

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

NUBEQA 300 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg ta' darolutamide.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 186 mg ta' lactose monohydrate (ara sezzjoni 4.4).

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli ovali ta' lewn abjad sa abjad fil-griż b'tul ta' 16-il mm u wisa' ta' 8 mm, immarkati b'"300" fuq naħa waħda, u "BAYER" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

NUBEQA huwa indikat għat-trattament ta' rġiel adulti b'

- kanċer tal-prostata mhux metastatiku reżistenti għall-kastrazzjoni (nmCRPC - *non-metastatic castration resistant prostate cancer*) li għandhom riskju għoli li jiżviluppaw marda metastatika (ara sezzjoni 5.1).
- kanċer tal-prostata metastatiku sensittiv għall-ormoni (mHSPC - *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*) flimkien ma' terapija ta' deprivazzjoni ta' androġeni (ara sezzjoni 5.1).
- kanċer tal-prostata metastatiku sensittiv għall-ormoni (mHSPC - *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*) flimkien ma' docetaxel u terapija ta' deprivazzjoni ta' androġeni (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda u jkun issorveljat minn tabib speċjalizzat b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer tal-prostata.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija 600 mg darolutamide (żewġ pilloli ta' 300 mg) meħuda darbtejn kuljum, ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' 1200 mg (ara sezzjoni 5.2).

Darolutamide għandu jitkompla sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità mhux aċċettabbli.

Kastrazzjoni medika b'agonist jew antagonist tal-ormon li jerġi l-ormon lewtanizzanti (LHRH - *luteinising hormone-releasing hormone*) (analogu ta' GnRH) għandha titkompla waqt it-trattament ta' pazjenti li ma kinux kastrati b'mod kirurġiku.

Kanċer tal-prostata metastatiku sensittiv għall-ormoni (mHSPC - metastatic hormone-sensitive prostate cancer) – trattament b' darolutamide flimkien ma' docetaxel

Pazjenti b'mHSPC għandhom jibdew darolutamide flimkien ma' docetaxel (ara sezzjoni 5.1). L-ewwel ċiklu mis-6 ċikli ta' docetaxel għandu jingħata fi żmien 6 ġimgħat wara l-bidu tat-trattament b'darolutamide. Għandha tiġi segwita r-rakkomandazzjoni fl-informazzjoni tal-prodott ta' docetaxel. It-trattament b'darolutamide għandu jitkompla sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità mhux aċċettabbli anke jekk ċiklu ta' docetaxel jkun ittardjat, jiġi interrott jew jitwaqqaf.

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża, id-doża għandha tittiehed malli l-pazjent jiftakar qabel id-doża skedata li jmiss. Il-pazjent m'għandux jiehu żewġ dożi flimkien biex ipatti għal doża maqbuża.

Modifika fid-doża

Jekk pazjent ikollu tossiċità ta' $\geq$ Grad 3 jew reazzjoni avversa intollerabbli relatati ma' darolutamide (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8), id-dożaġġ m'għandux jingħata jew għandu jitnaqqas għal 300 mg darbtejn kuljum sakemm is-sintomi jitjiebu. Imbagħad it-trattament jista' jitkompla mill-ġdid b'doża ta' 600 mg darbtejn kuljum.

Tnaqqis fid-doża għal anqas minn 300 mg darbtejn kuljum mhux rakkomandat, għax l-effikaċja għadha ma ġietx determinata.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-kliwi. Għal pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (eGFR 15-29 mL/min/1.73 m²) li ma jkunux qed jirċievu emodijalisi, id-doża tal-bidu rakkomandata hija ta' 300 mg darbtejn kuljum (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied.

Id-data disponibbli dwar il-farmakokinetika ta' darolutamide f'indeboliment moderat tal-fwied hija limitata.

Darolutamide ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.

Għal pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-fwied (Child-Pugh Klassijiet B u C), id-doża tal-bidu rakkomandata hija ta' 300 mg darbtejn kuljum (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2.).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' darolutamide fil-popolazzjoni pedjatrika.

Metodu ta' kif għandu jingħata

NUBEQA huwa għal użu orali.

Il-pilloli għandhom jittiehdu sħaħ mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Nisa li huma jew li jistgħu joħorgu tqal (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Indeboliment tal-kliewi

Id-*data* disponibbli f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi hija limitata.

Peress li l-esponiment jista' jiżdied, daww il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Id-*data* disponibbli f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied hija limitata, u darolutamide ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.

Peress li l-esponiment jista' jiżdied, daww il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Mard kardjovaskulari riċenti

Pazjenti b'mard kardjovaskulari sinifikanti b'mod kliniku fl-aħħar 6 xhur inklużi puplesija, infart mijokardijaku, angina pectoris severa/mhux stabbli, trapjant *bypass* tal-arterja koronarja/periferali, u insuffiċjenza kongestiva tal-qalb bis-sintomi ġew esklużi mill-istudji kliniċi. Għalhekk, is-sigurtà ta' darolutamide f'dawn il-pazjenti ma ġiex determinata.

Jekk jiġi preskritt NUBEQA, pazjenti b'mard kardjovaskulari sinifikanti b'mod kliniku għandhom jiġu ttrattati għal dawn il-kondizzjonijiet skont il-linji gwida stabbiliti.

Epatotossicità

F'każ ta' anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied li jissuggerixxu ħsara idjosinkratika fil-fwied ikkawżata mill-medicina, waqqaf it-trattament b'darolutamide b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.8).

Użu flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

L-użu ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4 u P-gp waqt it-trattament b'darolutamide jista' jnaqqas il-koncentrazzjoni ta' darolutamide fil-plażma u mhux rakkomandat, hlief jekk ma tkunx disponibbli alternattiva terapewtika. Għandha tiġi kkunsidrata l-għażla ta' prodott mediċinali konkomitanti alternattiv b'potenzjal inqas li jinduċi CYP3A4 jew P-gp (ara sezzjoni 4.5).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi ta' substrati ta' BCRP, OATP1B1 u OATP1B3 peress li l-għoti flimkien ma' darolutamide jista' jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn is-substrati.

L-għoti flimkien ma' rosuvastatin għandu jiġi evitat hlief jekk ma tkunx disponibbli alternattiva terapewtika (ara sezzjoni 4.5).

Terapija ta' deprivazzjoni tal-androġen tista' ttawwal l-intervall QT

F'pazjenti bi storja ta' fatturi ta' riskju għal titwil tal-QT u f'pazjenti li jkun qad jirċievu prodott mediċinali konkomitanti li jistgħu jtaflu l-intervall tal-QT (ara sezzjoni 4.5), it-tobba għandhom jevalwaw il-proporzjon tal-benefiċċju u r-riskju inkluż il-potenzjal ta' Torsade de pointes qabel jibdwu NUBEQA.

Informazzjoni dwar l-eċċipjenti

NUBEQA fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Effetti ta' prodotti mediċinali ohra fuq darolutamide

Indutturi ta' CYP3A4 u ta' P-gp

Darolutamide huwa substrat ta' CYP3A4 u tal-glikoproteina P (P-gp - *P-glycoprotein*).

L-użu ta' indutturi qawwi u moderati ta' CYP3A4 u ta' indutturi ta' P-gp (eż. carbamazepine, phenobarbital, St. John's Wort, phenytoin, u rifampicin) waqt trattament b' darolutamide mhuwiex rakkomandat, hlief jekk ma tkunx disponibbli alternattiva terapewtika. Għandha tigi kkunsidrata l-għażla ta' prodott mediċinali konkormittanti alternattiv, bl-ebda potenzjal jew b'potenzjal dgħajjef li jinduci CYP3A4 jew P-gp.

Għoti ripetut ta' rifampicin (600 mg), induttur qawwi ta' CYP3A4 u ta' P-gp, ma' doża waħda ta' darolutamide (600 mg) flimkien mal-ikel, wassal għal tnaqqis ta' 72% fl-esponiment medju (AUC_{0-72}) u tnaqqis ta' 52% fis- C_{max} ta' darolutamide.

Inibituri ta' CYP3A4, ta' P-gp u ta' BCRP

Darolutamide huwa substrat ta' CYP3A4, ta' P-gp u tal-proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP - *Breast Cancer Resistance Protein*).

Mhux mistennija interazzjoni klinikament rilevanti bejn mediċina u ohra f'każ ta' għoti ta' inibitur ta' CYP3A4, P-gp jew BCRP. Darolutamide jista' jingħata flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4, P-gp jew BCRP. L-użu ta' darolutamide flimkien ma' inibitur ta' P-gp u inibitur qawwi ta' CYP3A4 ikkombinati jżid l-esponiment għal darolutamide u dan jista' jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi ta' darolutamide. Huwa rakkomandat li pazjenti jiġu mmonitorjati b'mod aktar frekwenti għal reazzjonijiet avversi ta' darolutamide u li tigi modifikata d-doża ta' darolutamide kif meħtieġ. L-għoti ta' itraconazole (200 mg darbtejn kuljum fil-jum 1 u darba kuljum fis-7 ijiem ta' wara), inibitur qawwi ta' CYP3A4, ta' P-gp u ta' BCRP, ma' doża waħda ta' darolutamide (600 mg f'jum 5 flimkien mal-ikel) wassal għal zieda ta' 1.7 darbiet fl-esponiment medju (AUC_{0-72}) u għal zieda ta' 1.4 darbiet fis- C_{max} ta' darolutamide.

Inibituri ta' UGT1A9

Darolutamide huwa substrat ta' UGT1A9.

Mhux mistennija interazzjoni klinikament rilevanti bejn mediċina u ohra f'każ ta' għoti ta' inibitur ta' UGT1A9.

Darolutamide jista' jingħata flimkien ma' inibituri ta' UGT1A9.

Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li l-għoti ta' inibituri ta' UGT1A9 flimkien ma' darolutamide wassal għal zieda ta' 1.2 darbiet fl-esponiment (AUC_{0-72}) għal darolutamide.

Docetaxel

L-għoti ta' darolutamide flimkien ma' docetaxel ma wassal għall-ebda tibdil klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' darolutamide f'pazjenti b'mHSPC (ara sezzjoni 5.1).

Effetti ta' darolutamide fuq prodotti mediċinali ohra

Substrati ta' BCRP, ta' OATP1B1 u ta' OATP1B3

Darolutamide huwa inibitur tal-proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP - *Breast Cancer Resistance Protein*) u tal-Polipeptidi tat-Trasport tal-Anjoni Organiċi (OATP - *Organic Anion Transporting Polypeptides*) 1B1 u 1B3.

L-għoti flimkien ta' rosuvastatin għandu jiġi evitat hlief jekk ma tkunx disponibbli alternattiva terapewtika. Għandha tigi kkunsidrata l-għażla ta' prodott mediċinali konkormittanti alternattiv b'potenzjal inqas li jinibixxi BCRP, OATP1B1 u OATP1B3.

L-għoti ta' darolutamide (600 mg darbtejn kuljum għal 5 ijiem) qabel l-għoti flimkien ta' doża waħda ta' rosuvastatin (5 mg) flimkien mal-ikel wassal għal zieda ta' madwar 5 darbiet fl-esponiment medju (AUC) u fis- C_{max} ta' rosuvastatin.

Fejn possibbli, l-għoti ta' darolutamide flimkien ma' substrati ohra ta' BCRP għandu jiġi evitat.

L-għoti fl-istess waqt ta' darolutamide jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' substrati konkormittanti ohra ta' BCRP, ta' OATP1B1 u ta' OATP1B3 (eż. methotrexate, sulfasalazine, fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin). Għalhekk, huwa rakkomandat li l-pazjenti jiġu mmonitorjati

għal reazzjonijiet avversi ta' substrati ta' BCRP, ta' OATP1B1 u ta' OATP1B3. Barra minn hekk, ir-rakkomandazzjoni relatata fl-informazzjoni dwar il-prodott ta' dawn is-substrati għandha tiġi segwita meta jingħataw flimkien ma' darolutamide.

