I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NUBEQA 300 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg darolutamīda (*darolutamidum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 186 mg laktozes monohidrāta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Baltas līdz gandrīz baltas, ovālas formas tabletes, 16 mm garas un 8 mm platas, ar uzrakstu „300" vienā pusē un „BAYER" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

NUBEQA ir paredzēts pieaugušiem vīriešiem:
- nemetastātiska, pret kastrāciju rezistenta prostatas vēža (nmKRPV) ar augstu metastazēšanās risku ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- metastātiska hormonjutīga prostatas vēža (mHJPV) ārstēšanai kombinācijā ar androgēnu deprivācijas terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- metastātiska hormonjutīga prostatas vēža (mHJPV) ārstēšanai kombinācijā ar docetakselu un androgēnu deprivācijas terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstam-speciālistam ar pieredzi prostatas vēža ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā deva ir 600 mg darolutamīda (divas 300 mg tabletes), ko lieto divas reizes dienā un kas atbilst kopējai dienas devai 1200 mg (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Darolutamīda lietošana jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Ārstējot pacientus, kuriem nav veikta ķirurģiska kastrācija, jāturpina medikamentozā kastrācija ar luteinizējošo hormonu atbrīvojošā hormona (LHRH) agonistu vai antagonistu (GnRH analogu).

Metastātisks hormonjutīgs prostatas vēzis (mHJPV) – ārstēšana ar darolutamīdu kombinācijā ar docetakselu
Pacientiem ar mHJPV darolutamīda lietošana ir jāuzsāk kombinācijā ar docetakselu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pirmais no 6 docetaksela cikliem jāsaņem 6 nedēļu laikā pēc darolutamīda terapijas uzsākšanas. Jāievēro norādījumi docetaksela zāļu informācijā. Ārstēšana ar darolutamīdu jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei, pat ja docetaksela terapijas cikls tiek atlikts, uz laiku vai pilnībā pārtraukts.

Izlaista deva
Ja pacients aizmirst lietot devu, tā jālieto, tiklīdz pacients to atceras, pirms nākamās ieplānotās devas. Pacients nedrīkst lietot divas devas vienlaicīgi, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Devas modifikācija
Ja pacientam rodas ≥ 3. pakāpes toksicitāte vai ar darolutamīda lietošanu saistītas nepanesamas nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu), devas lietošana uz laiku jāpārtrauc vai deva jāsamazina līdz 300 mg divas reizes dienā, līdz simptomi mazinās. Pēc tam ārstēšanu var atsākt ar devu 600 mg divas reizes dienā.

Samazināt devu līdz mazāk par 300 mg divas reizes dienā nav ieteicams, jo efektivitāte nav pierādīta.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti
Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.
Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m^2), kuri nesaņem dialīzi, ieteicamā sākuma deva ir 300 mg divas reizes dienā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.
Pieejamie dati par darolutamīda farmakokinētiku pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti. Darolutamīda lietošana nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.
Pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (B un C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ieteicamā sākuma deva ir 300 mg divas reizes dienā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Darolutamīds nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā.

Lietošanas veids

NUBEQA ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Tabletes jānorij veselas ēdienreizes laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
Grūtnieces vai sievietes, kurām var iestāties grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nieru darbības traucējumi

Pieejamie par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežoti.
Šiem pacientiem var būt palielināta iedarbība, tāpēc viņi ir rūpīgi jākontrolē, vai neparādās nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pieejamie dati par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti, un darolutamīds nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.
Šiem pacientiem var būt palielināta iedarbība, tāpēc viņi ir rūpīgi jākontrolē, vai neparādās nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nesena kardiovaskulāra slimība

Pacientus ar klīniski nozīmīgu kardiovaskulāru slimību pēdējo 6 mēnešu laikā, tai skaitā insultu, miokarda infarktu, smagu/nestabilu stenokardiju, koronārās/perifērās artērijas šuntēšanu vai simptomātisku sastrēguma sirds mazspēju, izslēdza no klīniskiem pētījumiem. Tādēļ darolutamīda drošums šiem pacientiem nav pierādīts.
Ja ir parakstīts NUBEQA, pacientiem ar klīniski nozīmīgu kardiovaskulāru slimību šie traucējumi jāārstē atbilstoši apstiprinātām ārstēšanas vadlīnijām.

Hepatotoksicitāte

Aknu funkcionālo testu noviržu gadījumā, kas liecina par idiosinkrātisku zāļu izraisītu aknu bojājumu, pilnībā pārtrauciet ārstēšanu ar darolutamīdu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar citām zālēm

Spēcīgu CYP3A4 un P-gp induktoru lietošana darolutamīda terapijas laikā var samazināt darolutamīda koncentrāciju plazmā un nav ieteicama, izņemot gadījumus, ja nav pieejama alternatīva terapija. Jāapsver tādu alternatīvu vienlaicīgi lietotu zāļu izvēle, kas vājāk inducē CYP3A4 vai P-gp (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacienti jākontrolē, vai neparādās BCRP, OATP1B1 un OATP1B3 substrātu izraisītās nevēlamās blakusparādības, jo to vienlaicīga lietošana kopā ar darolutamīdu var paaugstināt šo substrātu koncentrāciju plazmā.
Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas kopā ar rosuvastatīnu, izņemot gadījumus, ja nav pieejama alternatīva terapija (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Androgēnu deprivācijas terapija var pagarināt QT intervālu

Ārstiem pirms NUBEQA lietošanas uzsākšanas jānovērtē ieguvuma un riska attiecība, tai skaitā *Torsade de pointes* iespējamība pacientiem, kuriem anamnēzē ir QT pagarināšanās riska faktori, un pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem zāles, kas var pagarināt QT intervālu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Informācija par palīgvielām

NUBEQA satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz darolutamīdu

CYP3A4 un P-gp induktori
Darolutamīds ir CYP3A4 un P-glikoproteīna (P-gp) substrāts.
Spēcīgu un vidēji spēcīgu CYP3A4 induktoru un P-gp induktoru (piem., karbamazepīns, fenobarbitāls, divšķautņu asinszāle, fenitoīns vai rifampicīns) lietošana darolutamīda terapijas laikā nav ieteicama, izņēmums ir alternatīvu terapijas iespēju trūkums. Jāapsver tādu alternatīvu vienlaicīgi lietotu zāļu izvēle, kas neinducē vai vāji inducē CYP3A4 vai P-gp.
Atkārtota rifampicīna (600 mg) – spēcīga CYP3A4 un P-gp induktora, lietošana kopā ar vienreizēju darolutamīda (600 mg) devu ēdienreizes laikā izraisīja darolutamīda vidējās iedarbības (AUC_{0-72}) samazināšanos par 72% un C_{max} samazināšanos par 52%.

CYP3A4, P-gp un BCRP inhibitori
Darolutamīds ir CYP3A4, P-gp un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP — *Breast Cancer Resistance Protein*) substrāts.
Lietojot CYP3A4, P-gp vai BCRP inhibitoru, klīniski nozīmīga zāļu savstarpējā mijiedarbība nav sagaidāma. Darolutamīdu var lietot vienlaicīgi ar CYP3A4, P-gp vai BCRP inhibitoriem. Vienlaicīga darolutamīda lietošana ar kombinētu P-gp un spēcīgu CYP3A4 inhibitoru paaugstina darolutamīda iedarbību, kas var paaugstināt darolutamīda blakusparādību risku. Ieteicams biežāk kontrolēt pacientus, vai nerodas darolutamīda blakusparādības, un, ja nepieciešams, mainīt darolutamīda devu. Itrakonazola (200 mg divas reizes dienā 1. dienā un vienu reizi dienā nākamās 7 dienas), spēcīga CYP3A4, P-gp un BCRP inhibitora, lietošana kopā ar vienreizēju darolutamīda devu (600 mg 5. dienā ēdienreizes laikā) izraisīja darolutamīda vidējās iedarbības (AUC_{0-72}) palielināšanos 1,7 reizes un C_{max} palielināšanos 1,4 reizes.

UGT1A9 inhibitori
Darolutamīds ir UGT1A9 substrāts.
UGT1A9 inhibitoru lietošanas gadījumā nav gaidāma klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība. Darolutamīdu var lietot vienlaicīgi ar UGT1A9 inhibitoriem.
Populācijas farmakokinētikas analīze pierādīja, ka lietojot darolutamīdu vienlaicīgi ar UGT1A9 inhibitoriem, darolutamīda iedarbība (AUC_{0-72}) palielinājās 1,2 reizes.

Docetaksels
Darolutamīda lietošana kombinācijā ar docetakselu pacientiem ar mHJPV neizraisīja klīniski nozīmīgas darolutamīda farmakokinētikas izmaiņas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Darolutamīda ietekme uz citām zālēm

BCRP, OATP1B1 un OATP1B3 substrāti
Darolutamīds ir krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) un organisko anjonu transportpolipeptīdu (OATP — *Organic Anion Transporting Polypeptides*) 1B1 un 1B3 inhibitors.
Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar rosuvastatīnu, izņemot gadījumus, ja nav pieejama alternatīva terapija. Jāapsver tādu alternatīvu vienlaicīgi lietotu zāļu izvēle, kas vājāk inhibē BCRP, OATP1B1 un OATP1B3.
Darolutamīda (600 mg divas reizes dienā 5 dienas) lietošana pirms vienlaicīgas vienreizējas rosuvastatīna (5 mg) devas lietošanas ēdienreizes laikā izraisīja rosuvastatīna vidējās iedarbības (AUC) un C_{max} palielināšanos aptuveni 5 reizes.
Pēc iespējas jāizvairās no darolutamīda vienlaicīga lietošanas ar citiem BCRP substrātiem. Darolutamīda lietošana var paaugstināt citu vienlaicīgi lietotu BCRP, OATP1B1 un OATP1B3 substrātu (piem., metotreksāts, sulfasalazīns, fluvastatīns, atorvastatīns, pitavastatīns) koncentrāciju plazmā. Tāpēc ieteicams kontrolēt pacientus, vai viņiem nerodas BCRP, OATP1B1 un OATP1B3 substrātu izraisītas nevēlamās blakusparādības. Turklāt, lietojot substrātu vienlaicīgi ar darolutamīdu, jāievēro uz šiem substrātiem attiecināmie ieteikumi, kas sniegti zāļu informācijā.

P-gp substrāti
Lietojot P-gp substrātus, klīniski nozīmīga zāļu savstarpējā mijiedarbība nav sagaidāma. Darolutamīdu var lietot vienlaicīgi ar P-gp substrātiem (piemēram, digoksīnu, verapamilu vai nifedipīnu). Vienlaicīga darolutamīda lietošana kopā ar jutīgo P-gp substrātu dabigatrāna eteksilātu neizraisīja dabigatrāna iedarbības (AUC un C_{max}) palielināšanos.

CYP3A4 substrāti
Darolutamīds ir vājš CYP3A4 induktors.
Lietojot CYP substrātus, klīniski nozīmīga zāļu savstarpējā mijiedarbība nav sagaidāma. Darolutamīdu var lietot vienlaicīgi ar CYP substrātiem (piemēram, varfarīnu, levotiroksīnu, omeprazolu). Darolutamīda (600 mg divas reizes dienā 9 dienas) lietošana pirms vienlaicīgas jutīga CYP3A4 substrāta midazolāma (1 mg) vienreizējas devas lietošanas ēdienreizes laikā izraisīja midazolāma vidējās iedarbības (AUC) un C_{max} samazināšanos par attiecīgi 29% un 32%.
In vitro darolutamīds neinhibēja izvēlēto CYP substrātu metabolismu klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

Docetaksels
Darolutamīda lietošana kombinācijā ar docetakselu pacientiem ar mHJPV neizraisīja klīniski nozīmīgas docetaksela farmakokinētikas izmaiņas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Zāles, kas pagarina QT intervālu

Tā kā androgēnu deprivācijas terapija var pagarināt QT intervālu, ir rūpīgi jānovērtē lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas pagarina QT intervālu, vai ar zālēm, kas var izraisīt *Torsade de pointes*. Šādas zāles ir IA klases antiaritmiskie līdzekļi (piemēram, hinidīns, dizopiramīds) vai III klases antiaritmiskie līdzekļi (piemēram, amiodarons, sotalols, dofetilīds, ibutilīds), metadons, moksifloksacīns un antipsihotiskie līdzekļi (piemēram, haloperidols).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Šīs zāles nav paredzētas lietošanai sievietēm reproduktīvā vecumā. Tās nedrīkst lietot grūtnieces, sievietes, kurām varētu būt grūtniecība, vai sievietes, kuras baro bērnu ar krūti (skatīt 4.1. un 4.3. apakšpunktu).

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Nav zināms, vai darolutamīds vai tā metabolīti ir konstatējami spermā. Ja pacientam ir dzimumattiecības ar sievieti reproduktīvā vecumā, ārstēšanas ar NUBEQA laikā un 1 nedēļu pēc ārstēšanas beigām jālieto augsti efektīva kontracepcijas metode (neveiksmes rādītājs < 1% gadā), lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos.

Grūtniecība

Pamatojoties uz darolutamīda darbības mehānismu, tas var radīt kaitējumu auglim. Neklīniskie pētījumi par toksisku ietekmi uz reproduktivitāti nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu).
Nav zināms, vai darolutamīds vai tā metabolīti izdalās spermā. Ja pacientam ir dzimumattiecības ar grūtnieci, ārstēšanas ar NUBEQA laikā un 4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām jālieto prezervatīvs. Jāizvairās no augļa pakļaušanas androgēnu receptoru inhibitora iedarbībai, spermai nokļūstot grūtnieces organismā, jo tas var ietekmēt augļa attīstību.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai darolutamīds vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pētījumi ar dzīvniekiem, lai izvērtētu darolutamīda vai tā metabolītu izdalīšanos pienā, nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku bērnam, kas tiek barots ar krūti.

Fertilitāte

Dati par darolutamīda ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami.
Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka NUBEQA var ietekmēt vīriešu reproduktīvo potenciālu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

NUBEQA neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības pacientiem ar:
- nmKRPV vai mHJPV, kuri saņem darolutamīdu, ir nogurums/astēniskie stāvokļi (13,7%);
- mHJPV, kuri saņem darolutamīdu kombinācijā ar docetakselu, ir izsitumi (16,6%) un hipertensija (13,8%).

Lai saņemtu papildu informāciju par drošumu, lietojot darolutamīdu kombinācijā ar citām zālēm, skatīt attiecīgo zāļu informāciju.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Pacientiem ar nmKRPV vai mHJPV, kuri ārstēti ar darolutamīdu, novērotās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas 1. tabulā. Pacientiem ar mHJPV, kuri ārstēti ar darolutamīdu kombinācijā ar docetakselu, novērotās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas 2. tabulā. Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai. Tās ir sagrupētas atbilstoši sastopamības biežumam. Sastopamības biežuma grupas ir definētas, ņemot vērā šādus nosacījumus — ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100); reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000); ļoti reti (< 1/10 000); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots nmKRPV un mHJPV pacientiem, kuri ARAMIS un ARANOTE pētījumos ārstēti ar darolutamīdu[a]

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA)	Ļoti bieži	Bieži
Sirds funkcijas traucējumi		Išēmiska sirds slimība[b] Sirds mazspēja[c]
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi[d]
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Sāpes ekstremitātē Lūzumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums/astēniskie stāvokļi[e]	
Izmeklējumi[f]	Samazināts neitrofilo leikocītu skaits, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts AlAT līmenis, paaugstināts AsAT līmenis	

[a] Pacientiem, kuri ARAMIS un ARANOTE pētījumos ārstēti ar darolutamīdu, iedarbības ilguma mediāna bija 18,2 mēneši (diapazons: 0,0-44,3 mēneši), bet pacientiem, kuri lietoja placebo, tā bija 11,6 mēneši (diapazons: 0,0-40,5 mēneši).

[b] Ietver koronāro artēriju arteriosklerozi, koronāro artēriju slimību, koronāro artēriju oklūziju, koronāro artēriju stenozi, akūtu koronāro sindromu, akūtu miokarda infarktu, stenokardiju, nestabilu stenokardiju, miokarda infarktu, miokarda išēmiju.

[c] Ietver sirds mazspēju, akūtu sirds mazspēju, hronisku sirds mazspēju, sastrēguma sirds mazspēju, kardiogēno šoku, sirds mazspēju ar saglabātu izsviedes frakciju.

[d] Ietver izsitumus, makulozus izsitumus, makulopapulozus izsitumus, papulozus izsitumus, pustulozus izsitumus, eritēmu, dermatītu.

[e] Ietver nogurumu un astēniju, letarģiju un savārgumu.

[f] Nevēlamo blakusparādību vispārējie terminoloģijas kritēriji (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* – CTCAE), versija 5.0. Sastopamības biežums ir noteikts, pamatojoties uz ziņotajām laboratorisko rādītāju novirzēm.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem ar mHJPV, kuri ārstēti ar darolutamīdu kombinācijā ar docetakselu ARASENS pētījumā[a, b]

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA)	Ļoti bieži	Bieži
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija[c]	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi[d, e]	
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Lūzumi
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Ginekomastija
Izmeklējumi[f]	Samazināts neitrofīlo leikocītu skaits, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts AlAT līmenis paaugstināts AsAT līmenis	

[a] Pacientiem, kuri ārstēti ar darolutamīdu un docetakselu, iedarbības ilguma mediāna bija 41,0 mēnesis (diapazons: 0,1-56,5 mēneši), bet pacientiem, kuri ārstēti ar placebo un docetakselu, tā bija 16,7 mēneši (diapazons: 0,3-55,8 mēneši).

[b] Nevēlamo blakusparādību sastopamība var būt saistīta ne tikai ar darolutamīdu, bet arī ar kombinācijā lietotajām zālēm.

[c] Ietver hipertensiju, paaugstinātu asinsspiedienu, hipertensijas ārkārtas situāciju.
[d] Ietver izsitumus, zāļu izraisītus izsitumus, eritematozus izsitumus, folikulārus izsitumus, makulozus izsitumus, makulopapulozus izsitumus, papulozus izsitumus, niezošus izsitumus, pustulozus izsitumus, vezikulārus izsitumus, eritēmu, dermatītu.
[e] Lielāka sastopamība bija pirmajos 6 ārstēšanas mēnešos.
[f] Nevēlamo blakusparādību vispārējie terminoloģijas kritēriji (CTCAE), versija 4.03. Sastopamība pamatojas uz ziņotajām laboratorisko rādītāju novirzēm.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Aknu funkcionālie testi
Darolutamīda klīniskajos pētījumos ir ziņots par idiosinkrātisku, zāļu izraisītu aknu bojājumu ar 3. vai 4. pakāpes alanīnaminotransferāzes (AlAT) un/vai aspartātaminotransferāzes (AsAT) līmeņa paaugstināšanos līdz ≥ 5 un ≥ 20 x virs normas augšējās robežas (NAR), tai skaitā vienā gadījumā vienlaikus bija gan paaugstināts transamināžu līmenis, gan arī paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis ≥ 2 x NAR. Laiks līdz to sākumam svārstījās no 1 mēneša līdz 12mēnešiem pēc darolutamīda terapijas uzsākšanas. Daudzos gadījumos AlAT un AsAT līmeņa paaugstināšanās bija atgriezeniska pēc darolutamīda lietošanas pārtraukšanas. Precīzākus norādījumus skatīt 4.4. apakšpunktā.

Nemetastātisks, pret kastrāciju rezistents prostatas vēzis (nmKRPV) un metastātisks hormonjutīgs prostatas vēzis (mHJPV) – ārstēšana ar darolutamīdu
Nogurums
Par nogurumu/astēniskiem stāvokļiem ziņoja 13,7% pacientu, kuri lietoja darolutamīdu, un 11,7% pacientu, kuri lietoja placebo. Par vissmagākās – 3. pakāpes notikumiem ziņoja 0,4% pacientu, kuri lietoja darolutamīdu, un 0,9% pacientu, kuri lietoja placebo. Lielākajai daļai pacientu (10,0% pacientu, kuri lietoja darolutamīdu, un 8,5% pacientu, kuri lietoja placebo) bija nogurums (neieskaitot astēniju, letarģiju un savārgumu).

Lūzumi
Lūzumi radās 4,1% pacientu, kuri lietoja darolutamīdu, un 3,2% pacientu, kuri lietoja placebo.

Išēmiskā sirds slimība un sirds mazspēja
Išēmiskā sirds slimība radās 3,4% pacientu, kuri lietoja darolutamīdu, un 2,2% pacientu, kuri lietoja placebo. 5. pakāpes notikumi radās 0,4% pacientu, kuri lietoja darolutamīdu, un 0,4% pacientu, kuri lietoja placebo. Sirds mazspēja radās 1,6% pacientu, kuri lietoja darolutamīdu, un 0,9% pacientu, kuri lietoja placebo.

Samazināts neitrofilo leikocītu skaits
Par samazinātu neitrofilo leikocītu skaitu kā laboratorisko rādītāju novirzi no normas ziņoja 17,3% pacientu, kuri lietoja darolutamīdu, un 7,4% pacientu, kuri lietoja placebo. Laika mediāna līdz zemākajai vērtībai bija 225 dienas. Laboratorisko rādītāju novirzes izpaudās galvenokārt kā 1. vai 2. pakāpes novirzes. Par 3. un 4. pakāpes neitrofilo leikocītu skaita samazināšanos ziņoja attiecīgi 2,6% un 0,3% pacientu. Tikai viens pacients pilnībā pārtrauca darolutamīda lietošanu neitropēnijas dēļ. Neitropēnija bija īslaicīga vai atgriezeniska (83% pacientu) un nebija saistīta ar klīniski nozīmīgām pazīmēm vai simptomiem.

Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs
Par paaugstinātu bilirubīna līmeni kā laboratorisko rādītāju novirzi no normas ziņoja 16,1% pacientu, kuri lietoja darolutamīdu, un 6,1% pacientu, kuri lietoja placebo. Epizodes galvenokārt bija 1. vai 2. pakāpes un nebija saistītas ar klīniski nozīmīgām pazīmēm vai simptomiem, un izzuda pēc darolutamīda lietošanas pārtraukšanas. Par 3. un 4. pakāpes bilirubīna līmeņa paaugstināšanos ziņoja 0,2% pacientu, kuri lietoja darolutamīdu, un 0% pacientu, kuri lietoja placebo. Darolutamīda grupā vidējais laiks līdz pirmajam bilirubīna līmeņa paaugstināšanās sākumam bija 187 dienas, un pirmās epizodes vidējais ilgums bija 172 dienas. Viens pacients pārtrauca zāļu lietošanu paaugstināta bilirubīna līmeņa dēļ.