Substrati ta' P-gp

Mhux mistennija interazzjoni klinikament rilevanti bejn medicina u ohra f'kaz ta' għoti ta' substrat ta' P-gp. Darolutamide jista' jingħata flimkien ma' substrati ta' P-gp (eż. digoxin, verapamil jew nifedipine). L-għoti ta' darolutamide flimkien mas-substrat sensitiv ta' P-gp dabigatran etexilate ma' żvela l-ebda żieda fl-esponiment (AUC u C_{max}) ta' dabigatran.

Substrati ta' CYP3A4

Darolutamide huwa induttur hafif ta' CYP3A4.

Mhux mistennija interazzjoni klinikament rilevanti bejn medicina u ohra f'kaz ta' għoti ta' substrat ta' CYP. Darolutamide jista' jingħata flimkien ma' substrati ta' CYP (eż. warfarin, L-thyroxine, omeprazole).

L-għoti ta' darolutamide (600 mg darbtejn kuljum għal 9 ijiem) qabel l-għoti flimkien ta' doża waħda tas-substrat sensitiv ta' CYP3A4 midazolam (1 mg) flimkien mal-ikel, naqqas l-esponiment medju (AUC) u $s-C_{max}$ ta' midazolam b'29% u 32%, rispettivament.

F'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti darolutamide ma' inibixxiex il-metaboliżmu ta' substrati magħżula ta' CYP *in vitro*.

Docetaxel

L-għoti ta' darolutamide flimkien ma' docetaxel ma' wassal għall-ebda tibdil klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' docetaxel f'pazjenti b'mHSPC (ara sezzjoni 5.1).

Prodotti mediċinali li jtaqlu l-intervall QT

Peress li t-trattament ta' deprivazzjoni tal-androgen jista' jtaqlu l-intervall QT, l-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jtaqlu l-intervall QT jew ma' prodotti mediċinali li jistgħu jinduċu Torsade de pointes għandu jiġi evalwat b'attenzjoni. Dawn jinkludu prodotti mediċinali bħal antiarritmiċi tal-klassi IA (eż., quinidine, disopyramide) jew tal-klassi III (eż., amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), methadone, moxifloxacin, u antipsikotiċi, (eż. haloperidol).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Din il-medicina mhix indikata f'nisa li jistgħu joħorgu tqal. M'għandhiex tintuża f'nisa li huma, jew li jistgħu jkunu tqal jew li qed ireddgħu (ara sezzjonijiet 4.1 u 4.3).

Nisa li jistgħu joħorgu tqal / kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Mhux magħruf jekk darolutamide jew il-metaboliti tiegħu humiex preżenti fis-semen. Jekk il-pazjent ikun involut f'attività sesswali ma' mara li tista' toħroġ tqila, għandu jintuża metodu kontraċettiv effettiv hafna (rata ta' falliment fis-sena ta' < 1%) matul it-trattament u għal ġimgha wara li jitlesta t-trattament b'NUBEQA biex tiġi evitata t-tqala.

Tqala

Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, darolutamide jista' jikkawża ħsara fil-fetu. Ma' twettqu l-ebda studji mhux kliniċi dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Mhux magħruf jekk darolutamide jew il-metaboliti tiegħu humiex preżenti fis-semen. Jekk il-pazjent ikun involut f'attività sesswali ma' mara tqila, għandu jintuża kondom matul it-trattament u għal ġimgha wara li jitlesta t-trattament b'NUBEQA. L-esponiment tal-fetu għal inibitur tar-riċettur tal-androgeni permezz ta' trasferiment seminali lill-mara tqila jrid jiġi evitat, għax dan jista' jaffettwa l-iżvilupp tal-fetu.

Treddigh

Mhux maghruf jekk darolutamide jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. Ma sar l-ebda studju fuq l-annimali biex tiġi evalwata t-tneħħija ta' darolutamide jew tal-metaboliti tiegħu fil-halib (ara sezzjoni 5.3). Riskju għat-tarbija li qed tiġi mredda' ma jistax jiġi eskluż.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* dwar il-bniedem dwar l-effett ta' darolutamide fuq il-fertilità. Abbażi ta' studji fl-annimali, NUBEQA jista' jnaqqas il-fertilità f'irġiel li għandhom potenzjal riproduttiv (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

NUBEQA m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi osservati l-aktar frekwenti f'pazjenti b'

- nmCRPC jew mHSPC li jkunu qed jirċievu darolutamide huma għeja/kondizzjonijiet asteniċi (13.7%)
- mHSPC li jkunu qed jirċievu darolutamide flimkien ma' docetaxel huma raxx (16.6%) u pressjoni għolja (13.8%).

Għal informazzjoni addizzjonali dwar is-sigurtà meta darolutamide jingħata flimkien ma' mediċini oħra, irreferi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti mediċinali individwali.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti b'nmCRPC jew mHSPC ittrattati b'darolutamide huma elenkati fit-Tabella 1. Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti b'mHSPC ittrattati b'darolutamide flimkien ma' docetaxel huma elenkati fit-Tabella 2.

Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont il-Klassi tas-Sistemi u tal-Organi. Dawn huma migbura skont il-frekwenzi tagħhom. Il-gruppi ta' frekwenza huma definiti skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$); mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji l-ewwel.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti b'nmCRPC jew mHSPC ittrattati b'darolutamide fl-istudji ARAMIS u ARANOTE^a

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi (MedDRA)	Komuni hafna	Komuni
Disturbi fil-qalb		Mard iskemiku tal-qalb ^b Insuffiċjenza tal-qalb ^c
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Raxx ^d
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Ugħigh f'estremità Ksur
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Gheja/kondizzjonijiet asteniċi ^e	
Investigazzjonijiet ^f	Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili Żieda ta' bilirubina fid-demm Żieda fl-ALT Żieda fl-AST	

- ^a It-tul medjan ta' esponiment fl-istudji ARAMIS u ARANOTE kien ta' 18.2 xhur (medda: 0.0 sa 44.3 xhur) f'pazjenti ttrattati b'darolutamide u 11.6 xhur (medda: 0.0 sa 40.5 xhur) f'pazjenti ttrattati bi placebo.
- ^b Jinkludi arterjosklerosi tal-arterja koronarja, mard tal-arterja koronarja, okklużjoni tal-arterja koronarja, stenosi tal-arterja koronarja, sindrome koronarju akut, infart mijokardijaku akut, angina pektoris, angina mhux stabbli, infart mijokardijaku, iskemija mijokardijaka.
- ^c Tinkludi insuffiċjenza tal-qalb, insuffiċjenza akuta tal-qalb, insuffiċjenza kronika tal-qalb, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, xokk kardjoġeniku, insuffiċjenza tal-qalb bil-porzjon imbuttat 'il barra ppreservat.
- ^d Jinkludi raxx, raxx makulari, raxx makulari bl-infafet, raxx bl-infafet, raxx bil-ponot, eritema, dermatite.
- ^e Jinkludu gheja u astenja, letargija u telqa.
- ^f Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi (CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) verżjoni 5.0. L-inċidenza hija bbażata fuq valuri rrapportati bħala anormalitajiet tal-laboratorju.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti b'mHSPC ittrattati b'darolutamide flimkien ma' docetaxel fl-istudju ARASENS^{a, b}

Klassi tas-sistemi u tal-organi (MedDRA)	Komuni hafna	Komuni
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja ^c	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx ^{d, e}	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Ksur
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		Ġinekomastja
Investigazzjonijiet ^f	Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili Żieda ta' bilirubina fid-demm Żieda fl-ALT Żieda fl-AST	

- ^a It-tul medjan ta' esponiment kien ta' 41.0 xahar (medda: 0.1 sa 56.5 xhur) f'pazjenti ttrattati b'darolutamide+docetaxel u ta' 16.7 xhur (medda: 0.3 sa 55.8 xhur) f'pazjenti ttrattati bi placebo+docetaxel.
- ^b L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi tista' ma tkunx attribwibbli għal darolutamide wahdu iżda tista' tinkludi kontribuzzjonijiet minn prodotti mediċinali oħra użati flimkien.

- ^c Tinkludi pressjoni għolja, żieda fil-pressjoni tad-demm, emergenza ipertensiva.
- ^d Jinkludi raxx, eruzzjoni kkawżata mill-medicina, raxx eritematuż, raxx follikulari, raxx makulari, raxx makulari bl-infalet, raxx bil-infalet, raxx bil-ħakk, raxx bil-ponot, raxx bil-bżieqaq, eritema, dermatite.
- ^e L-inċidenza kienet l-oġġla matul l-ewwel 6 xhur ta' trattament.
- ^f Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi (CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) verżjoni 4.03. L-inċidenza hija bbażata fuq valuri rrappurtati bħala anormalitajiet tal-laboratorju.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Testijiet tal-funzjoni tal-fwied

Każijiet ta' ħsara idjosinkratika fil-fwied ikkawżata mill-medicina b'żidiet ta' grad 3 u 4 fl-alanine aminotransferase (ALT) u/jew fl-aspartate aminotransferase (AST) għal ≥ 5 u ≥ 20 x il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN - *upper limit of normal*) ġew irrappurtati bi trattament b'darolutamide inkluż żieda fit-transaminases flimkien ma' żieda simultanja fil-bilirubina totali għal ≥ 2 x ULN. Iż-żmien għall-bidu varja minn xahar sa 12-il xahar wara l-bidu ta' darolutamide. F'ħafna każijiet iż-żidiet fl-ALT u fl-AST kienu reversibbli mat-twaqqif ta' darolutamide. Għal rakkomandazzjonijiet speċifiċi, ara sezzjoni 4.4.

Kanċer tal-prostata mhux metastatiku rezistenti għall-kastrazzjoni (nmCRPC - non-metastatic castration resistant prostate cancer) u kanċer tal-prostata metastatiku sensitiv għall-ormoni (mHSPC - metastatic hormone-sensitive prostate cancer) - trattament b'darolutamide

Gheja

Gheja/kondizzjonijiet asteniċi kienu rrappurtati fi 13.7 % tal-pazjenti ttrattati b'darolutamide u fi 11.7% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Avvenimenti bl-aġġar grad ta' 3 kienu rrappurtati f'0.4% tal-pazjenti ttrattati b'darolutamide u f'0.9% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Gheja (mhux inklużi astenja, letarġija jew telqa) seħhet fil-maġġoranza tal-pazjenti (10.0% tal-pazjenti ttrattati b'darolutamide u 8.5% tal-pazjenti ttrattati bi placebo).

Ksur

Ksur seħh f'4.1% tal-pazjenti ttrattati b'darolutamide u fi 3.2% tal-pazjenti ttrattati bi placebo.

Mard iskemiku tal-qalb u insuffiċjenza tal-qalb

Mard iskemiku tal-qalb seħh fi 3.4% tal-pazjenti ttrattati b'darolutamide u fi 2.2% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Avvenimenti ta' grad 5 seħhew f'0.4% tal-pazjenti ttrattati b'darolutamide u f'0.4% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Insuffiċjenza tal-qalb seħhet f'1.6% tal-pazjenti ttrattati b'darolutamide u f'0.9% tal-pazjenti ttrattati bi placebo.

Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili

Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili ġie rrappurtat bħala anormalità tal-laboratorju fi 17.3% tal-pazjenti ttrattati b'darolutamide u f'7.4% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Il-ħin medjan għal nadir kien ta' 225 ġurnata. Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju fil-biċċa l-kbira ġew manifestati b'intensità ta' grad 1 jew 2. Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili ta' grad 3 u 4 ġie rrappurtat fi 2.6% u 0.3% tal-pazjenti, rispettivament. Pazjent wiehed biss waqqaf darolutamide b'mod permanenti minħabba newtopenija. In-newtopenija kienet temporanja jew reversibbli (83% tal-pazjenti) u ma kinitx assoċjata ma' sinjali jew sintomi ta' rilevanza klinika.

Żieda tal-bilirubina fid-demm

Żieda fil-bilirubina ġiet irrappurtata bħala anormalità tal-laboratorju f'16.1% tal-pazjenti ttrattati b'darolutamide u f'6.1% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. L-episodji fil-biċċa l-kbira kellhom intensità ta' grad 1 jew 2, ma kinux assoċjati ma' kwalunkwe sinjali jew sintomi rilevanti b'mod kliniku, u kienu reversibbli wara li darolutamide twaqqaf. Żieda fil-bilirubina ta' grad 3 u 4 kienet irrappurtata f'0.2% tal-pazjenti ttrattati b'darolutamide u f'0% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Fil-grupp ta' darolutamide, iż-żmien medju sal-ewwel bidu ta' żieda fil-bilirubina kien ta' 187 jum, u t-tul medju tal-ewwel episodju kien ta' 172 jum. Pazjent wiehed twaqqaf mit-trattament minħabba żieda fil-bilirubina.

Żieda fl-ALT u l-AST

Żieda fl-ALT kienet irrappurtata bħala anormalità tal-laboratorju fi 13.3% tal-pazjenti ttrattati b'darolutamide u f'9.7% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Żieda fl-AST kienet irrappurtata bħala anormalità tal-laboratorju fi 22.0% tal-pazjenti ttrattati b'darolutamide u fi 13.4% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. L-episodji fil-biċċa l-kbira kellhom intensità ta' grad 1 jew 2, ma kinux assoċjati ma' kwalunkwe sinjali jew sintomi rilevanti b'mod kliniku, u kienu reversibbli wara li darolutamide twaqqaf. Żieda fl-ALT ta' grad 3 u 4 kienet irrappurtata f'0.9% tal-pazjenti ttrattati b'darolutamide u f'0.3% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Żieda fl-AST ta' grad 3 u 4 kienet irrappurtata f'1.2% tal-pazjenti ttrattati b'darolutamide u f'0.3% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Fil-grupp ta' darolutamide, iż-żmien medju sal-ewwel bidu ta' żieda fl-ALT kien ta' 253 jum u għal żieda fl-AST kien ta' 257 jum. It-tul medju tal-ewwel episodju kien ta' 122 jum għal żieda fl-ALT u ta' 121 jum għal żieda fl-AST. Tnejn u 3 pazjenti twaqqfu mit-trattament minħabba żieda fl-ALT u fl-AST, rispettivament.

Kanċer tal-prostata metastatiku sensittiv għall-ormoni (mHSPC - metastatic hormone-sensitive prostate cancer) - trattament b'darolutamide flimkien ma' docetaxel

Pressjoni għolja

Fl-istudju ARASENS, pressjoni għolja kienet irrappurtata fi 13.8% tal-pazjenti ttrattati b'darolutamide+docetaxel u f'9.4% tal-pazjenti ttrattati bi placebo+docetaxel. Pressjoni għolja ta' Grad 3 kienet irrappurtata f'6.4% tal-pazjenti ttrattati b'darolutamide+docetaxel meta mqabbla ma' 3.5% tal-pazjenti ttrattati bi placebo+docetaxel. Pazjent wieħed kellu pressjoni għolja ta' grad 4 f'kull grupp ta' trattament. Każ wieħed kien irrappurtat bħala pressjoni għolja ta' grad 5 b'arterjosklerożi ta' grad 5 fil-grupp ta' darolutamide+docetaxel. Dan il-pazjent kellu storja medika twila ta' pressjoni għolja u tipjip u l-każ seħħ aktar minn 3 snin wara li beda t-trattament b'darolutamide. Avvenimenti ta' pressjoni għolja kienu rrapportati b'mod aktar komuni f'pazjenti mingħajr storja medika ta' pressjoni għolja fiż-żewġ gruppi ta' trattament.

Ksur

Ksur seħħ f'7.5% tal-pazjenti ttrattati b'darolutamide+docetaxel u f'5.1% tal-pazjenti ttrattati bi placebo+docetaxel.

Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili

Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili kien irrappurtat bħala anormalità tal-laboratorju f'50.6% tal-pazjenti ttrattati b'darolutamide+docetaxel u f'45.5% tal-pazjenti ttrattati bi placebo+docetaxel. Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili ta' Grad 3 u 4 kien irrappurtat f'34.4% tal-pazjenti ttrattati b'darolutamide+docetaxel u f'31.4% tal-pazjenti ttrattati bi placebo+docetaxel. Fiż-żewġ gruppi ta' trattament, l-inċidenza ta' tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili u ta' newtopenija kienet l-oġġla matul l-ewwel xhur ta' trattament, u wara l-inċidenza u s-severità tal-avvenimenti naqsu.

Żieda tal-bilirubina fid-demm

Żieda fil-bilirubina giet irrappurtata bħala anormalità tal-laboratorju f'19.6% tal-pazjenti ttrattati b'darolutamide+docetaxel u f'10.0% tal-pazjenti ttrattati bi placebo+docetaxel. L-avvenimenti fil-biċċa l-kbira kellhom intensità ta' grad 1 jew 2. Żieda fil-bilirubina ta' grad 3 u 4 kienet irrappurtata f'0.5% tal-pazjenti ttrattati b'darolutamide+docetaxel u f'0.3% tal-pazjenti ttrattati bi placebo+docetaxel.

Żieda fl-ALT u l-AST

Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) kienet irrappurtata bħala anormalità tal-laboratorju fi 42.3% tal-pazjenti ttrattati b'darolutamide+docetaxel u fi 38% tal-pazjenti ttrattati bi placebo+docetaxel. Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) kienet irrappurtata bħala anormalità tal-laboratorju fi 43.9% tal-pazjenti ttrattati b'darolutamide+docetaxel u f'39.3% tal-pazjenti ttrattati bi placebo+docetaxel. Żidiet fl-ALT u l-AST fil-biċċa l-kbira kellhom intensità ta' grad 1. Żieda fl-ALT ta' grad 3 u grad 4 kienet irrappurtata fi 3.7% tal-pazjenti ttrattati b'darolutamide+docetaxel u fi 3.0% tal-pazjenti ttrattati bi placebo+docetaxel. Żieda fl-AST ta' Grad 3 u 4 kienet irrappurtata fi 3.6% tal-pazjenti ttrattati b'darolutamide+docetaxel u fi 2.3% tal-pazjenti ttrattati bi placebo+docetaxel.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali** imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ogħla doża ta' darolutamide studjata klinikament kienet ta' 900 mg darbtejn kuljum, ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' 1800 mg. Ma kienet osservata l-ebda tossiċità li tillimita d-doża b'din id-doża.

Meta wiehed iqis l-assorbiment saturabbli (ara sezzjoni 5.2) u n-nuqqas ta' evidenza għal tossiċità akuta, teħid ta' doża ogħla minn dik rakkomandata ta' darolutamide mhuwix mistenni li jwassal għal tossiċità.

F'każ ta' teħid ta' doża ogħla minn dik rakkomandata, it-trattament b'darolutamide jista' jtkompla bid-doża li jmiss kif skedat.

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal darolutamide u sintomi ta' doża eċċessiva mhumix stabbiliti.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Terapija endokrinarja, antiandroġeni; Kodiċi ATC: L02BB06

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Darolutamide huwa inibitur tar-riċettur tal-androġeni (AR - *androgen receptor*) bi struttura flessibbli ta' pyrazole sostitwita b'mod polari li tintrabat b'affinità għolja direttament mad-dominju li jintrabat mal-ligand tar-riċettur.

Darolutamide jinibixxi b'mod kompetittiv l-irbit tal-androġeni, it-translokazzjoni nukleari tal-AR, u t-traskrizzjoni medjata minn AR. Metabolit maġġuri, keto-darolutamide, wera attività *in vitro* simili għal dik ta' darolutamide. It-trattament b'Darolutamide jnaqqas il-proliferazzjoni taċ-ċelluli tat-tumur tal-prostata u jwassal għal attività qawwija kontra t-tumur.

Effetti farmakodinamiċi

Ma ġie osservat l-ebda titwil tal-intervall medju tal-QTcF (jiġifieri, akbar minn 10 ms) wara l-ġhoti mill-halq ta' 600 mg darolutamide darbtejn kuljum meta mqabbel ma' placebo.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà kienu stabbiliti fi 3 studji ta' fażi III *randomised*, ikkontrollati bil-placebo u b'aktar minn ċentru wiehed, f'pazjenti b'nmCRPC (ARAMIS) u mHSPC (ARANOTE u ARASENS). Il-pazjenti kollha rċevew agonist jew antagonist tal-ormon li jerġi l-ormon lewtanizzanti (LHRH - *luteinising hormone-releasing hormone*) fl-istess waqt jew kellhom tneħħija kirurġika bilaterali tat-testikoli.

Kanċer tal-prostata mhux metastatiku reżistenti għall-kastrazzjoni (nmCRPC - non-metastatic castration resistant prostate cancer) - trattament b'darolutamide

L-effikaċja u s-sigurtà ta' darolutamide kienu evalwati fi studju *randomised, double-blind*, ikkontrollat bil-placebo u b'aktar minn ċentru wiehed, ta' fażi III (ARAMIS) f'pazjenti b'kanċer tal-prostata mhux metastatiku (kif evalwat permezz ta' CT ta' immaġni konvenzjonali, skan tal-għadam, MRI) reżistenti għall-kastrazzjoni bi żmien ta' rduppar tal-antigen speċifiku għall-prostata (PSADT - *prostate specific antigen doubling time*) ta' ≤ 10 xhur.

Il-pazjenti kienu inkluzi fil-prova jekk kellhom 3 livelli tal-antigen speċifiku għall-prostata (PSA - *prostate specific antigen*) li jiżiedu wara l-aktar punt baxx meħuda mill-inqas ġimgħa bogħod minn xulxin waqt it-terapija ta' deprivazzjoni tal-androġen, PSA ≥ 2 ng/mL waqt *screening* u livell ta' testosterone fis-serum wara l-kastrazzjoni ta' < 1.7 nmol/L.

Pazjenti bi storja medika ta' aċċessjonijiet thallew jidhlu fl-istudju. Kien hemm 12-il pazjent (0.21%) irreġistrati fil-grupp ta' darolutamide bi storja medika ta' aċċessjonijiet.

Pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata jew puplesija reċenti (fl-aħħar 6 xhur), infart mijokardijaku, aġina pektoris severa/mhux stabbli, trapjant *bypass* tal-arterja koronarja/periferali, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva ta' New York Heart Association (NYHA) Klassi III jew IV kienu esklużi mill-istudju.

Pazjenti bi trattament minn qabel b'inibituri tal-AR tat-tieni generazzjoni bħal enzalutamide, apalutamide u darolutamide, jew b'inibituri tal-enzima CYP17 bħal abiraterone acetate kif ukoll pazjenti li kienu qed jirċievu kortikosteroidi sistemici b'doża oġġla mill-ekwivalenti ta' 10 mg ta' prednisone/jum fi żmien 28 jum qabel *randomisation* kienu esklużi mill-istudju.

B'kollox, 1509 pazjenti ġew *randomised* 2:1 biex jirċievu 600 mg darolutamide mill-ħalq darbtejn kuljum (n=955) jew placebo li jikkorrispondi (n=554).