Paaugstināts AlAT un AsAT līmenis
Par paaugstinātu AlAT līmeni kā laboratorisko rādītāju novirzi no normas ziņoja 13,3% pacientu, kuri lietoja darolutamīdu, un 9,7% pacientu, kuri lietoja placebo. Par paaugstinātu AsAT līmeni kā laboratorisko rādītāju novirzi no normas ziņoja 22,0% pacientu, kuri lietoja darolutamīdu, un 13,4% pacientu, kuri lietoja placebo. Epizodes galvenokārt bija 1. vai 2. pakāpes un nebija saistītas ar klīniski nozīmīgām pazīmēm vai simptomiem, un izzuda pēc darolutamīda lietošanas pārtraukšanas. Par 3. un 4. pakāpes AlAT līmeņa paaugstinājumu ziņoja 0,9% pacientu, kuri lietoja darolutamīdu, un 0,3% pacientu, kuri lietoja placebo. Par 3. un 4. pakāpes AsAT līmeņa paaugstinājumu ziņoja 1,2% pacientu, kuri lietoja darolutamīdu, un 0,3% pacientu, kuri lietoja placebo. Darolutamīda grupā vidējais laiks līdz pirmajam AlAT līmeņa paaugstināšanās sākumam bija 253 dienas un AsAT līmeņa paaugstināšanās sākumam – 257 dienas. Pirmās epizodes vidējais ilgums AlAT līmeņa paaugstināšanās gadījumā bija 122 dienas, bet AsAT līmeņa paaugstināšanās gadījumā – 121 diena. Paaugstināta AlAT un AsAT līmeņa dēļ zāļu lietošanu pārtrauca attiecīgi 2 un 3 pacienti.

Metastātisks hormonjutīgs prostatas vēzis (mHJPV) – ārstēšana ar darolutamīdu kombinācijā ar docetakselu
Hipertensija
ARASENS pētījumā par hipertensiju ziņoja 13,8% pacientu, kuri ārstēti ar darolutamīdu kombinācijā ar docetakselu, un 9,4% pacientu, kuri ārstēti ar placebo kombinācijā ar docetakselu.
Par 3. pakāpes hipertensiju ziņoja 6,4% pacientu, kuri ārstēti ar darolutamīdu kombinācijā ar docetakselu, salīdzinājumā ar 3,5% pacientu, kuri ārstēti ar placebo kombinācijā ar docetakselu. Abās ārstēšanas grupās vienam pacientam bija 4. pakāpes hipertensija.
Darolutamīda un docetaksela grupā ziņots par vienu 5. pakāpes hipertensijas gadījumu ar 5. pakāpes arteriosklerozi. Šim pacientam bija ilgstoša hipertensija un smēķēšana anamnēzē, un par šo gadījumu ziņoja vairāk nekā 3 gadus pēc darolutamīda terapijas uzsākšanas. Abās ārstēšanas grupās par hipertensiju biežāk ziņoja pacientiem bez hipertensijas anamnēzē.

Lūzumi
Lūzumi radās 7,5% pacientu, kurus ārstēja ar darolutamīdu kombinācijā ar docetakselu, un 5,1% pacientu, kuri ārstēti ar placebo kombinācijā ar docetakselu.

Samazināts neitrofilo leikocītu skaits
Par samazinātu neitrofilo leikocītu skaitu kā laboratorisko rādītāju novirzi no normas ziņoja 50,6% pacientu, kuri ārstēti ar darolutamīdu kombinācijā ar docetakselu, un 45,5% pacientu, kuri ārstēti ar placebo kombinācijā ar docetakselu. Par 3. un 4. pakāpes neitrofilo leikocītu skaita samazināšanos ziņoja 34,4% pacientu, kurus ārstēja ar darolutamīdu kombinācijā ar docetakselu un 31,4% pacientu, kuri ārstēti ar placebo kombinācijā ar docetakselu. Abās terapijas grupās neitrofilo leikocītu skaita samazināšanās un neitropēnijas sastopamība pirmajos ārstēšanas mēnešos bija visaugstākā, pēc tam šo notikumu sastopamība un smagums samazinājās.

Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs
Par paaugstinātu bilirubīna līmeni kā laboratorisko rādītāju novirzi no normas ziņoja 19,6% pacientu, kuri ārstēti ar darolutamīdu kombinācijā ar docetakselu, un 10,0% pacientu, kuri ārstēti ar placebo kombinācijā ar docetakselu. Šīs epizodes galvenokārt izpaudās kā 1. vai 2. pakāpes traucējumi. Par 3. un 4. pakāpes bilirubīna līmeņa paaugstināšanos ziņoja 0,5% pacientu, kurus ārstēja ar darolutamīdu kombinācijā ar docetakselu, un 0,3% pacientu, kuri ārstēti placebo kombinācijā ar docetakselu.

Paaugstināts AlAT un AsAT līmenis
Par paaugstinātu alanīnaminotransferāzes (AlAT) līmeni asinīs kā laboratorisko rādītāju novirzi no normas ziņoja 42,3 % pacientu, kuri ārstēti ar darolutamīdu kombinācijā ar docetakselu, un 38,0% pacientu, kuri ārstēti ar placebo kombinācijā ar docetakselu. Par paaugstinātu aspartātaminotransferāzes (AsAT) līmeni asinīs kā laboratorisko rādītāju novirzi no normas ziņoja 43,9 % pacientu, kuri ārstēti ar darolutamīdu kombinācijā ar docetakselu, un attiecīgi 39,3% pacientu, kuri ārstēti ar placebo kombinācijā ar docetakselu. AlAT un AsAT līmeņa paaugstināšanās galvenokārt izpaudās kā 1. pakāpes traucējumi. Par 3. un 4. pakāpes AlAT līmeņa paaugstināšanos ziņoja 3,7% pacientu, kuri ārstēti ar darolutamīdu kombinācijā ar docetakselu, un 3,0% pacientu, kuri ārstēti ar placebo kombinācijā ar docetakselu. Par 3. un 4. pakāpes AsAT līmeņa paaugstināšanos ziņoja 3,6% pacientu, kuri ārstēti ar darolutamīdu kombinācijā ar docetakselu, un 2,3% pacientu, kuri ārstēti ar placebo kombinācijā ar docetakselu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Lielākā klīniski pētītā darolutamīda deva ir 900 mg divas reizes dienā, kas atbilst kopējai dienas devai 1 800 mg. Lietojot šo devu, netika novērota devu ierobežojoša toksicitāte.
Ņemot vērā piesātinošo uzsūkšanos (skatīt 5.2. apakšpunktu) un pierādījumu trūkumu par akūtu toksicitāti, nav paredzams, ka darolutamīda deva, kas lielāka par ieteicamo, izraisīs toksicitāti.
Ja lietota lielāka deva, nekā ieteicams, ārstēšanu ar darolutamīdu var turpināt, lietojot nākamo devu ieplānotajā laikā.
Darolutamīdam nav specifiska antidota, un nav noteikti pārdozēšanas simptomi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: endokrīnās terapijas līdzekļi, antiandrogēni; ATĶ kods: L02BB06

Darbības mehānisms

Darolutamīds ir androgēnu receptoru (AR) inhibitors ar elastīgu polāri aizvietotu pirazola struktūru, kas ar lielu afinitāti piesaistās tieši pie receptoru liganda piesaistes domēna.
Darolutamīds konkurējoši inhibē androgēnu piesaistīšanos, AR nukleāro translokāciju un AR mediēto transkripciju. Galvenais metabolīts keto-darolutamīds *in vitro* uzrādīja darolutamīdam līdzīgu aktivitāti. Ārstēšana ar darolutamīdu samazina prostatas audzēja šūnu proliferāciju, izraisot spēcīgu pretaudzēja iedarbību.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc iekšķīgas 600 mg darolutamīda lietošanas divas reizes dienā nenovēroja vidējā QTcF intervāla pagarināšanos (t.i., lielāka nekā 10 msek.) salīdzinājumā ar placebo.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Efektivitāte un drošums tika pierādīts 3 randomizētos, placebo kontrolētos, daudzcentru III fāzes pētījumos pacientiem ar nmKRPV (ARAMIS) un mHJPV (ARANOTE un ARASENS). Visi pacienti saņēma vienlaicīgi luteinizējošo hormonu atbrīvojošā hormona (LHRH) agonistu vai antagonistu, vai viņiem tika veikta bilaterāla orhektomija.

Nemetastātisks, pret kastrāciju rezistents prostatas vēzis (nmKRPV) – ārstēšana ar darolutamīdu
Darolutamīda efektivitāte un drošums tika novērtēts randomizētā, dubultaklā, placebo kontrolētā, daudzcentru III fāzes pētījumā (ARAMIS) pacientiem ar nemetastātisku (novērtējot ar standarta DT, skeleta scintigrāfiju, MRI), pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi, kuriem prostatas specifiskā antigēna rādītāja dubultošanās laiks (PSADL) bija ≤ 10 mēneši.
Pacienti tika iekļauti pētījumā, ja viņiem pēc prostatas specifiskā antigēna (PSA) viszemākā līmeņa sasniegšanas tika iegūtas 3 analīzes ar pieaugošu PSA līmeni, paņemtas vismaz ar 1 nedēļas intervālu androgēnu deprivācijas terapijas laikā, PSA līmenis skrīninga vizītē bija ≥ 2 ng/ml un kastrācijas līmeņa testosterona koncentrācija serumā < 1,7 nmol/l.
Pētījumā bija atļauts iekļaut pacientus ar epileptiskām lēkmēm anamnēzē. Darolutamīda grupā tika iekļauti 12 pacienti (0,21%) ar epileptiskām lēkmēm anamnēzē.
Pētījumā neiekļāva pacientus ar nekontrolētu hipertensiju vai nesenu (pēdējo 6 mēnešu laikā) insultu, miokarda infarktu, smagu/nestabilu stenokardiju, koronāro/perifēro artēriju šuntēšanu, III vai IV klases sastrēguma sirds mazspēju pēc Ņujorkas Sirds asociācijas (NYHA — *New York Heart Association*) klasifikācijas.
Pētījumā neiekļāva pacientus, kuri 28 dienu laikā pirms randomizācijas ārstēšanā bija saņēmuši otrās paaudzes AR inhibitorus, piemēram, enzalutamīdu, apalutamīdu vai darolutamīdu, vai CYP17 enzīma inhibitorus, piemēram, abiraterona acetātu, kā arī pacientus, kuri bija lietojuši sistēmiskos kortikosteroīdus devā, kas lielāka par 10 mg prednizonam līdzvērtīgai devai/dienā.
Kopumā tika randomizēti 1509 pacienti attiecībā 2:1, lai saņemtu 600 mg darolutamīda iekšķīgi divas reizes dienā (n=955) vai atbilstošu placebo (n=554).
Pētījumā bija atļauts iekļaut pacientus, kuriem konstatēja iegurņa limfmezglus < 2 cm mazākajā izmērā zem aortas bifurkācijas vietas. Metastāžu trūkumu vai esamību novērtēja neatkarīga centrāla radioloģiskā pārskata komiteja. Šajā analīzē tika iekļauti 89 pacienti, kuriem retrospektīvi konstatētas metastāzes sākuma stāvokļa novērtējumā. Randomizācija bija stratificēta pēc PSADL (≤ 6 mēneši vai > 6 mēneši) un atbilstoši osteoklastu mērķterapijai iekļaušanas brīdī (jā vai nē).