Pazjenti bi preżenza ta' glandoli limfatiċi fil-pelvi ta' < 2 cm fl-assi l-qasir taħt il-punt fejn l-aorta tinqasam fi tnejn thallew jidhlu fl-istudju. In-nuqqas jew il-preżenza ta' metastasi ġiet evalwata permezz ta' analiżi radjoloġika ċentrali indipendenti. F'dawn l-analiżi ġew inkluzi 89 pazjent li kienu identifikati b'mod retrospettiv b'metastasi fil-linja bażi. *Randomisation* ġiet stratifikata permezz ta' PSADT (≤ 6 xhur jew > 6 xhur) u l-użu ta' terapija mmirata lejn *osteoclasts* meta ddaħhlu fl-istudju (iva jew le).

Id-demografiċi u l-karatteristiċi tal-marda tal-pazjent li ġejjin kienu bbilanċjati bejn il-gruppi ta' trattament. L-età medjana kienet ta' 74 sena (medda 48-95) u 9% tal-pazjenti kellhom età ta' 85 sena jew aktar. Id-distribuzzjoni tar-razza kienet 79% Bajda, 13 % Asjatika, u 3% Sewda. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom punteġġ ta' Gleason ta' 7 jew oġġla fid-dijanjozi (73%). Il-PSADT medjan kien ta' 4.5 xhur. Disgħa fil-mija (9%) tal-pazjenti kellhom tneħħija kirurġika tat-testikuli minn qabel, 25% tal-pazjenti kellhom tneħħija kirurġika tal-prostata minn qabel u 50% tal-pazjenti kellhom mill-inqas radjuterapija waħda minn qabel. Sitta u sebgħin fil-mija (76%) tal-pazjenti kienu rċiew aktar minn trattament wieħed antiormonali minn qabel. Il-pazjenti kellhom punteġġ tal-Istat ta' Prestazzjoni tal-Grupp tal-Onkoloġija tal-Kooperattiva tal-Lvant (ECOG PS - *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) ta' 0 (69%) jew 1 (31%) meta ddaħhlu fl-istudju.

It-trattament b'darolutamide baqa' għaddej sal-progressjoni radjografika tal-marda kif evalwata permezz ta' immaġini konvenzjonali (CT, skan tal-ghadam, MRI) permezz ta' analiżi ċentrali *blinded*, tossiċità mhux aċċettabbli jew irtirar mill-istudju.

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza mingħajr metastasi (MFS - *metastasis free survival*). Punti finali sekondarji kienu sopravivenza globali (OS - *overall survival*), żmien sal-progressjoni tal-uġiġħ, żmien sal-bidu tal-ewwel kimoterapija ċitotossika għall-kanċer tal-prostata, u żmien sal-ewwel avvenimenti skeletriċi sintomatiċi (definiti bħala l-okkorrenza ta' kwalunkwe wieħed minn dawn li ġejjin: radjuterapija b'raġġi esterni biex ittaffi s-sintomi skeletriċi, ksur patoloġiku ġdid u sintomatiku tal-ghadam, kompressjoni tas-sinsla tad-dahar, jew intervent kirurġiku ortopediku relatat mat-tumur).

It-trattament b'darolutamide wassal għal titjib fl-MFS meta mqabbel mal-placebo (ara Tabella 3 u Figura 1).

Ir-riżultati ta' MFS kienu konsistenti fis-sottogruppi ta' pazjenti kollha irrispettivament minn PSADT, użu minn qabel ta' sustanzi li jimmiraw l-ghadam jew marda limitata għal reġjun lokalizzat fil-ġisem. Sottogruppi addizzjonali b'riżultati ta' MFS konsistenti inkludew PSA fil-linja bażi, punteġġ ta' Gleason meta saret id-dijanjozi, età, reġjun ġeografiku, ECOG PS fil-linja bażi, razza, u numru ta' terapiji ormonali minn qabel.

Wara l-analiżi primarja ta' MFS, ladarba l-istudju ma baqax *blinded*, pazjenti li kienu qed jirċievu placebo ġew offruti trattament b'darolutamide *open label* (għażla *cross-over*). Fost il-554 pazjent *randomised* għal placebo, 170 (31%) qalbu biex jirċievu trattament b'darolutamide. L-analiżi tal-OS ma ġietx aġġustata għall-effetti ta' *cross-over* li jfixxlu.

Fil-hin tal-analiżi finali, it-trattament b'darolutamide wassal għal titjib statistikament sinifikanti fis-sopravivenza globali mqabbel ma' placebo (medjan ma kienx intlaħaq fl-ebda grupp, ara t-Tabella 3 u l-Figura 2).

It-trattament b'darolutamide wassal ukoll għal dewmien statistikament sinifikanti fiż-żmien sal-progressjoni tal-uġiġh, iż-żmien sal-bidu tal-ewwel kimoterapija ċitotossika u ż-żmien sal-ewwel avveniment skelettriku imqabbel ma' placebo (ara Tabella 3).

Fiż-żmien tal-analiżi finali, it-tul medjan tat-trattament f'pazjenti ttrattati b'darolutamide kien ta' 33.3 xhur (medda: 0.0 sa 74.0 xahar) matul perjodu kkombinat *double-blind* u *open-label*.

L-analiżi kollha twettqu fi grupp ta' analiżi shiħa.

Tabella 3: Riżultati tal-effikaċja mill-istudju ARAMIS

Parametru tal-effikaċja	Numru (%) ta' pazjenti b'avvenimenti		Medjan (xhur) (CI ta' 95%)		Proporzjon ta' Periklu ^b (Intervall ta' Kunfidenza [CI - Confidence Interval] ta' 95%) valur p (żewġ naħat)
	Darolutamide (N=955)	Placebo ^a (N=554)	Darolutamide (N=955)	Placebo ^a (N=554)	
Sopravivenza mingħajr metastasi ^c	221 (23.1%)	216 (39.0%)	40.4 (34.3, NR)	18.4 (15.5, 22.3)	0.413 (0.341, 0.500) <0.000001
Sopravivenza globali	148 (15.5%)	106 (19.1%)	NR (56.1, NR)	NR (46.9, NR)	0.685 (0.533, 0.881) 0.003048
Żmien sal-progressjoni tal-uġiġh ^{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
Żmien sal-bidu tal-ewwel kimoterapija ċitotossika	127 (13.3%)	98 (17.7%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0.579 (0.444, 0.755) <0.000044
Żmien sal-bidu tal-ewwel avveniment skelettriku sintomatiku	29 (3.0%)	28 (5.1%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0.484 (0.287, 0.815) 0.005294

^a inklużi 170 pazjent li qalbu għal darolutamide *open-label*

^b Proporzjon ta' periklu < 1 jiffavorixxi darolutamide

^c għal MFS u ż-żmien sal-progressjoni tal-uġiġh, l-analiżi mwettqa fil-hin tat-tlestija primarja hija kkunsidrata bħala l-analiżi finali

^d Riżultat irrappurtat mill-pazjent kif evalwat minn Kwestjonarju b'Formola Qasira Dwar Uġiġh Li Ma Jdumx (*Brief Pain Inventory-Short Form questionnaire*)

NR: Ma ntlahaqx.

Trattament b'darolutamide wassal għal sopravivenza mingħajr progressjoni itwal (PFS - *progression free survival*, medjan 36.8 vs 14.8 xhur, HR=0.380, p nominali <0.000001) u żmien sa progressjoni ta' PSA (medjan 29.5 vs 7.2 xhur, HR=0.164, p nominali <0.000001). Il-konsistenza tal-effett giet osservata fil-miżuri kollha tas-sopravivenza (MFS, OS u PFS).

Figura 1: Kurvi Kaplan-Meier ta' sopravivenza minghajr metastasi (ARAMIS)

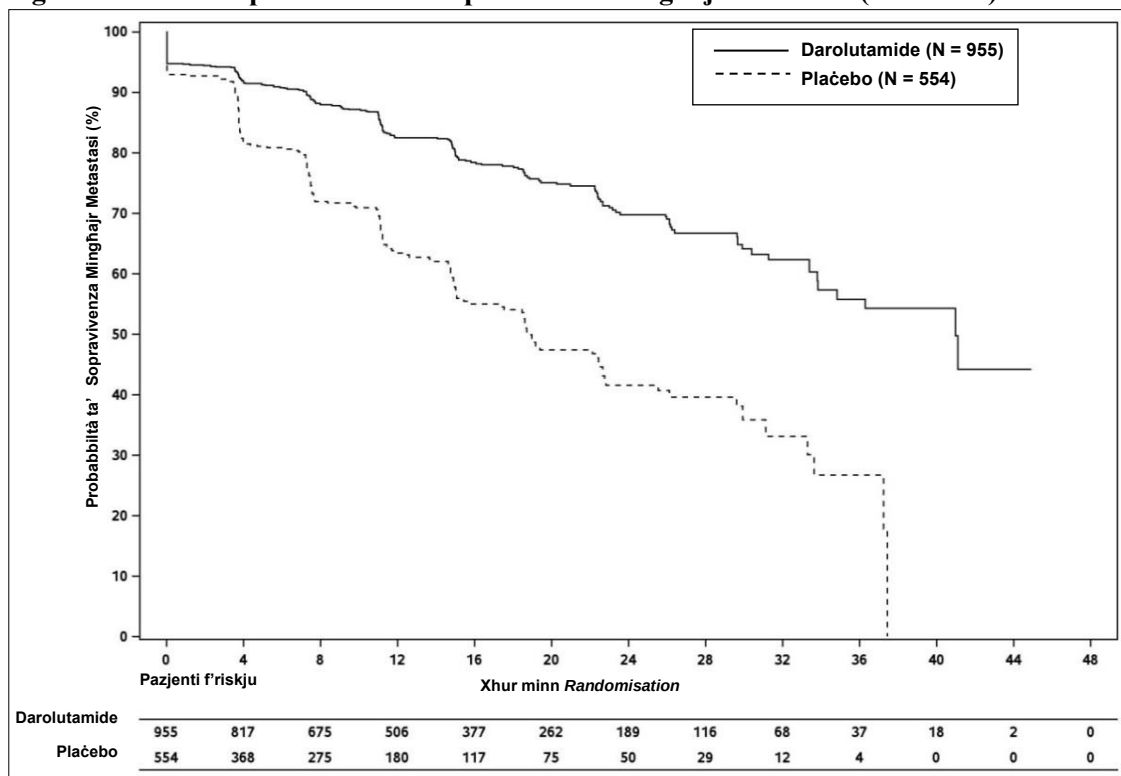
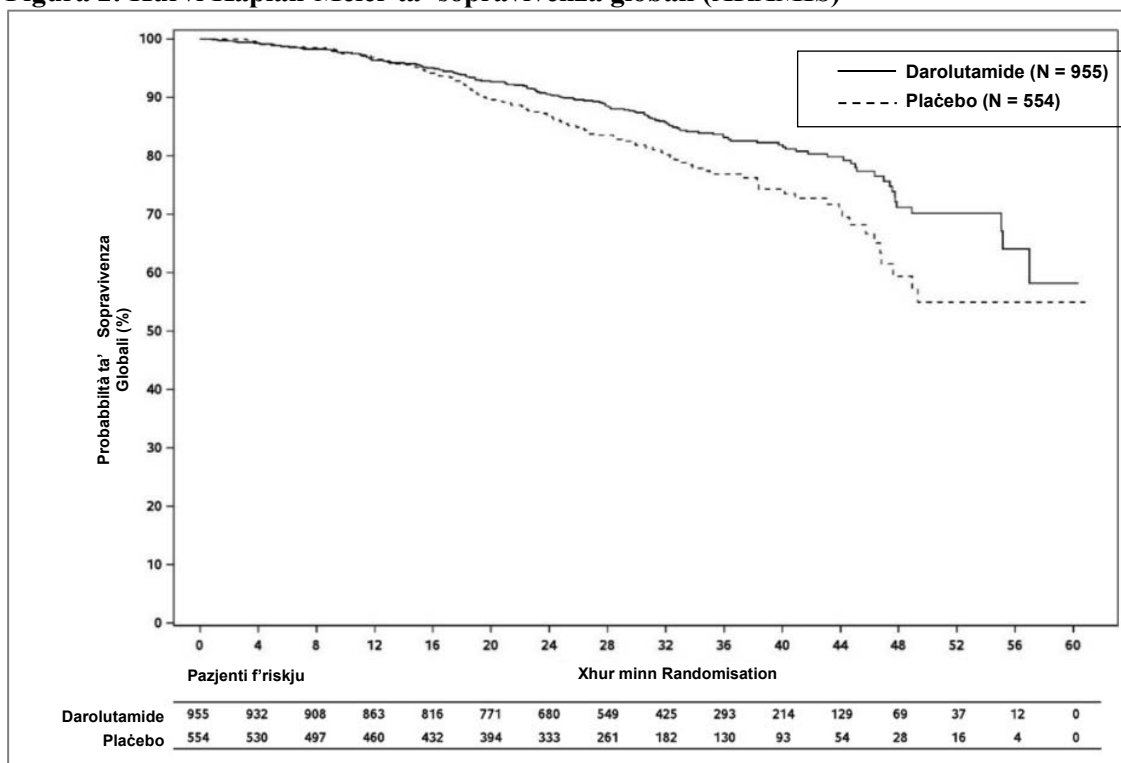


Figura 2: Kurvi Kaplan-Meier ta' sopravivenza globali (ARAMIS)



Pazjenti li kienu qed jirċievu darolutamide fl-istudju ARAMIS (perjodu double-blind) urew rata ta' rispons ikkonfermat ta' PSA oghla b'mod sinifikanti (definita bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi), meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu placebo, 84.0% vs 7.9% (differenza = 76.1%, $p < 0.000001$ (valur p nominali, għall-informazzjoni biss)).

Kanċer tal-prostata metastatiku sensittiv għall-ormoni (mHSPC - metastatic hormone-sensitive prostate cancer) – trattament b'darolutamide

L-effikaċja u s-sigurtà ta' darolutamide kienu evalwati fi studju ta' fażi III b'aktar minn ċentru wiehed, *double-blind* u kkontrollat bi placebo (ARANOTE) f'pazjenti b'mHSPC. B'kollox, 669 pazjent kienu *randomised* 2:1 biex jirċievu 600 mg darolutamide mill-ħalq darbtejn kuljum (n=446) jew placebo li jaqbel miegħu (n=223). It-trattament b'darolutamide jew placebo kompli sa marda progressiva, bidla fit-terapija antineoplastika, tossiċità mhux aċċettabbli, mewt, jew twaqqif.

Il-preżenza ta' metastasi kienet evalwata permezz ta' analiżi radjoloġika ċentrali indipendenti. Pazjenti b'involvement ta' glandoli limfatiċi reġjonali biss (M0) kienu esklużi mill-istudju. Ir-randomisation kienet stratifikata skont il-preżenza ta' metastasi fl-organi interni l-kbar u l-użu ta' terapija lokali minn qabel.

Pazjenti bi trattament minn qabel b'inibituri tal-AR tat-tieni ġenerazzjoni bħal enzalutamide, apalutamide u darolutamide, jew b'inibituri tal-enzima CYP17 bħal abiraterone acetate, jew kimoterapija inkluż docetaxel kienu esklużi mill-istudju.

Id-demografiċi u l-karatteristiċi tal-marda tal-pazjent li ġejjin kienu bbilanċjati bejn il-gruppi ta' trattament. L-età medjana kienet ta' 70 sena (medda 43-93) u 4.2% tal-pazjenti kellhom età ta' 85 sena jew aktar. Id-distribuzzjoni tar-razza kienet 56.2% Bajda, 31.2% Asjatika, u 9.7% Sewda jew Amerikana Afrikana u 2.8% Razza Ohra. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom punteġġ ta' Gleason ta' 8 jew oġhla meta saret id-dijanjożi (68.3%). Meta daħlu fl-istudju, ECOG PS ta' 0, 1 u 2 kienu 49.8%, 47.2% u 3.0%, rispettivament. Kien hemm 72.5% tal-pazjenti b'marda *de novo* u 21.7% tal-pazjenti b'marda rikorrenti. Meta daħlu fl-istudju 3.8% tal-pazjenti kellhom M1a (metastasi fi glandoli limfatiċi mhux reġjonali biss), 77.1% kellhom M1b (metastasi fl-ġhadam b'metastasi jew mingħajr metastasi fil-glandoli limfatiċi) u 19.1% kellhom M1c (metastasi fl-organi interni l-kbar b'metastasi jew mingħajr metastasi fil-glandoli limfatiċi jew b'metastasi jew mingħajr metastasi fl-ġhadam). Il-livell medjan ta' PSA fil-linja bażi kien ta' 21.3 µg/L. 70.6% tal-pazjenti kellhom marda ta' volum għoli u 29.4% tal-pazjenti kellhom marda ta' volum baxx. Marda ta' volum għoli kienet definita bħala preżenza ta' metastasi fl-organi interni l-kbar jew 4 lezjonijiet fl-ġhadam jew aktar, b'mill-inqas metastasi waħda lil hinn mill-kolonna vertebrali u l-ġhadam pelviku. Pazjenti bi storja medika ta' aċċessjonijiet thallew jidhlu fl-istudju, u pazjent wiehed (0.2%) ġie rreġistrat fil-grupp ta' darolutamide.

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni radjoloġika (rPFS, *radiological progression free survival*). Il-punti finali sekondarji kienu s-sopravivenza globali (OS, *overall survival*), iż-żmien sal-bidu ta' terapija sussegwenti kontra l-kanċer, iż-żmien sa kanċer tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni, iż-żmien sal-progressjoni tal-PSA, ir-rati ta' PSA li ma jistgħux jiġu osservati u iż-żmien sal-progressjoni tal-uġiġħ. Il-progressjoni tal-uġiġħ ġiet evalwata bl-użu tar-riżultat irrappurtat mill-pazjent (PRO, *patient reported outcome*) mill-Kwestjonarju b'Formola Qasira Dwar Uġiġħ Li Ma Jdumx (BPI-SF - *Brief Pain Inventory-Short Form*), definita bħala mill-inqas aggravar ta' 2 punti minn nadir, jew il-bidu ta' użu ta' opjojdi li jaġixxu għal żmien qasir jew fit-tul għal marda malinna għal ≥ 7 ijiem konsekuttivi.

Id-data meta waqfet tingabar id-data għall-analiżi tal-rPFS kienet is-7 ta' Ġunju 2024. Wara l-analiżi primarja tar-rPFS, ladarba l-istudju kien unblinded, il-pazjenti li rċevew placebo ġew offruti trattament b'darolutamide open label (għażla li jaqilbu għal darolutamide). Fost it-63 pazjent li kienu għadhom fuq trattament bil-placebo fid-data meta waqfet tingabar id-data għall-analiżi primarja, 60 (95%) qalbu biex jirċievu trattament b'darolutamide. Id-data meta waqfet tingabar id-data għall-analiżi finali tal-OS kienet l-10 ta' Jannar 2025. L-analiżi tal-OS ma gietx aġġustata għall-effetti tal-bidla għal darolutamide li jistgħu jikkawżaw riżultati differenti.

Tabella 4: Rizultati tal-effikaċja mill-istudju ARANOTE

Parametru tal-effikaċja	Numru (%) ta' pazjenti b'avvenimenti		Medjan (xhur) (CI ta' 95%)		Proporzjon ta' Periklu ^a (Intervall ta' Kunfidenza [CI - Confidence Interval] ta' 95%) valur p (naha wahda) ^b
	Darolutamide (N=446)	Plaċebo (N=223)	Darolutamide (N=446)	Plaċebo (N=223) ^a	
Sopravivenza mingħajr progressjoni radjografika ^c	128 (28.7%)	94 (42.2%)	A (A, A)	25.0 (19.0, A)	0.541 (0.413, 0.707) <0.0001
Sopravivenza globali ^d	115 (25.8%)	70 (31.4%)	A (A, A)	A (A, A)	0.776 (0.577, 1.045) 0.0473

^a Proporzjon ta' periklu < 1 jiffavorixxi darolutamide

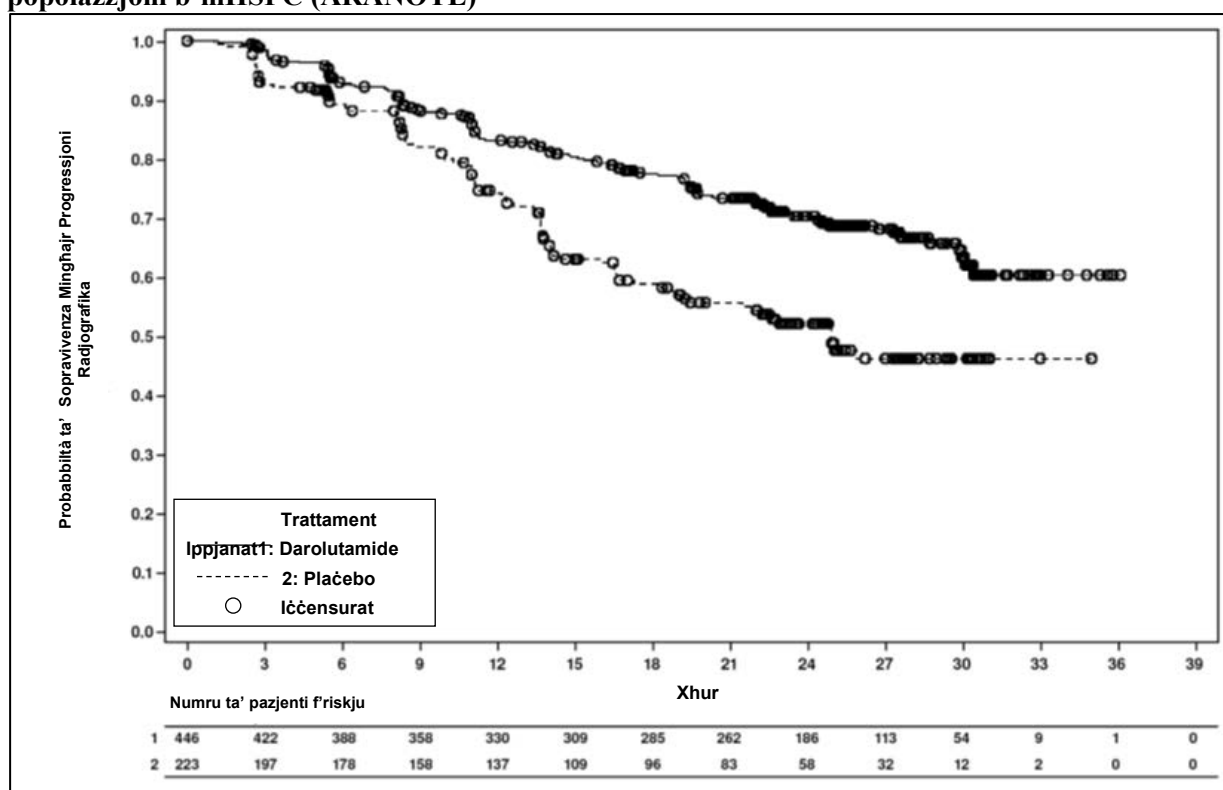
^b ibbażat fuq test log-rank stratifikat

^c id-data meta waqfet tingabar id-data għall-analiżi tal-rPFS kienet is-7 ta' Ġunju 2024

^d il-valur p għall-OS ma lahaqx il-limitu definit minn qabel għal sinifikanza statistika fiż-żmien tal-analiżi finali tal-OS. Id-data meta waqfet tingabar id-data kienet l-10 ta' Jannar 2025.