Abās ārstēšanas grupās turpmāk minētie pacientu demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 74 gadi (diapazons: 48-95), un 9% no pacientiem bija 85 gadus veci vai vecāki. Sadalījums atbilstoši rasei bija šāds — 79% baltā rase, 13% aziāti un 3% melnās rases pacienti. Vairumam pacientu diagnozes noteikšanas brīdī punktu skaits pēc Glīsona skalas bija 7 vai lielāks (73%). PSADL mediāna bija 4,5 mēneši. Deviņiem procentiem (9%) pacientu iepriekš bija veikta orhektomija, 25% pacientu iepriekš bija veikta prostatektomija, un 50% pacientu bija saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju staru terapiju. Septiņdesmit seši procenti (76%) pacientu bija saņēmuši vairāk nekā vienu iepriekšēju antihormonālu ārstēšanu. Uzsākot pētījumu, pacientu vispārējā stāvokļa novērtējums pēc Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupas (ECOG PS — *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) klasifikācijas atbilda 0 (69%) vai 1 (31%) punktam.

Ārstēšanu ar darolutamīdu turpināja līdz radioloģiskai slimības progresēšanai, ko atbilstoši tradicionālajām radioloģiskām metodēm (DT, skeleta scintigrāfija, MRI) novērtēja maskēta centrālā izvērtēšanas komiteja, nepieņemamai toksicitātei vai zāļu lietošanas pārtraukšanai.
Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez metastāzēm (MFS — *metastasis free survival*). Sekundārie mērķa kritēriji bija kopējā dzīvildze (OS — *overall survival*), laiks līdz sāpju progresēšanai, laiks līdz pirmās citotoksiskās ķīmijterapijas uzsākšanai prostatas vēža ārstēšanai un laiks līdz pirmajiem simptomātiskajiem skeleta sistēmas notikumiem (definēti kā jebkas no turpmāk minētā: ārējā staru terapija skeleta simptomu mazināšanai, jauns simptomātisks patoloģisks kaula lūzums, muguras smadzeņu kompresija vai ar audzēju saistīta ortopēdiska ķirurģiska iejaukšanās).

Ārstēšana ar darolutamīdu uzlaboja MFS salīdzinājumā ar placebo (skatīt 3. tabulu un 1. attēlu).

MFS rezultāti bija konsekventi pacientu apakšgrupās neatkarīgi no PSADL, iepriekšējas kaulu mērķterapijas līdzekļu lietošanas vai lokāli-reģionālās slimības. Konsekventi MFS rezultāti tika konstatēti vēl šādās apakšgrupās: PSA rādītājs sākuma stāvoklī, punktu skaits pēc Glīsona klasifikācijas diagnozes noteikšanas brīdī, vecums, ģeogrāfiskais reģions, ECOG PS sākuma stāvoklī, rase un iepriekšējo hormonterapiju skaits.
Pēc primārās MFS analīzes, kad pētījums kļuva atklāts, pacientiem, kuri saņēma placebo, tika piedāvāta ārstēšana ar atklātu darolutamīdu (krusteniskā pētījuma iespēja). No 554 pacientiem, kuri tika randomizēti placebo, 170 (31%) pārgāja uz darolutamīda terapiju. OS analīze netika pielāgota attiecībā uz pārejas ietekmi.

Gala analīzes brīdī ārstēšana ar darolutamīdu bija nozīmīgi uzlabojusi kopējo dzīvildzi salīdzinājumā ar placebo (mediāna netika sasniegta nevienā no grupām, skatīt 3. tabulu un 2. attēlu). Ārstēšana ar darolutamīdu bija arī nozīmīgi pagarinājusi laika periodu līdz sāpju progresēšanai, laiku līdz pirmās citotoksiskās ķīmijterapijas uzsākšanai un laiku līdz pirmajam simptomātiskajam skeleta sistēmas notikumam salīdzinājumā ar placebo (skatīt 3. tabulu).

Galīgās analīzes brīdī ārstēšanas ilguma mediāna kombinētajā dubultaklajā un atklātajā pētījuma periodā pacientiem, kuri ārstēti ar darolutamīdu, bija 33,3 mēneši (diapazons: 0,0-74,0 mēneši).

Visas analīzes tika veiktas pilnās analīzes kopā.

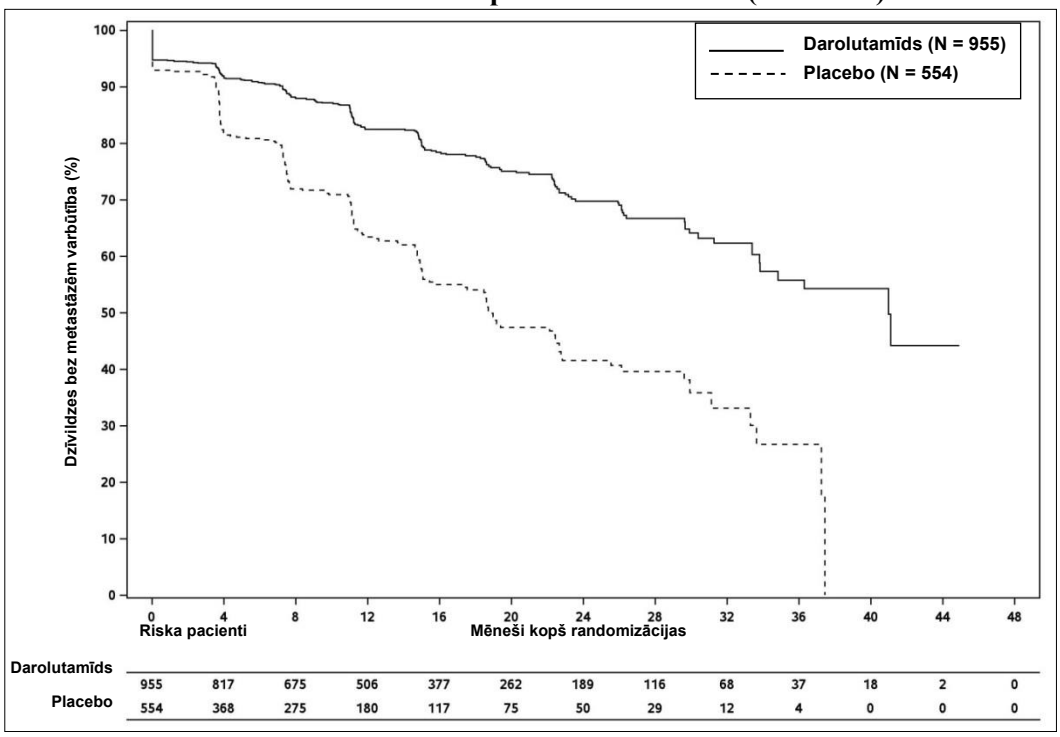
3. tabula. Efektivitātes rezultāti ARAMIS pētījumā

Efektivitātes rādītājs	**Pacientu skaits (%) ar notikumiem**		**Mediāna (mēneši) (95% TI)**		**Riska attiecība[b] (95% ticamības intervāls [TI]) p vērtība (divpusēja)**
	Darolutamīds (N=955)	**Placebo[a] (N=554)**	**Darolutamīds (N=955)**	**Placebo[a] (N=554)**	
Dzīvildze bez metastāzēm[c]	221 (23,1%)	216 (39,0%)	40,4 (34,3; NS)	18,4 (15,5; 22,3)	0,413 (0,341; 0,500) <0,000001
Kopējā dzīvildze	148 (8,2%)	106 (19,1%)	NS (56,1; NS)	NS (46,9; NS)	0,685 (0,533; 0,881) 0,003048
Laiks līdz sāpju progresēšanai[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
Laiks līdz pirmās citotoksiskās ķīmijterapijas uzsākšanai	127 (13,3%)	98 (17,7%)	NS (NS; NS)	NS (NS; NS)	0,579 (0,444; 0,755) 0,000044
Laiks līdz pirmajam simptomātiskajam skeleta sistēmas notikumam	29 (3,0%)	28 (5,1%)	NS (NS; NS)	NS (NS; NS)	0,484 (0,287; 0,815) 0,005294

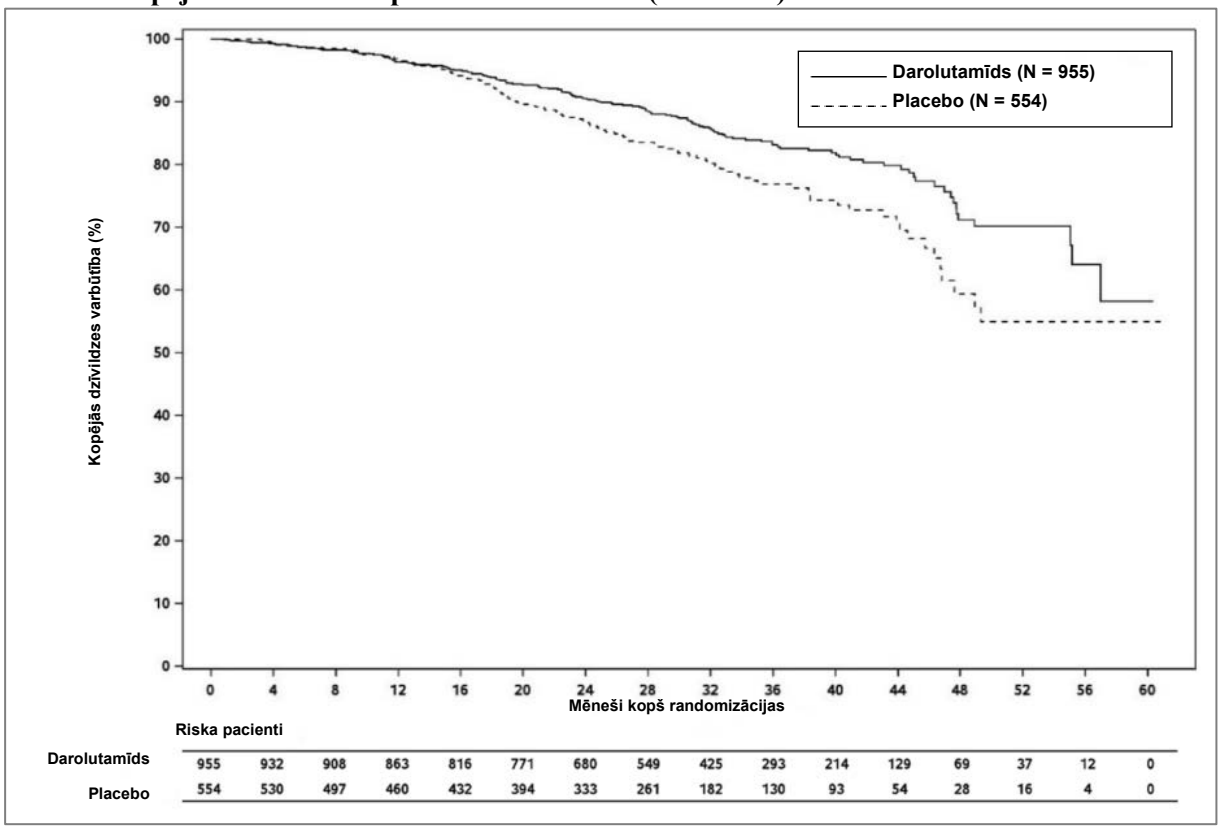
[a] tai skaitā 170 pacienti, kuri piedalījās krustotajā pētījumā ar atklātu darolutamīdu
[b] Riska attiecība < 1 par labu darolutamīdam
[c] attiecībā uz MFS un laiku līdz sāpju progresēšanai primārā pabeigšanas laikā veiktā analīze tiek uzskatīta par galīgo analīzi
[d] Pacienta ziņots iznākums atbilstoši Īsās sāpju novērtēšanas anketas saīsinātajai versijai (*Brief Pain Inventory--Short Form*).
NS: nav sasniegts.