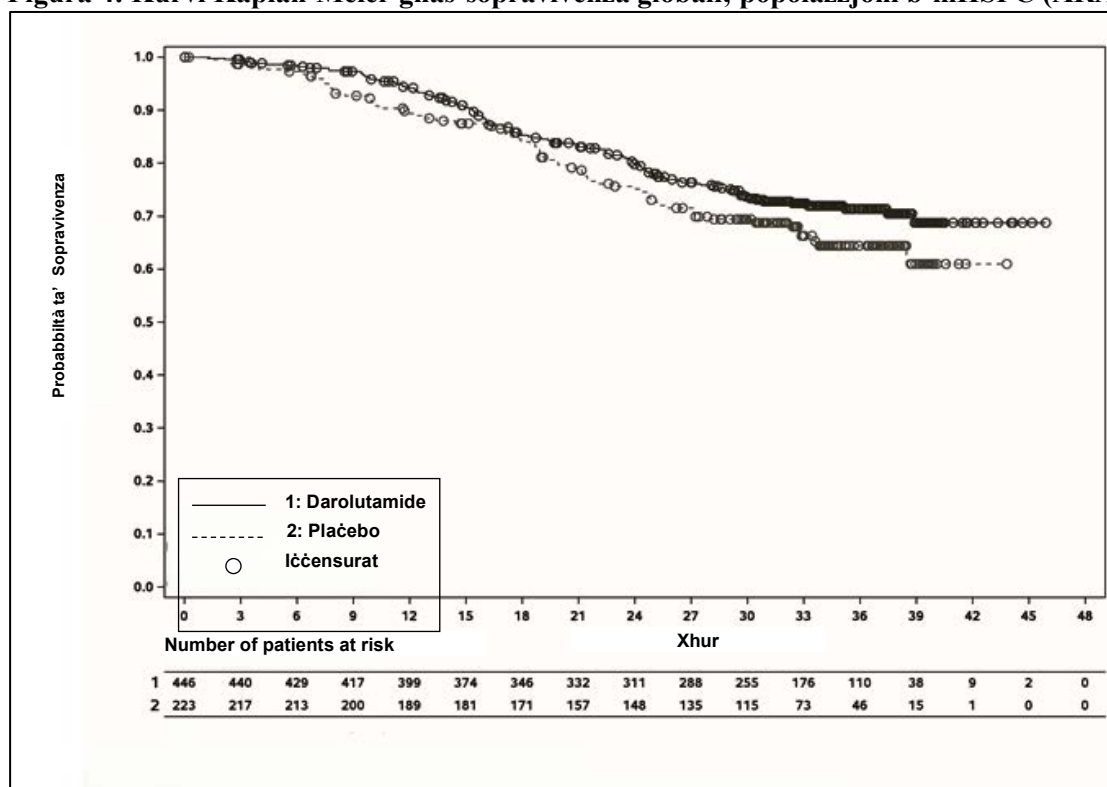
A: il-valur ma jistax jiġi stmat minhabba data ċċensurata

Figura 3: Kurvi Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni radjografika; popolazzjoni b'mHSPC (ARANOTE)^a



^a Ir-rata ta' rPFS wara 12-il xahar kienet ta' 83.1% (CI ta' 95%, 79.5% sa 86.7%) fil-grupp ta' darolutamide vs 74.1% (CI ta' 95%, 68.0% sa 80.2%) fil-grupp tal-plaċebo. Ir-rata ta' rPFS wara 24 xahar kienet ta' 70.3% (CI ta' 95%, 65.7% sa 74.9%) fil-grupp ta' darolutamide vs 52.1% (CI ta' 95%, 44.7% sa 59.5%) fil-grupp tal-plaċebo. Id-data meta waqfet tingabar id-data kienet is-7 ta' Ġunju 2024.

Figura 4: Kurvi Kaplan-Meier ghas-sopravivenza globali; popolazzjoni b'mHSPC (ARANOTE)^a



^a Ir-rata ta' OS wara 36 xahar kienet ta' 71.4% (CI ta' 95%, 66.8% sa 76.0%) fil-grupp ta' darolutamide vs 64.4% (CI ta' 95%, 57.3% sa 71.4%) fil-grupp tal-plaċebo. Id-data meta waqfet tingabar id-*data* kienet l-10 ta' Jannar 2025.

Kanċer tal-prostata metastatiku sensittiv għall-ormoni (mHSPC - metastatic hormone-sensitive prostate cancer) - trattament b'darolutamide flimkien ma' docetaxel

L-effikaċja u s-sigurtà ta' darolutamide flimkien ma' docetaxel kienu evalwati fi studju b'aktar minn ċentru wiehded, *double-blind*, ikkontrollat bil-plaċebo ta' fażi III (ARASENS) f'pazjenti b'mHSPC. B'kollox, 1306 pazjenti kienu randomised fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu 600 mg darolutamide mill-halq darbtejn kuljum (n=651) jew plaċebo li jaqbel (n=655), flimkien ma' 75 mg/m² ta' docetaxel għal 6 ċikli. It-trattament b'darolutamide jew plaċebo kompli sa marda progressiva sintomatika, bidla fit-terapija antineoplastika, tossiċità mhux aċċettabbli, mewt, jew waqfien tat-trattament.

Il-preżenza ta' metastasi kienet evalwata permezz ta' analiżi radjoloġika ċentrali indipendenti. Pazjenti b'involverment ta' glandoli limfatiċi reġjonali biss (M0) kienu esklużi mill-istudju. Ir-randomisation kienet stratifikata skont il-firxa tal-marda (metastasi fi glandoli limfatiċi mhux reġjonali biss (M1a), metastasi fl-għadam bi jew mingħajr metastasi fi glandoli limfatiċi (M1b) jew metastasi vixxerali bi jew mingħajr metastasi fi glandoli limfatiċi jew bi jew mingħajr metastasi fl-għadam (M1c)) u skont il-livell ta' alkaline phosphatase (< jew ≥ mil-limitu ta' fuq tan-normal) meta daħlu fl-istudju. Pazjenti b'metastasi fil-moħħ thallew jidhlu fl-istudju iżda ma kien hemm l-ebda pazjent b'metastasi fil-moħħ irreġistrat fl-istudju.

Id-demografiċi u l-karatteristiċi tal-marda tal-pazjent li ġejjin kienu bbilanċjati bejn il-gruppi ta' trattament. L-età medjana kienet ta' 67 sena (medda 41-89) u 0.5% tal-pazjenti kellhom età ta' 85 sena jew aktar. Id-distribuzzjoni tar-raġza kienet 52% Bajda, 36 % Asjatika, u 4% Sewda. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom punteġġ ta' Gleason ta' 8 jew oġhla meta saret id-dijanjożi (78%). 71% tal-pazjenti kellhom punteġġ ta' ECOG PS ta' 0 u 29% tal-pazjenti kellhom punteġġ ta' ECOG PS ta' 1. Kien hemm 86.1% tal-pazjenti b'marda *de novo* u 12.9% tal-pazjenti b'marda rikorrenti. Meta daħlu fl-istudju 3% tal-pazjenti kellhom M1a, 79.5% kellhom M1b u 17.5% kellhom M1c; l-alkaline phosphatase kien ta' < ULN f'44.5% tal-pazjenti u ≥ ULN f'55.5% tal-pazjenti; Il-livell medjan ta' PSA fil-linja bażi kien ta' 30.3 µg/L u 24.2 µg/L għal darolutamide vs il-grupp tal-plaċebo, rispettivament. Pazjenti bi storja medika ta' aċċessjoni thallew jidhlu fl-istudju, u 4 pazjenti (0.6%) ġew irreġistrati fil-grupp ta' darolutamide+docetaxel.

77.0% tal-pazjenti kellhom marda ta' volum għoli u 23.0% kellhom marda ta' volum baxx. Marda ta' volum għoli kienet definita bħala preżenza ta' metastasi fl-organi interni l-kbar jew 4 leżjonijiet fl-għadam jew aktar, b'mill-inqas metastasi waħda lil hinn mill-kolonna vertebrali u l-għadam pelviku. Madwar 25% tal-pazjenti rċewew trattament b'bisphosphonates jew denosumab fl-istess waqt.

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza globali (OS, *overall survival*). Il-punti finali sekondarji kienu ż-żmien sa kanċer tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni, iż-żmien sal-progressjoni tal-uġiġh, is-sopravivenza mingħajr avveniment skelettriku sintomatiku (SSE-FS - *symptomatic skeletal event free survival*), iż-żmien sal-ewwel avveniment skelettriku sintomatiku (SSE - *symptomatic skeletal event*), iż-żmien sal-bidu ta' terapija antineoplastika sussegwenti, iż-żmien sal-aggravar tas-sintomi fiżiċi relatati mal-marda, u iż-żmien sal-bidu ta' użu tal-opjojdi għal ≥ 7 ijiem konsekuttivi. Il-progressjoni tal-uġiġh giet evalwata bl-użu tar-riżultat irrappurtat mill-pazjent (PROs - *patient-reported outcome*) mill-Kwestjonarju b'Formola Qasira Dwar Uġiġh Li Ma Jdumx (BPI-SF - *Brief Pain Inventory-Short Form*), definita bħala mill-inqas aggravar ta' 2 punti minn nadir, jew il-bidu ta' użu ta' opjojdi li jaġixxu għal żmien qasir jew fit-tul għall-uġiġh għal ≥ 7 ijiem konsekuttivi.

It-tul medjan tat-trattament kien ta' 41.0 xahar (medda: 0.1 sa 56.5 xhur) f'pazjenti ttrattati b'darolutamide+docetaxel u 16.7 xhur (medda: 0.3 sa 55.8 xhur) f'pazjenti ttrattati bi placebo+docetaxel. 87.6% u 85.5% tal-pazjenti rċewew 6 ċikli sħaħ ta' docetaxel u 1.5% u 2.0% tal-pazjenti ma rċewewx docetaxel fil-grupp ta' darolutamide+docetaxel u placebo+docetaxel, rispettivament.

Tabella 5: Riżultati tal-effikaċja mill-istudju ARASENS

Parametru tal-effikaċja	Numru (%) ta' pazjenti b'avvenimenti		Medjan (xhur) (CI ta' 95%)		Proporzjon ta' Periklu ^b (Intervall ta' Kunfidenza [CI - Confidence Interval] ta' 95%) valur p (naħa waħda) ^c
	Darolutamide + docetaxel (N=651)	Plaċebo + docetaxel (N=654) ^a	Darolutamide + docetaxel (N=651)	Plaċebo + docetaxel (N=654) ^a	
Sopravivenza globali ^d	229 (35.2%)	304 (46.5%)	NR (NR, NR)	48.9 (44.4, NR)	0.675 (0.568, 0.801) <0.0001

^a pazjent wiehed fil-grupp tal-placebo kien eskluż mill-analiżi kollha

^b Proporzjon ta' periklu < 1 jiffavorixxi darolutamide

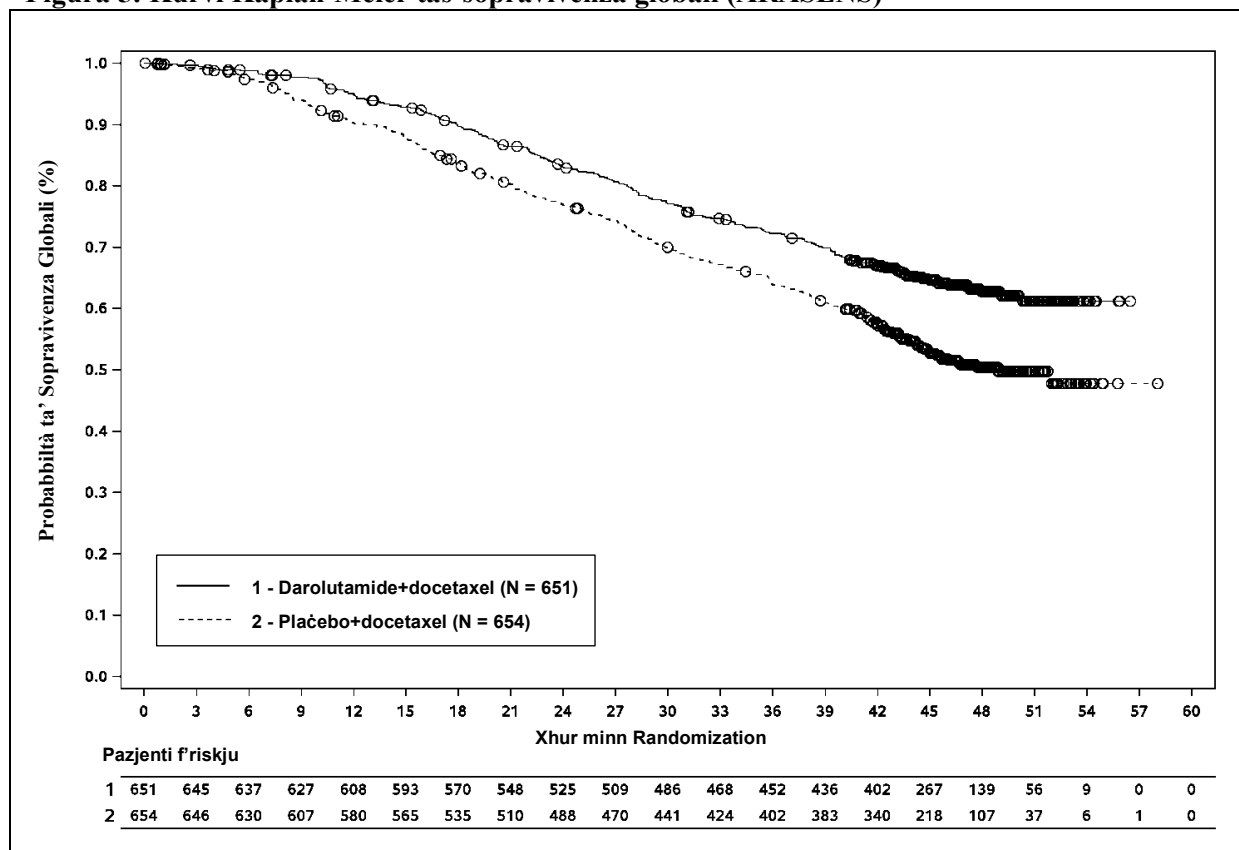
^c abbażi ta' test *log-rank* stratifikat

^d Ir-riżultati tal-OS kienu konsistenti fis-sottogruppi ta' pazjenti kollha, inklużi l-firxa tal-marda u l-livelli ta' alkaline phosphatase

NR: Ma ntlahaqx

Il-punti finali sekondarji tal-effikaċja li ġejjin wrew vantaġġ statistikament sinifikanti favur il-pazjenti fil-grupp ta' darolutamide+docetaxel meta mqabbla ma' pazjenti fil-grupp ta' placebo+docetaxel: żmien sa kanċer tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni (NR medjan vs 19.1 xhur; HR=0.357, $p<0.0001$); żmien sal-ewwel avveniment skelettriku sintomatiku (NR medjan vs NR xhur; HR=0.712, $p=0.0081$); żmien sal-bidu ta' kimoterapija antineoplastika sussegwenti (NR medjan vs 25.3 xhur; HR=0.388, $p<0.0001$); żmien sal-progressjoni tal-uġiġh (NR medjan vs 27.5 xhur; HR=0.792, $p=0.0058$); żmien ta' sopravivenza mingħajr avveniment skelettriku sintomatiku (medjan 51.2 vs 39.7 xhur; HR=0.609, $p<0.0001$).

Figura 5: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali (ARASENS)^a



^a Ir-rata ta' OS wara 36 xahar kienet ta' 72.3% (CI ta' 95%, 68.8% sa 75.8%) fil-grupp ta' darolutamide+docetaxel vs 63.8% (CI ta' 95%, 60.1% sa 67.6%) fil-grupp ta' placebo+docetaxel. Ir-rata ta' OS wara 48 xahar kienet ta' 62.7% (CI ta' 95%, 58.7% sa 66.7%) fil-grupp ta' darolutamide+docetaxel vs 50.4% (CI ta' 95%, 46.3% sa 54.6%) fil-grupp ta' placebo+docetaxel.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'darolutamide f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fin-neoplasmi malinni tal-prostata (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Introduzzjoni ġenerali

Darolutamide jikkonsisti f'żewġ diastereomeri [(*S,R*)-darolutamide u (*S,S*)-darolutamide] li jinbidlu minn wiehied għal iehor permezz tal-metabolit prinċipali fiċ-ċirkolazzjoni msejjaħ keto-darolutamide. *In vitro*, it-tliet sustanzi kollha juru attività farmakoloġika simili. Darolutamide jinhall b'mod baxx f'solventi milwiema fuq firxa kbira ta' pH u ġeneralment huwa aktar solubbli f'solventi organiċi.

Assorbiment

Wara għoti orali ta' 600 mg (2 pilloli ta' 300 mg) darbtejn kuljum, il-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma ta' darolutamide fi stat fiss kienu ta' 4.79 mg/L (koeffiċjent ta' varjazzjoni: 30.9%) f'pazjenti b'nmCRPC fl-istudju ARAMIS u 3.84 mg/L (koeffiċjent ta' varjazzjoni: 35.6%) f'pazjenti b'mHSPC fl-istudju ARASENS. Iz-żmien medjan biex jinkisbu l-ogħla koncentrazzjonijiet fil-plażma kien ta' 3 sa 4 sigħat. Il-proporzjon taż-żewġ diastereomeri, (*S,R*)-darolutamide għal (*S,S*)-darolutamide, inbidel minn proporzjon ta' 1:1 fil-pillola għal proporzjon ta' bejn wieħed u ieħor 1:9 fil-plażma abbażi ta' *data* dwar l-AUC₀₋₁₂ fi stat fiss. Wara għoti mill-halq flimkien mal-ikel, stat fiss jintlaħaq wara 2-5 ijiem ta' dożaġġ ripetut darbtejn kuljum.

Il-bijodisponibilità assoluta mqabbla ma' injezzjoni fil-vini hija ta' madwar 30% wara għoti orali ta' pillola NUBEQA li fiha 300 mg darolutamide f'kundizzjonijiet ta' sawm. Il-bijodisponibilità ta' darolutamide għet imtejba b'darbtejn sa 2.5 darbiet meta nġhata mal-ikel. Żieda simili ta' esponiment għet osservata għall-metabolit maġġuri keto-darolutamide.

Distribuzzjoni

Il-volum apparenti ta' distribuzzjoni ta' darolutamide wara għoti fil-vini huwa ta' 119-il L li jindika li darolutamide huwa distribwit hafna madwar il-ġisem kollu kemm fl-ispazji ta' fluwidu intracellulari kif ukoll f'dak ekstraċellulari.

Darolutamide huwa marbut b'mod moderat (92%) mal-proteini tal-plażma umana mingħajr l-ebda differenza bejn iż-żewġ diastereomeri. Il-metabolit prinċipali ta' darolutamide, keto-darolutamide, huwa marbut hafna (99.8%) mal-proteini tal-plażma.

Il-passaġġ ta' darolutamide mill-barriera ta' bejn id-demm u l-moħħ ma ġiex studjat klinikament. Madankollu, esponimenti tal-moħħ għal darolutamide f'termini ta' AUC₀₋₂₄ huma baxxi hafna b'4.5% tal-esponiment fil-plażma wara doża waħda fil-firien u 1.9-3.9% wara doża ripetuta fil-ġrieden. Dan jindika passaġġ baxx ta' darolutamide minn naħa għal oħra tal-barriera intatta ta' bejn id-demm u l-moħħ fil-firien u l-ġrieden u probabbiltà baxxa li darolutamide jaqsam il-barriera intatta ta' bejn id-demm u l-moħħ fil-bnedmin sa punt klinikament rilevanti.

Bijotrasformazzjoni

Id-dijastereomeri (*S,R*)-darolutamide u (*S,S*)-darolutamide jistgħu jinbidlu minn wieħed għal ieħor permezz tal-metabolit keto-darolutamide bi preferenza għal (*S,S*)-darolutamide.

Wara għoti orali wieħed ta' 300 mg¹⁴C-darolutamide mogħti bħala soluzzjoni orali, keto-darolutamide huwa l-uniku metabolit maġġuri b'esponiment totali fil-plażma madwar darbtejn oġhla meta mqabbel ma' darolutamide. Darolutamide u keto-darolutamide flimkien kienu responsabbli għal 87.4% tar-radjuattività ¹⁴C- fil-plażma li jindika li l metaboliti l-oħra kollha huma ta' importanza żgħira.

Darolutamide huwa metabolizzat primarjament permezz ta' metabolizmu ossidattiv medjat b'mod prinċipali minn CYP3A4, kif ukoll minn glukuronidazzjoni diretta medjata preferibbilment minn UGT1A9 u UGT1A1. Barra minn hekk, fil-bieċa l-kbira l-isoformi AKR1C kienu murija li jikkatalizzaw it-tnaqqis ta' keto-darolutamide għal *diastereomers* tas-sustanza.

Eliminazzjoni

Il-*half-life* effettiva ta' darolutamide u keto-darolutamide fil-plażma tal-pazjenti hija madwar 18 sa 20 siegħa. Miż-żewġ diastereomers li jikkostitwixxu darolutamide, (*S,R*)-darolutamide għandu *half-life* effettiva iqsar ta' 9 sigħat meta mqabbel ma' (*S,S*)-darolutamide li għandu *half-life* effettiva ta' 22 siegħa. It-tneħħija ta' darolutamide wara għoti fil-vini kienet ta' 116-il mL/min (CV: 39.7%). Total ta' 63.4% tal-materjal relatat mas-sustanza jitneħħa fl-awrina (madwar 7% mhux mibdul), 32.4% jitneħħa fl-ippurgar. Aktar minn 95% tad-doża kienet irkuprata fi żmien 7 ijiem wara l-għoti.

Linearità / nuqqas ta' linearità

Fil-firxa tad-doża ta' 100 sa 700 mg (wara doża wahda u fi stat fiss), l-esponiment għaž-żewġ diastereomers u għall-metabolit prinċipali keto-darolutamide jiddied b'mod lineari b'mod kważi relatat mad-doża. Abbażi ta' assorbiment saturat, ma gietx osservata aktar żieda fl-esponiment għal darolutamide b'900 mg darbtejn kuljum.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' darolutamide (65-95 sena).

Indeboliment tal-kliwi

Fi studju kliniku dwar il-farmakokinetika, l-AUC u $s-C_{max}$ għal darolutamide kienu 2.5 u 1.6 darbiet oghla f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (Rata ta' Filtrazzjoni Glomerulari stmata [eGFR - estimated Glomerular Filtration Rate] ta' 15 sa 29 mL/min/1.73 m²) meta mqabbla ma' voluntiera f'saħħithom.

Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni tindika esponiment (AUC) għal darolutamide 1.1, 1.3 u madwar 1.5 darbiet oghla f'pazjenti b'indeboliment hafif, moderat u sever tal-kliwi (eGFR 15 sa 89 mL/min/1.73 m²) meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali.

Il-farmakokinetika ta' darolutamide ma gietx studjata f'pazjenti b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju li jirċievu d-dijalisi (eGFR < 15 mL/min/1.73 m²).

Indeboliment tal-fwied

Fi studju farmakokinetiku kliniku, $is-C_{max}$ u l-AUC ta' darolutamide kienu 1.5 u 1.9 darbiet oghla f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh B) meta mqabbla ma' voluntiera f'saħħithom. M'hemmx data għal pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C).