Ārstēšana ar darolutamīdu pagarināja dzīvildzi bez progresēšanas (PFS, mediāna 36,8 mēneši salīdzinājumā ar 14,8 mēnešiem, HR=0,380, nominālā p<0,000001) un laiku līdz PSA progresēšanai (mediāna 29,5 mēneši salīdzinājumā ar 7,2 mēnešiem, HR=0,164, nominālā p<0,000001). Ietekme uz visiem dzīvildzes rādītājiem (MFS, OS un PFS) bija konsekventa.

1. attēls. Dzīvildzes bez metastāzēm Kaplāna-Meiera līknes (ARAMIS)



2. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplāna-Meiera līknes (ARAMIS)



Pacientiem, kuri ARAMIS pētījumā (dubultmaskētā) lietoja darolutamīdu, bija nozīmīgi lielāks apstiprinātas PSA atbildes reakcijas rādītājs (definēts kā ≥ 50% samazināšanās salīdzinājumā ar

sākuma stāvokli) salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo, 84,0% salīdzinājumā ar 7,9% (atšķirība = 76,1%, p<0,000001) (nominālā p-vērtība, tikai informatīva nozīme).

Metastātisks hormonjutīgs prostatas vēzis (mHJPV) – ārstēšana ar darolutamīdu
Darolutamīda efektivitāte un drošums tika novērtēts daudzcentru, dubultaklā, ar placebo kontrolētā III fāzes pētījumā (ARANOTE) pacientiem ar mHJPV. Kopumā tika randomizēti 669 pacienti attiecībā 2:1, lai saņemtu 600 mg darolutamīda iekšķīgi divas reizes dienā (n=446) vai atbilstošu placebo (n=223). Ārstēšanu ar darolutamīdu vai placebo turpināja līdz slimības progresēšanai, pretaudzēju terapijas maiņai, nepieņemamai toksicitātei, nāvei vai zāļu lietošanas pārtraukšanai.

Metastāžu klātbūtni novērtēja neatkarīga centrāla radioloģiskā pārskata komiteja. Pacienti tikai ar reģionālo limfmezglu iesaisti (M0) tika izslēgti no pētījuma. Randomizācija bija stratificēta pēc viscerālo metastāžu esamības un iepriekšējas lokālās terapijas lietošanas.
Pētījumā neiekļāva pacientus, kuri ārstēšanā bija saņēmuši otrās paaudzes AR inhibitorus, piemēram, enzalutamīdu, apalutamīdu vai darolutamīdu, vai CYP17 enzīma inhibitorus, piemēram, abiraterona acetātu, vai ķīmijterapiju, tai skaitā docetakselu.

Abās ārstēšanas grupās turpmāk minētie pacientu demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 70 gadi (diapazons: 43-93), un 4,2% pacientu bija 85 gadus veci vai vecāki. Sadalījums atbilstoši rasei bija šāds — 56,2% baltā rase, 31,2% aziāti, 9,7% melnā vai afroamerikāņu rase un 2,8% cita rase. Vairumam pacientu diagnozes noteikšanas brīdī punktu skaits pēc Glīsona skalas bija 8 vai lielāks (68,3%). Pētījuma sākumā 49,8% pacientu vispārējā stāvokļa novērtējums pēc ECOG FS klasifikācijas bija 0 punkti, 47,2% pacientu — 1 punkts un 3,0% pacientu — 2 punkti. 72,5% pacientu slimība tika diagnosticēta *de novo* un 21,7% pacientu bija slimības recidīvs. Uzsākot pētījumu, 3,8% pacientu bija M1a stadija (metastāzes tikai nereģionālajos limfmezglos), 77,1% pacientu bija M1b stadija (metastāzes kaulos ar vai bez metastāzēm limfmezglos) un 19,1% pacientu bija M1c stadija (viscerālas metastāzes ar vai bez metastāzēm limfmezglos vai ar vai bez metastāzēm kaulos). PSA līmeņa mediāna sākuma stāvoklī bija 21,3 µg/l. 70,6% pacientu slimība bija plaši izplatījusies un 29,4% tā nebija plaši izplatījusies. Plaši izplatīta slimība tika definēta kā viscerālu metastāžu klātbūtne vai 4 vai vairāk kaulu bojājumi, ar vismaz 1 metastāzi mugurkaula skriemeļos un iegurņa kaulos. Pētījumā bija atļauts iekļaut pacientus ar krampju lēkmēm anamnēzē, un 1 šāds pacients (0,2%) tika iekļauts darolutamīda grupā.

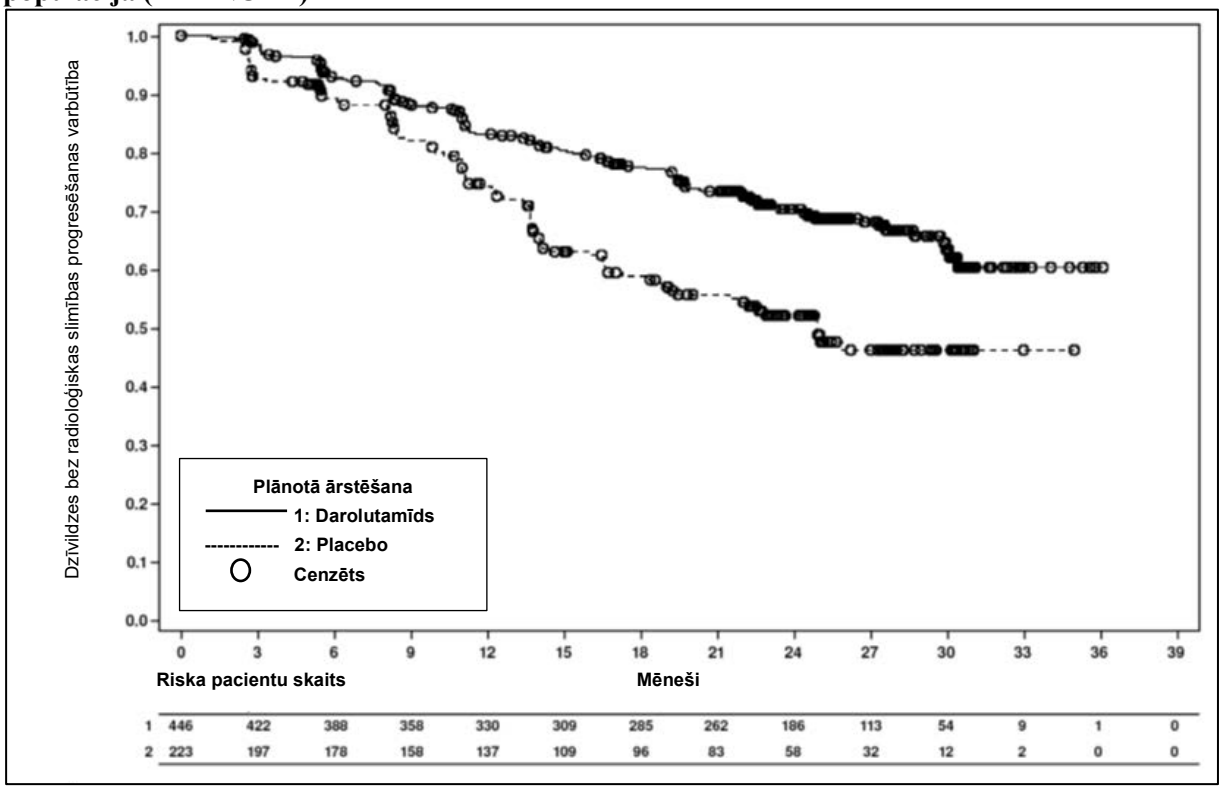
Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez radioloģiskas slimības progresēšanas (*radiological progression free survival,* rPFS).
Sekundārie mērķa kritēriji bija kopējā dzīvildze (*overall survival*, OS), laiks līdz turpmākās pretaudzēju terapijas uzsākšanai, laiks līdz pret kastrāciju rezistenta prostatas vēža attīstībai, laiks līdz PSA rādītāja progresēšanai, nenosakāms PSA rādītājs un laiks līdz sāpju progresēšanai. Sāpju progresēšanu novērtēja pēc pacienta ziņotā iznākuma (*patient reported outcome*, PRO) atbilstoši Īsās sāpju novērtēšanas anketas saīsinātajai versijai (*Brief Pain Inventory-Short Form*, BPI-SF) un definēja kā pasliktināšanos par vismaz 2 punktiem salīdzinājumā ar mazāko vērtību, vai īslaicīgas vai ilgstošas darbības opioīdu terapijas uzsākšanu ļaundabīgas slimības simptomu mazināšanai ≥7 secīgas dienas. rPFS analīzes datu apkopošanas noslēgums bija 2024. gada 7. jūnijs. Pēc rPFS primārās analīzes, kad pētījums kļuva atklāts, pacientiem, kuri saņēma placebo, tika piedāvāta ārstēšana ar atklātu darolutamīdu (pārejas iespēja). No 63 pacientiem, kuri primārās analīzes datu apkopošanas noslēguma brīdī joprojām saņēma placebo terapiju, 60 (95%) pārgāja uz darolutamīda terapiju. Galīgās OS analīzes datu apkopošanas noslēgums bija 2025. gada 10. janvāris. OS analīze netika pielāgota attiecībā uz pārejas ietekmi.