Differenzi etniċi

Ma kinux osservati differenzi klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' darolutamide abbażi tal-etniċità (Bajda, Ġappuniża, Asjatika mhux Ġappuniża, Sewda jew Afrikana Amerikana). Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat żieda medja ġeometrika fl-esponiment (AUC) sa 1.56 darba (CI ta' 90%: 1.43 sa 1.70) f'pazjenti Ġappuniżi meta mqabbla ma' pazjenti mir-regġuni l-oħra kollha kemm fl-istudju ARAMIS kif ukoll f'ARASENS.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossiċità sistemika

Fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien u l-klieb, is-sejbiet ewlenin kienu bidliet fl-organi riproduttivi maskili (tnaqqis fil-piż tal-organi b'atrofija tal-prostata u tal-epididimidi). Dawn l-effetti seħhew b'esponimenti sistemiċi fil-medda ta' jew taħt l-esponiment antiċipat għall-bniedem (abbażi ta' tqabbil tal-AUC). Tibdiliet addizzjonali fit-tessuti riproduttivi inkludew żieda minima fil-vakuolazzjoni tal-glandola pitwitarja, atrofija u tnaqqis ta' tnixxija fil-vesikuli seminali u fil-glandoli mammiiferi fil-firien kif ukoll ipospermja testikulari, dilatazzjoni u degenerazzjoni tat-tubuli seminiferi fil-klieb. Bidliet fl-organi riproduttivi maskili fiż-żewġ speċi kienu konsistenti mal-attività farmakologika ta' darolutamide u regġhu lura għan-normal jew għaddew parzjalment wara perjodi ta' rkupru ta' 4 sa 8 ġimgħat.

Effett tossiku fuq l-embrijun / teratoġeniċità

Ma sarux studji dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Ma sarux studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva. Madankollu, il-fertilità tal-irġiel x'aktarx tkun indebolita abbażi tas-sejbiet fi studji dwar l-effett tossiku minn dożi ripetuti fil-firien u l-klieb, li huma konsistenti mal-attività farmakoloġika ta' darolutamide.

Effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer

Darolutamide ma kkawżax mutazzjonijiet fl-analizi tal-mutaġenesi fil-mikrobi (Ames).

F'koncentrazzjonijiet għoljin, darolutamide ma kkawżax aberrazzjonijiet strutturali fil-kromosomi *in vitro* f'limfoċiti umani kkultivati. Madankollu, fit-test tal-mikronukleu tal-mudullun u l-analizi Comet ikkombinati *in vivo* fil-fwied u d-duwodenu tal-far, ma ġie osservat l-ebda effett tossiku fuq il-ġeni b'esponimenti li jaqbżu l-esponiment massimu fil-bniedem.

L-ġhoti orali ta' darolutamide lil ġrieden transġeniċi rasH2 maskili għal 6 xhur ma weriex potenzjal karċinoġeniku b'dożi sa 1000 mg/kg/jum, li huwa 0.9-1.3 darbiet għal darolutamide u 2.1-2.3 darbiet għal keto-darolutamide l-esponiment kliniku (AUC) bid-doża klinika rakkomandata kuljum ta' 1200 mg/jum. Abbażi ta' dan l-istudju, ir-riskju karċinoġeniku ta' darolutamide ma jistax jiġi eskluż għal kollox.

Sigurtà farmakoloġika

In vitro, darolutamide inibixxa b'mod dgħajfef il-kurrent hERG tal-potassium u l-kanal tal-calcium tat-tip L. *In vivo*, fi klieb anestetizzati, darolutamide naqqas kemxejn it-tul tal-intervall QT, iżda dan l-effett ma nstabx fi klieb konxji.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Calcium hydrogen phosphate (E 341)

Croscarmellose sodium

Lactose monohydrate

Magnesium stearate (E 470b)

Povidone (E 1201)

Kisja b'rita

Hypromellose

Lactose monohydrate

Macrogol (E 1521)

Titanium dioxide (E 171)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-fojl tal-PVC/Aluminju li fihom 16-il pillola miksija b'rita.
Kull pakkett 112-il pillola miksija b'rita.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1432/001 112-il pillola miksija b'rita

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta' Marzu 2020
Data tal-aħħar tiġdid: 24 ta' Ottubru 2024

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Il-Finlandja

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

NUBEQA 300 mg pilloli miksija b'rita
darolutamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg ta' darolutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

112-il pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1432/001 112-il pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

NUBEQA 300 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

NUBEQA 300 mg pilloli
darolutamide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bayer (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

NUBEQA 300 mg pilloli miksija b'rita darolutamide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum NUBEQA u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu NUBEQA
3. Kif għandek tiehu NUBEQA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen NUBEQA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum NUBEQA u għalxiex jintuza

NUBEQA fih is-sustanza attiva darolutamide.

Jintuza biex jitratta **rgiel adulti b'kanċer tal-prostata:**

- li ma nfirixx għal partijiet oħra tal-gisem u ma jkunx għadu jirrispondi għal trattament mediku jew kirurgiku li jnaqqas it-testosterone (imsejjah ukoll kanċer tal-prostata mhux metastatiku rezistenti għall-kastrazzjoni)

jew

- li jkun infirex għal partijiet oħra tal-gisem u jirrispondi għal trattament mediku jew kirurgiku li jbaxxi t-testosterone (imsejjah ukoll kanċer tal-prostata metastatiku sensitiv għall-ormoni). Għal dan it-tabib tiegħek jista' jagħtik ukoll docetaxel.

Kif jahdem NUBEQA

NUBEQA jimblokka l-attività tal-ormoni tas-sess maskili msejja androġeni, bħal testosteron. L-androġeni jistgħu jikkawżaw it-tkabbir tal-kanċer tal-prostata. Billi jimblokka dawn l-ormoni, darolutamide jwaqqaf iċ-ċelluli tal-kanċer tal-prostata milli jikbru u jinqasmu.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu NUBEQA

Tihux NUBEQA jekk

- inti allergiku għal darolutamide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6)
- inti mara li inti jew tista' toħroġ tqila.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu NUBEQA jekk

- għandek problemi bil-kliewi tiegħek
- għandek problemi bil-fwied tiegħek
- għandek xi kondizzjonijiet tal-qalb inklużi problemi fir-ritmu tal-qalb jew jekk qed tuża mediċini għal dawn il-kondizzjonijiet
- kellek kirurġija biex tittratta kondizzjonijiet tal-kanali tad-demm.

It-teħid ta' din il-mediċina jista' jaffettwa l-funzjoni tal-fwied tiegħek. Jekk it-testijiet tad-demm tiegħek juru riżultati tal-funzjoni tal-fwied tiegħek mhux normali, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li inti twaqqaf it-teħid ta' Nubeqa b'mod permanenti.

Tfal u adolexxenti

Din il-mediċina ma tintużax fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena. Il-kanċer tal-prostata ma jseħx f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u NUBEQA

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jinfluwenzaw l-effett ta' NUBEQA, jew NUBEQA jista' jinfluwenza l-effett ta' dawn il-mediċini. Dawn il-mediċini tipikament jintużaw għat-trattament ta':

- infezzjonijiet ikkawżati minn batterja, bħal **rifampicin**
- epilessija, bħal **carbamazepine, phenobarbital, phenytoin**
- burdata kemxejn depressa u ansjetà ħafifa: **St. John's wort** (mediċina mill-ħxejjex)
- kolesterol għoli, bħal **rosuvastatin, fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin**
- infjammazzjoni severa tal-ġogi, każijiet severi tal-marda tal-ġilda psorjasi, u kanċers: **methotrexate**
- mard infjammatorju tal-musrana: **sulfasalazine**

Għalhekk it-tabib tiegħek jista' jibdel id-doża tal-mediċini l-oħra li tkun qed tieħu.

Tqala, treddigh u fertilità

NUBEQA ma jintużax fin-nisa.

Din il-mediċina tista' tnaqqas il-fertilità tal-irġiel.

Segwi dawn il-pariri matul it-trattament u għal ġimgħa wara li twaqqfu:

- uża kondom jew metodu ieħor effettiv ħafna ta' kontroll tat-twelid biex tipprevjeni t-tqala, jekk tagħmel sess ma' mara li tista' toħroġ tqila. Staqsi lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar metodu ta' kontroll tat-twelid għalik.
- uża kondom biex tippoteġi lit-tarbija mhux imwielda, jekk tagħmel sess ma' mara tqila.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-mediċina mhux probabbli li taffettwa l-ħila tiegħek biex issuq u thaddem magni.

NUBEQA fih lactose

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib qabel tieħu din il-mediċina.

3. Kif għandek tieħu NUBEQA

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija

2 pilloli darbtejn kuljum. Tihux aktar minn 4 pilloli kuljum.

It-tabib tieghek jista' jnaqqas id-doża tieghek għal pillola waħda darbtejn kuljum, jekk għandek problemi bil-fwied jew bil-kliewi tieghek.

Metodu ta' kif għandu jintuża

Ibla' l-pilloli shaħ - taqsamhomx u tfarrakhomx. Hu l-pilloli mal-ikel u ma' tazza ilma.

It-tabib tieghek jista' jippreskrivi wkoll mediċini oħra waqt li tkun qed tieħu NUBEQA.

Jekk tieħu NUBEQA aktar milli suppost

Kompli t-trattament bid-doża li jmiss kif skedat.

Jekk tinsa tieħu NUBEQA

Hu d-doża li nsejt tieħu malli tiftakar qabel id-doża skedata li jkun imiss. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal pillola waħda jew aktar li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu NUBEQA

Tiqafx tieħu din il-mediċina sakemm ma jgħidlekx it-tabib tieghek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji ta' NUBEQA jseħħu bil-frekwenzi li ġejjin:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- għeja
- testijiet tad-demm juru numru mnaqqas ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demm imsejha newtrofili
- testijiet tad-demm juru zieda fil-livelli ta' sustanzi magħmula mill-fwied: bilirubina, alanine transaminase u aspartate transaminase

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- imblokk tal-arterji tal-qalb
- insuffiċjenza tal-qalb
- raxx
- uġiġh fid-dirġajn u fir-riglejn
- ksur fl-għadam

Effetti sekondarji ta' NUBEQA meta jintuża flimkien ma' docetaxel isehħu bil-frekwenzi li ġejjin:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- pressjoni għolja
- raxx
- testijiet tad-demm li juru numru mnaqqas ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demm imsejha newtrofili
- testijiet tad-demm li juru zieda fil-livelli ta' sustanzi magħmula mill-fwied: bilirubina, alanine aminotransferase u aspartate transaminase

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- ksur fl-għadam
- tkabbir tas-sider fl-irġiel

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżża f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen NUBEQA

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq kull folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih NUBEQA

Is-sustanza attiva hi darolutamide. Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg ta' darolutamide.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

- calcium hydrogen phosphate (E 341)
- croscarmellose sodium
- hypromellose
- lactose monohydrate
- macrogol (E 1521)
- magnesium stearate (E 470b)
- povidone (E 1201)
- titanium dioxide (E 171)

Ara "NUBEQA fih lactose" fis-sezzjoni 2 għal aktar informazzjoni.

Kif jidher NUBEQA u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita (pilloli) huma bojod sa abjad maħmuġ, ovali b'tul ta' 16-il mm u wisa' ta' 8 mm. Huma mmarkati bi "300" fuq naħa waħda, u "BAYER" fuq in-naħa l-oħra.

Kull kartuna fiha 12-il pillola miksija b'rita u tikkonsisti minn 7 folji, kull folja fiha 16-il pillola miksija b'rita.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

Il-Manifattur

Il-manifattur jista' jigi identifikat min-numru tal-lott stampat fuq il-kaxxa u fuq kull folja:

- Jekk il-karattri huma numri biss, il-manifattur the huwa
Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Il-Finlandja
- Jekk l-ewwel u t-tieni karattri huma BX, il-manifattur huwa
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Il-Germanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.