4. tabula: Efektivitātes rezultāti ARANOTE pētījumā

Efektivitātes rādītājs	Pacientu skaits (%) ar notikumiem		Mediāna (mēneši) (95% TI)		Riska attiecība[a] (95% ticamības intervāls [TI]) p vērtība (vienpusēja)[b]
	Darolutamīds (N=446)	Placebo (N=223)	Darolutamīds (N=446)	Placebo (N=223)	
Radioloģiski noteikta dzīvildze bez slimības progresēšanas[c]	128 (28,7%)	94 (42,2%)	A (A; A)	25,0 (19,0;A)	0,541 (0,413; 0,707) <0,0001
Kopējā dzīvildze[d]	115 (25,8%)	70 (31,4%)	A (A; A)	A (A; A)	0,776 (0,577; 1,045)

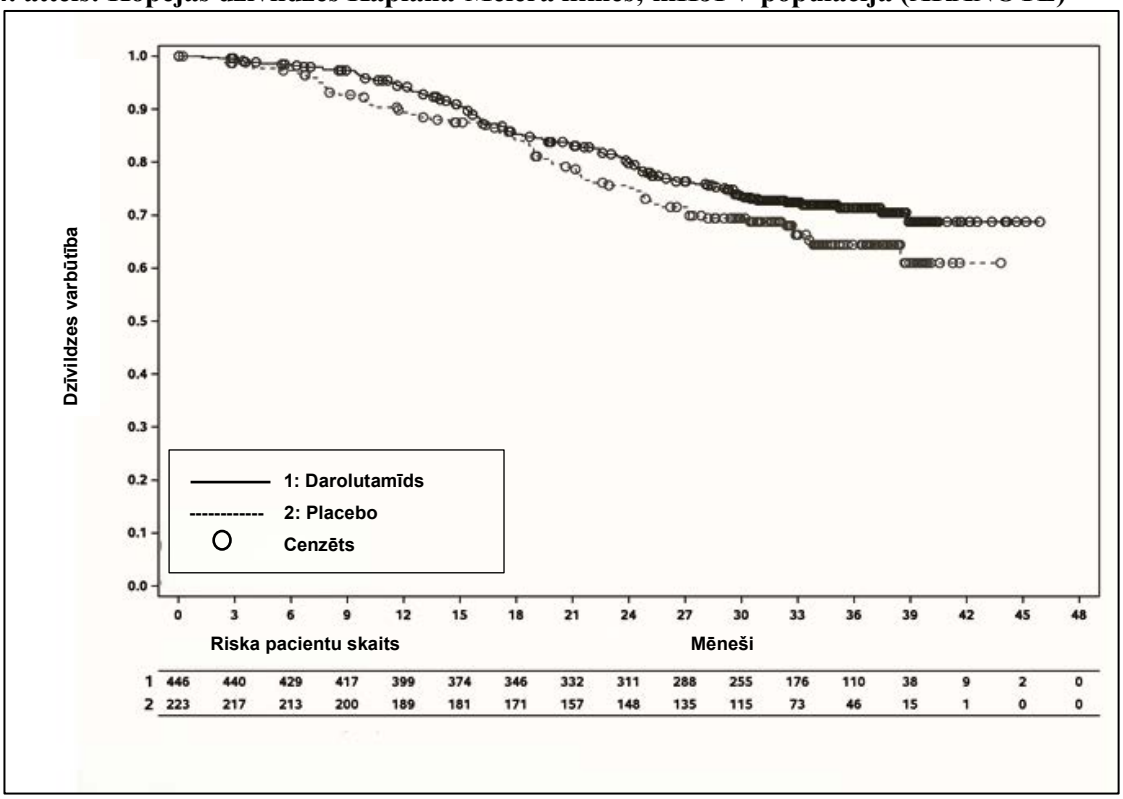
[a] riska attiecība < 1 par labu darolutamīdam
[b] pamatojoties uz stratificētu *long rank* testu
[c] rPFS analīzes datu apkopošanas noslēgums bija 2024. gada 7. jūnijs
[d] OS galīgās analīzes laikā OS p vērtība nesasniedza iepriekš definēto statistiskās nozīmības slieksni. Datu apkopošanas noslēgums bija 2025. gada 10. janvāris.
A: vērtību nevar novērtēt cenzētu datu dēļ

3. attēls: Kaplāna-Meiera līknes dzīvildzei bez radioloģiskas slimības progresēšanas; mHJPV populācija (ARANOTE)[a]



[a] rPFS rādītājs pēc12 mēnešiem bija 83,1% (95% TI, no 79,5% līdz 86,7%) darolutamīda grupā, salīdzinot ar 74,1% (95% TI, no 68,0% līdz 80,2%) placebo grupā. rPFS rādītājs pēc 24 mēnešiem bija 70,3% (95%TI, no 65,7% līdz 74,9%) darolutamīda grupā, salīdzinot ar 52,1% (95% TI, no 44,7% līdz 59,5%) placebo grupā. Datu apkopošanas noslēgums bija 2024. gada 7. jūnijā.

4. attēls: Kopējās dzīvildzes Kaplāna-Meiera līknes; mHJPV populācija (ARANOTE)[a]



[a] OS rādītājs pēc 36 mēnešiem bija 71,4% (95% TI, no 66,8% līdz 76,0%) darolutamīda grupā, salīdzinot ar 64,4% (95% TI, no 57,3% līdz 71,4%) placebo grupā. Datu apkopošanas noslēgums bija 2025. gada 10. janvāris.

Metastātisks hormonjutīgs prostatas vēzis (mHJPV) – ārstēšana ar darolutamīdu kombinācijā ar docetakselu

Darolutamīda efektivitāte un drošums kombinācijā ar docetakselu tika novērtēts daudzcentru, dubultaklā, placebo kontrolētā III fāzes pētījumā (ARASENS) pacientiem ar mHJPV. Kopumā 1 306 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu 600 mg darolutamīda iekšķīgi divas reizes dienā (n=651) vai atbilstošu placebo (n=654) vienlaicīgi ar 75 mg/m^2 docetaksela devā 6 ciklu veidā. Ārstēšanu ar darolutamīdu vai placebo turpināja līdz simptomātiskai slimības progresēšanai, pretaudzēju terapijas maiņai, nepieņemamai toksicitātei, nāvei vai zāļu lietošanas pārtraukšanai.

Metastāžu klātbūtni novērtēja neatkarīga centrāla radioloģiskā pārskata komiteja. Pacienti tikai ar reģionālo limfmezglu iesaisti (M0) tika izslēgti no pētījuma. Randomizācija bija stratificēta pēc slimības izplatības (metastāzes tikai nereģionālajos limfmezglos (M1a), metastāzes kaulos ar vai bez metastāzēm limfmezglos (M1b) vai viscerālas metastāzes ar vai bez metastāzēm limfmezglos vai ar vai bez metastāzēm kaulos (M1c)) un pēc sārmainās fosfatāzes līmeņa (< vai ≥ par normas augšējo robežu) iekļaušanas brīdī. Pacientus ar metastāzēm smadzenēs bija atļauts iekļaut pētījumā, taču šādi pacienti netika iekļauti.

Abās ārstēšanas grupās turpmāk minētie pacientu demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 67 gadi (diapazons: 41-89), un 0,5% pacientu bija 85 gadus veci vai vecāki. Sadalījums atbilstoši rasei bija šāds — 52% baltā rase, 36% aziāti un 4% melnās rases pacienti. Vairumam pacientu diagnozes noteikšanas brīdī punktu skaits pēc Glīsona skalas bija 8 vai lielāks (78%). 71% pacientu vispārējā stāvokļa novērtējums pēc ECOG FS klasifikācijas bija 0 punkti, bet 29% pacientu — 1 punkts. 86,1% pacientu slimība tika diagnosticēta *de novo* un 12,9% pacientu bija slimības recidīvs. Uzsākot pētījumu, 3% pacientu bija M1a stadija, 79,5% pacientu bija M1b stadija un 17,5% pacientu bija M1c stadija; sārmainās fosfatāzes līmenis 44,5% pacientu bija < NAR un 55,5% pacientu ≥ NAR; PSA līmeņa mediāna sākuma stāvoklī bija 30,3 µg/l darolutamīda grupā un 24,2 µg/l placebo grupā. Pētījumā bija atļauts iekļaut pacientus ar krampju lēkmēm anamnēzē, un 4 šādi pacienti (0,6%) tika iekļauti darolutamīda un docetaksela kombinētās terapijas grupā.

77,0% pacientu slimība bija plaši izplatījusies un 23,0% tā nebija plaši izplatījusies. Plaši izplatīta slimība tika definēta kā viscerālu metastāžu klātbūtne vai 4 vai vairāk kaulu bojājumi, ar vismaz 1 metastāzi mugurkaula skriemeļos un iegurņa kaulos. Aptuveni 25% pacientu vienlaicīgi tika ārstēti ar bisfosfonātiem vai denosumabu.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (OS). Sekundārie mērķa kritēriji bija laiks līdz pret kastrāciju rezistenta prostatas vēža attīstībai, laiks līdz sāpju progresēšanai, dzīvildze bez simptomātiskiem skeleta sistēmas notikumiem (SSE-FS — *symptomatic skeletal event free survival*), laiks līdz pirmajam simptomātiskajam skeleta sistēmas notikumam (SSE — *symptomatic skeletal event*), laiks līdz turpmākās pretaudzēju terapijas uzsākšanai, laiks līdz fizisko, ar slimību saistīto simptomu pasliktinājumam un laiks līdz opioīdu lietošanas uzsākšanai ≥ 7 secīgas dienas. Sāpju progresēšanu novērtēja pēc pacienta ziņotā iznākuma (PRO – *patient-reported outcome*) atbilstoši Īsās sāpju novērtēšanas anketas saīsinātajai versijai (BPI-SF) un definēja kā pasliktināšanos par vismaz 2 punktiem salīdzinājumā ar mazāko vērtību vai īslaicīgas vai ilgstošas darbības opioīdu terapijas uzsākšanu sāpju remdēšanai ≥7 secīgas dienas.

Ārstēšanas ilguma mediāna bija 41,0 mēnesis (diapazons: 0,1-56,5 mēneši) pacientiem, kuri ārstēti ar darolutamīdu kombinācijā ar docetakselu, un 16,7 mēneši (diapazons: 0,3-55,8 mēneši) pacientiem, kuri ārstēti ar placebo kombinācijā ar docetakselu. Darolutamīda un docetaksela kombinētās terapijas grupā un placebo un docetaksela kombinētās terapijas grupā visus 6 docetaksela ciklus saņēma attiecīgi 87,6% un 85,5% pacientu, savukārt docetakselu nesaņēma attiecīgi 1,5% un 2,0% pacientu.

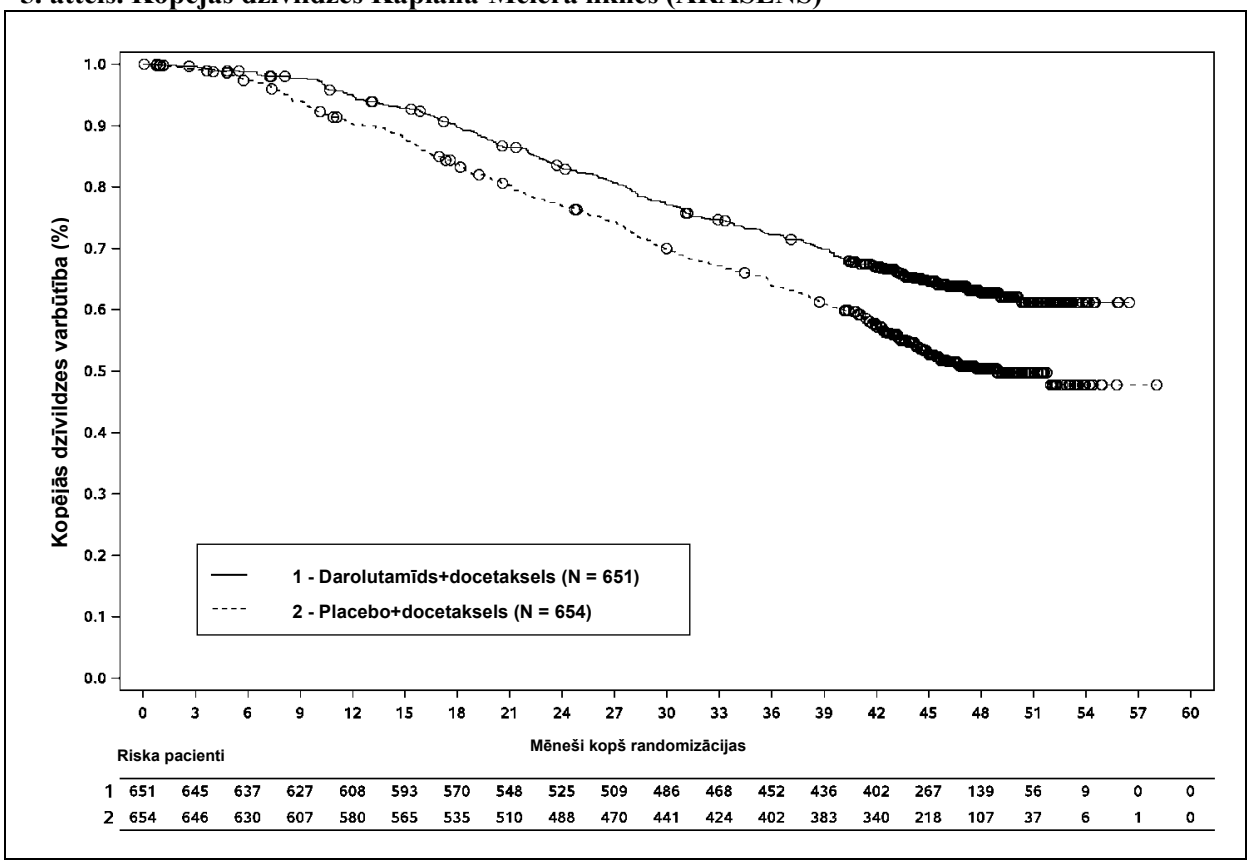
5. tabula. Efektivitātes rezultāti ARASENS pētījumā

Efektivitātes rādītājs	**Pacientu skaits (%) ar notikumiem**		**Mediāna (mēneši) (95% TI)**		**Riska attiecība[b] (95% ticamības intervāls [TI]) p vērtība (vienpusēja)[c]**
	Darolutamīds + docetaksels (N=651)	**Placebo + docetaksels (N=654)[a]**	**Darolutamīds + docetaksels (N=651)**	**Placebo + docetaksels (N=654)[a]**	
Kopējā dzīvildze[d]	229 (35,2%)	304 (46,5%)	NS (NS; NS)	48,9 (44,4; NS)	0,675 (0,568; 0,801) <0,0001

[a] viens pacients placebo grupā tika izslēgts no visām analīzēm
[b] riska attiecība < 1 par labu darolutamīdam
[c] pamatojoties uz stratificēto *log-rank* testu
[d] OS rezultāti bija konsekventi pacientu apakšgrupās neatkarīgi no slimības izplatības pakāpes un sārmainās fosfatāzes līmeņa
NS: nav sasniegts.

Šādi sekundārie mērķa kritēriji liecināja par statistiski nozīmīgu ieguvumu par labu pacientiem darolutamīda un docetaksela kombinētās terapijas grupā, salīdzinot ar pacientiem placebo un docetaksela grupā: laiks līdz pret kastrāciju rezistentam prostatas vēzim (mediāna NS, salīdzinot ar 19,1 mēnesi; RA=0,357; p<0,0001); laiks līdz pirmajam simptomātiskajam skeleta notikumam (mediāna NS, salīdzinot ar NS mēnešiem; RA=0,712, p=0.0081); laiks līdz turpmākas pretaudzēju ķīmijterapijas uzsākšanai (mediāna NS, salīdzinot ar 25,3 mēnešiem; RA=0,388, p<0,0001); laiks sāpju progresēšanai (mediāna NS, salīdzinot ar 27,5 mēnešiem; RA=0,792, p=0,0058); dzīvildze bez simptomātiskiem skeleta notikumiem (mediāna 51,2, salīdzinot ar 39,7 mēnešiem; RA=0,609, p<0,0001).

5. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplāna-Meiera līknes (ARASENS)[a]



[a] OS rādītājs pēc 36 mēnešiem bija 72,3% (95% TI, no 68,8% līdz 75,8%) darolutamīda un docetaksela kombinētās terapijas grupā salīdzinājumā ar 63,8% (95% TI, no 60,1% līdz 67,6%) placebo un docetaksela kombinētās terapijas grupā.
OS rādītājs pēc 48 mēnešiem bija 62,7% (95% TI, no 58,7% līdz 66,7%) darolutamīda un docetaksela kombinētās terapijas grupā salīdzinājumā ar 50,4% (95% TI, no 46,3% līdz 54,6%) placebo un docetaksela kombinētās terapijas grupā.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus darolutamīdam visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ļaundabīgiem prostatas audzējiem (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārīga pamatinformācija

Darolutamīds sastāv no diviem diastereomēriem [(*S*,*R*)-darolutamīda un (*S*,*S*)-darolutamīda], kuri savstarpēji pārveidojas viens otrā, veidojot galveno cirkulējošo metabolītu, ko sauc par keto-darolutamīdu. *In vitro* visām trim vielām piemīt līdzīga farmakoloģiskā aktivitāte. Darolutamīds slikti šķīst ūdeni saturošajos šķīdinātājos plašā pH diapazonā, un pārsvarā tam ir labāka šķīdība organiskajos šķīdinātājos.

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas 600 mg (divas 300 mg tabletes) lietošanas divas reizes dienā darolutamīda maksimālā koncentrācija plazmā līdzsvara koncentrācijas stāvoklī bija 4,79 mg/l (variācijas koeficients: 30,9%) nmKRPV pacientiem ARAMIS pētījumā un 3,84 mg/l (variācijas koeficients: 35,6%) mHJPV pacientiem ARASENS pētījumā. Laika mediāna līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā bija 3 – 4 stundas. Abu diastereomēru attiecība, (*S*,*R*)-darolutamīda attiecība pret (*S*,*S*)-darolutamīdu, mainījās no attiecības 1:1 tabletē pret aptuveni 1:9 plazmā, pamatojoties uz AUC_{0-12} datiem līdzsvara koncentrācijas apstākļos. Pēc iekšķīgas lietošanas ēdienreizes laikā līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pēc 2-5 dienu atkārtotas lietošanas divas reizes dienā.
Pēc NUBEQA tabletes, kas satur 300 mg, iekšķīgas lietošanas tukšā dūšā darolutamīda absolūtā biopieejamība salīdzinājumā ar intravenozu injekciju ir aptuveni 30%. Darolutamīda biopieejamība palielinājās par 2,0 – 2,5 reizēm, ja to lietoja ēdienreizes laikā. Līdzīga iedarbības palielināšanās tika novērota galvenajam metabolītam keto-darolutamīdam.

Izkliede

Darolutamīda šķietamās izkliedes tilpums pēc intravenozas ievadīšanas ir 119 l, kas liecina, ka darolutamīds plaši izplatās organismā gan intracelulārajā, gan ekstracelulārajā telpā.
Darolutamīds vidēji (92%) saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām, un abiem diastereomēriem piemīt vienāda saistīšanās spēja. Galvenais darolutamīda metabolīts keto-darolutamīds izteikti (99,8%) saistās ar plazmas olbaltumvielām.
Darolutamīda spēja šķērsot hematoencefālisko barjeru nav klīniski pētīta. Tomēr darolutamīda iedarbība uz galvas smadzenēm, vērtējot pēc AUC_{0-24}, ir ļoti neliela — tā sasniedz 4,5% no iedarbības plazmā pēc vienreizējas devas lietošanas žurkām un 1,9-3,9% pēc atkārtotas devas lietošanas pelēm. Tas liecina, ka darolutamīds nelielā daudzumā šķērso nebojātu hematoencefālisko barjeru žurkām un pelēm, un ir mazticams, ka darolutamīds šķērsos nebojātu hematoencefālisko barjeru klīniski nozīmīgā apmērā cilvēkiem.

Biotransformācija

Diastereomēri (*S*,*R*)-darolutamīds un (*S*,*S*)-darolutamīds spēj pārvērsties viens otrā, veidojot metabolītu keto-darolutamīdu, un priekšroka ir (*S*,*S*)-darolutamīdam.
Pēc vienreizējas iekšķīgas 300 mg ^{14}C-darolutamīda šķīduma lietošanas keto-darolutamīds bija vienīgais galvenais metabolīts, kura kopējā iedarbība plazmā aptuveni 2 reizes pārsniedza darolutamīda iedarbību. Darolutamīds kopā ar keto-darolutamīdu veidoja 87,4% no ^{14}C-radioaktivitātes plazmā, kas liecina, ka pārējiem metabolītiem ir neliela nozīme.
Darolutamīda galvenais metabolisma ceļš ir oksidatīvais metabolisms, ko pamatā regulē CYP3A4, kā arī tiešā glikuronizācija, ko galvenokārt regulē UGT1A9 un UGT1A1. Turklāt keto-darolutamīda redukciju līdz vielas diastereomēriem katalizē pamatā AKR1C izoformas.

Eliminācija

Darolutamīda un keto-darolutamīda efektīvais plazmas eliminācijas pusperiods ir aptuveni 18 – 20 stundas. No abiem darolutamīdu veidojošajiem diastereomēriem īsāks efektīvais eliminācijas pusperiods ir (*S*,*R*)-darolutamīdam — 9 stundas, bet (*S*,*S*)-darolutamīda efektīvais eliminācijas pusperiods ir 22 stundas. Darolutamīda klīrenss pēc intravenozas ievadīšanas bija 116 ml/min (CV: 39,7%). Kopumā 63,4% no materiāla, kas saistīts ar vielu, izdalās ar urīnu (aptuveni 7% neizmainītā veidā), 32,4% izdalās ar fēcēm. Vairāk nekā 95% no devas tika atklāti 7 dienu laikā pēc lietošanas.

Linearitāte/nelinearitāte

Devas diapazonā no 100 līdz 700 mg (pēc vienreizējas devas lietošanas un līdzsvara koncentrācijas apstākļos) abu diastereomēru un galvenā metabolīta keto-darolutamīda iedarbība palielinās lineāri un gandrīz proporcionāli devai. Pamatojoties uz piesātinošo uzsūkšanos, netika novērota darolutamīda iedarbības palielināšanās, lietojot 900 mg devu divas reizes dienā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti
Klīniski nozīmīgas darolutamīda farmakokinētikas atšķirības netika novērotas (65-95 gadi).

Nieru darbības traucējumi
Klīniskā farmakokinētikas pētījumā darolutamīda AUC un C_{max} bija 2,5 reizes un 1,6 reizes lielāks pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums [aGFĀ] no 15 līdz 29 ml/min/1,73 m^2) salīdzinājumā ar veseliem brīvprātīgajiem.
Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ no 15 līdz 89 ml/min/1,73 m^2) darolutamīda iedarbība (AUC) ir 1,1, 1,3 un aptuveni 1,5 reizes lielāka salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Darolutamīda farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar terminālu nieru slimību, kuriem nepieciešama dialīze (aGFĀ < 15 ml/min/1,73 m^2).

Aknu darbības traucējumi
Klīniskā farmakokinētikas pētījumā darolutamīda C_{max} un AUC bija 1,5 reizes un 1,9 reizes lielāks pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) salīdzinājumā ar veseliem brīvprātīgajiem. Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav pieejami.

Etniskās atšķirības
Pamatojoties uz etnisko piederību, būtiskas farmakokinētikas atšķirības nav konstatētas (baltā rase, japāņi, ne-japāņu izcelsmes aziāti, melnā rase vai afroamerikāņi). Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja par vidēju ģeometrisku iedarbības (AUC) palielināšanos līdz pat 1,56 reizēm (90% TI: no 1,43 līdz 1,70) japāņu pacientiem, salīdzinot ar pacientiem no visiem citiem reģioniem gan ARAMIS, gan ARASENS pētījumā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Sistēmiskā toksicitāte

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem galvenā atradne bija izmaiņas tēviņu reproduktīvajos orgānos (orgānu masas samazināšanās ar prostatas un sēklinieka piedēkļu atrofiju). Šī ietekme radās, ja sistēmiskā iedarbība bija cilvēkiem paredzētās iedarbības diapazonā vai mazāka (pamatojoties uz AUC salīdzinājumu). Papildus izmaiņas reproduktīvo orgānu audos –bija neliela hipofīzes vakuolizācijas palielināšanās, sēklas pūslīšu un krūts dziedzeru atrofija un sekrēcijas samazināšanās žurkām, kā arī testikulāra hipospermija, līkumaino sēklas kanāliņu dilatācija un deģenerācija suņiem. Tēviņu reproduktīvo orgānu izmaiņas abām sugām atbilda darolutamīda farmakoloģiskajai aktivitātei un pilnībā vai daļēji izzuda pēc 4 – 8 nedēļu atjaunošanās perioda.

Embriotoksicitāte/teratogenitāte

Pētījumi par toksisku ietekmi uz attīstību nav veikti.

Toksiska ietekme uz reproduktivitāti

Pētījumi par toksisku ietekmi uz reproduktivitāti nav veikti. Tomēr, pamatojoties uz atkārtotu devu toksicitātes pētījumiem ar žurkām un suņiem, vīriešu fertilitāte var tikt traucēta, kas atbilst darolutamīda farmakoloģiskajai aktivitātei.

Genotoksicitāte un kancerogenitāte

Darolutamīds neizraisīja mutācijas baktēriju mutaģenēzes (Eimsa) testā. Lielās koncentrācijās darolutamīds izraisīja strukturālas hromosomu aberācijas *in vitro* kultivētos cilvēka limfocītos. Tomēr *in vivo* kombinētā kaulu smadzeņu mikrokodolu testā un „komētas" (*Comet*) testā žurkas aknu un divpadsmitpirkstu zarnas audos genotoksicitāte netika novērota, lietojot devas, kas pārsniedz maksimāli pieļaujamo devu cilvēkam.
Perorāla darolutamīda lietošana rasH2 transgēnisko peļu tēviņiem 6 mēnešu periodā neliecināja par kancerogenitāti devās līdz 1 000 mg/kg/dienā, kas 0,9-1,3 reizes pārsniedz darolutamīda klīnisko iedarbību (AUC) un 2,1-2,3 reizes pārsniedz keto-darolutamīda klīnisko iedarbību (AUC), lietojot ieteicamo klīnisko dienas devu 1 200 mg/dienā. Pamatojoties uz šī pētījuma rezultātiem, nevar pilnībā izslēgt darolutamīda kancerogenitātes risku.

Farmakoloģiskais drošums

In vitro darolutamīds vāji inhibēja hERG kālija strāvu un L-tipa kalcija kanālus. *In vivo* suņiem narkozē darolutamīds nedaudz saīsināja QT intervālu, taču šo ietekmi nenovēroja pie samaņas esošiem suņiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols
Kalcija hidrogēnfosfāts (E 341)
Kroskarmelozes nātrija sāls
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts (E 470b)
Povidons (E 1201)

Tabletes apvalks
Hipromeloze
Laktozes monohidrāts
Makrogols (E 1521)
Titāna dioksīds (E 171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/alumīnija folijas blisteri, kas satur 16 apvalkotās tabletes.
Katrs iepakojums satur 112 apvalkotās tabletes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1432/001 112 apvalkotās tabletes

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020.gada 27. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2024. gada 24. oktobris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Somija

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NUBEQA 300 mg apvalkotās tabletes
darolutamidum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg darolutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

112 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1432/001 112 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

NUBEQA 300 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NUBEQA 300 mg tabletes
darolutamidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bayer (logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

NUBEQA 300 mg apvalkotās tabletes
darolutamidum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir NUBEQA un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms NUBEQA lietošanas
3. Kā lietot NUBEQA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt NUBEQA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir NUBEQA un kādam nolūkam to lieto

NUBEQA satur aktīvo vielu darolutamīdu.
To lieto, lai ārstētu **pieaugušus vīriešus ar prostatas vēzi**, kas:
- nav izplatījies uz citām organisma daļām un kas vairs nereaģē uz terapeitisku vai ķirurģisku ārstēšanu, kas pazemina testosterona līmeni (pazīstams arī kā nemetastātisks, pret kastrāciju rezistents prostatas vēzis)

vai
- ir izplatījies uz citām organisma daļām un reaģē uz terapeitisku vai ķirurģisku ārstēšanu, kas pazemina testosterona līmeni (pazīstams arī kā metastātisks hormonjutīgs prostatas vēzis). Šajā gadījumā ārsts var Jums nozīmēt arī docetakselu.

Kā NUBEQA darbojas
NUBEQA bloķē vīriešu dzimumhormonu (ko sauc par androgēniem) piemēram, testosterona, aktivitāti. Androgēni var izraisīt prostatas vēža augšanu. Bloķējot šos hormonus, darolutamīds aptur prostatas vēža šūnu augšanu un dalīšanos.

2. Kas Jums jāzina pirms NUBEQA lietošanas

Nelietojiet NUBEQA šādos gadījumos, ja:
- Jums ir alerģija pret darolutamīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- Jūs esat grūtniece vai sieviete, kurai var būt grūtniecība.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms NUBEQA lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:
- Jums ir nieru darbības traucējumi;
- Jums ir aknu darbības traucējumi;
- Jums ir jebkādas sirds slimības, ieskaitot sirds ritma traucējumus, vai arī Jūs lietojat zāles šo slimību ārstēšanai;
- Jums ir bijusi operācija, lai ārstētu asinsvadu slimību.

Šo zāļu lietošana var ietekmēt aknu darbību. Ja Jūsu asins analīzes liecina par aknu darbības novirzēm, ārsts var pieņemt lēmumu pilnībā pārtraukt NUBEQA lietošanu.

Bērni un pusaudži
Šīs zāles nav paredzētas lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Prostatas vēzis nav sastopamas šajā vecuma grupā.

Citas zāles un NUBEQA
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Turpmāk minētās zāles var ietekmēt NUBEQA iedarbību vai NUBEQA var ietekmēt šo zāļu iedarbību. Šīs zāles parasti ir paredzētas:
- bakteriālu infekciju ārstēšanai, piemēram, **rifampicīns**;
- epilepsijas ārstēšanai, piemēram, **karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns**;
- nedaudz nomākta garastāvokļa vai vieglas trauksmes ārstēšanai — **divšķautņu asinszāle** (ārstniecības augu līdzeklis);
- augsta holesterīna līmeņa pazeminināšanai, piemēram, **rosuvastatīns, fluvastatīns, atorvastatīns, pitavastatīns**;
- smaga locītavu iekaisuma, smagas ādas psoriāzes un vēža ārstēšanai — **metotreksāts**;
- iekaisīgu zarnu slimību ārstēšanai — **sulfasalazīns**.

Tāpēc ir iespējams, ka ārsts var nomainīt lietoto zāļu devu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte
NUBEQA nav paredzētas lietošanai sievietēm.
Šīs zāles var samazināt vīriešu fertilitāti.
Terapijas laikā un 1 nedēļu pēc terapijas beigām ievērojiet šādus norādījumus:
- ja Jums ir dzimumattiecības ar sievieti, kurai var būt grūtniecība, lietojiet prezervatīvu vai citu augsti efektīvu dzimstības kontroles metodi. Konsultējieties ar ārstu par Jums vispiemērotāko dzimstības kontroles metodi;
- ja Jums ir dzimumattiecības ar grūtnieci, lietojiet prezervatīvu, lai aizsargātu nedzimušo bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Šīs zāles, visticamāk, neietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

NUBEQA satur laktozi
Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot NUBEQA

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir
2 tabletes 2 reizes dienā. Nelietojiet vairāk nekā 4 tabletes dienā.

Ja Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi, ārsts var samazināt devu līdz 1 tabletei 2 reizes dienā.

Lietošanas veids
Norijiet tabletes veselas — nedaliet un nesaspiediet tās. Lietojiet tabletes ēdienreizes laikā, uzdzerot glāzi ūdens.

NUBEQA lietošanas laikā ārsts var Jums izrakstīt arī citas zāles.

Ja esat lietojis NUBEQA vairāk nekā noteikts
Turpiniet terapiju, lietojot nākamo devu, kā ieplānots.

Ja esat aizmirsis lietot NUBEQA
Lietojiet izlaisto devu, tiklīdz to atcerieties, pirms nākamās ieplānotās devas. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu 1 vai vairākas aizmirstās tabletes.

Ja pārtraucat lietot NUBEQA
Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja vien tā nav norādījis Jūsu ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

NUBEQA blakusparādības rodas ar šādu sastopamības biežumu.
Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- nogurums:
- samazināts noteikta veida balto asins šūnu, ko sauc par neitrofīliem leikocītiem, skaits asins analīzēs;
- paaugstināts vielu, kas veidojas aknās — bilirubīna, alanīnaminotransferāzes un aspartātaminotransferāzes, līmenis asins analīzēs.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- sirds artēriju nosprostojums;
- sirds mazspēja;
- izsitumi;
- sāpes rokās un kājās;
- kaulu lūzumi.

NUBEQA izraisītas blakusparādības, lietojot kombinācijā ar docetakselu, rodas ar tālāk norādīto sastopamības biežumu.
Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- paaugstināts asinsspiediens;
- izsitumi;
- samazināts noteikta veida balto asins šūnu, ko sauc par neitrofīliem leikocītiem, skaits asins analīzēs;
- paaugstināts vielu, kas veidojas aknās — bilirubīna, alanīnaminotransferāzes un aspartātaminotransferāzes, līmenis asins analīzēs.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- kaulu lūzumi;
- krūšu dziedzeru palielināšanās vīriešiem.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt NUBEQA

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un uz katra blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko NUBEQA satur
Aktīvā viela ir darolutamīds. Katra apvalkotā tablete satur 300 mg darolutamīda.
Citas sastāvdaļas ir:
- kalcija hidrogēnfosfāts (E 341);
- kroskarmelozes nātrija sāls;
- hipromeloze;
- laktozes monohidrāts;
- makrogols (E 1521);
- magnija stearāts (E 470b);
- povidons (E 1201);
- titāna dioksīds (E 171).

Sīkāku informāciju skatīt 2. punktā „NUBEQA satur laktozi”.

NUBEQA ārējais izskats un iepakojums
Apvalkotās tabletes (tabletes) ir baltas līdz gandrīz baltas, ovālas formas, 16 mm garas un 8 mm platas. Tām vienā pusē ir uzraksts „300”, bet otrā pusē — „BAYER”.

Katra kastīte satur 112 apvalkotās tabletes, kas iepakotas 7 blisteros, katrs blisteris satur 16 apvalkotās tabletes.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

Ražotājs

Ražotāju var identificēt pēc sērijas numura, kas uzdrukāts uz kartona kastītes un katra blistera:

- Ja rakstzīmes ir tikai cipari, ražotājs ir
  Orion Corporation, Orion Pharma
  24100 Salo
  Somija

- Ja pirmā un otrā rakstzīme ir BX, ražotājs ir
  Bayer AG
  Kaiser-Wilhelm-Allee
  51368 Leverkusen
  Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: https://www.ema.europa.eu.