

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

NUBEQA 300 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 300 mg darolutamidu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 186 mg monohydrátu laktózy (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Biele až sivobiele oválne tablety s dĺžkou 16 mm a šírkou 8 mm, s označením „300“ na jednej strane a „BAYER“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

NUBEQA je indikovaná na liečbu dospelých mužov s

- nemetastatickým karcinómom prostaty rezistentným na kastráciu (nmCRPC, *non-metastatic castration resistant prostate cancer*), u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia (pozri časť 5.1),
- metastatickým, hormonálne citlivým karcinómom prostaty (mHSPC, *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*) v kombinácii s docetaxelom a androgénnou depriváčnou liečbou (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať a vykonávať pod dohľadom špecializovaného lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou karcinómu prostaty.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 600 mg darolutamidu (dve tablety po 300 mg) užívaná dvakrát denne, čo zodpovedá celkovej dennej dávke 1 200 mg (pozri časť 5.2).

V liečbe darolutamidom sa má pokračovať až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Počas liečby pacientov, ktorí nie sú chirurgicky kastrovaní, sa má pokračovať v liekovej kastrácii analógom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH).

Metastatický, hormonálne citlivý karcinóm prostaty (mHSPC)

Pacienti s mHSPC majú začať liečbu darolutamidom v kombinácii s docetaxelom (pozri časť 5.1). Prvý zo 6 cyklov docetaxelu sa má podať do 6 týždňov po začatí liečby darolutamidom. Majú sa dodržiavať odporúčania v informáciách o lieku pre docetaxel. V liečbe darolutamidom sa má pokračovať až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity, aj keď sa cykly docetaxelu oddialia, prerušia alebo ukončia.

Vynechaná dávka

Ak pacient zabudne jednu dávku, túto dávku musí užiť, len čo si na ňu pred užitím nasledujúcej plánovanej dávky spomenie. Pacient nesmie zabudnutú dávku nahradiť užitím dvoch dávok naraz.

Úpravy dávkovania

Ak sa u pacienta vyskytne toxicita ≥ 3 . stupňa, alebo netolerovateľná nežiaduca reakcia súvisiaca s darolutamidom (pozri časti 4.4 a 4.8), má sa užívanie lieku prerušiť alebo znížiť na 300 mg dvakrát denne, pokiaľ sa príznaky nezlepšia. Liečba môže potom pokračovať v dávke 600 mg dvakrát denne.

Neodporúča sa znížiť dávku pod 300 mg dvakrát denne, pretože účinnosť nebola stanovená.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR 15 - 29 ml/min/1,73 m²), ktorí nie sú hemodialyzovaní, sa odporúča začiatková dávka 300 mg dvakrát denne (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky.

K dispozícii sú len obmedzené údaje o farmakokinetických vlastnostiach darolutamidu pri stredne ťažkej poruche funkcie pečene. Darolutamid sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B a C) sa odporúča začiatková dávka 300 mg dvakrát denne (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie darolutamidu sa netýka pediatrickej populácie.

Spôsob podávania

NUBEQA sa užíva perorálne.

Tablety sa majú užiť celé spolu s jedlom (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Ženy, ktoré sú tehotné alebo môžu otehotnieť (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie obličiek

K dispozícii sú len obmedzené údaje u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Keďže expozícia môže byť zvýšená, u týchto pacientov sa majú dôkladne sledovať nežiaduce reakcie (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

K dispozícii sú len obmedzené údaje u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, darolutamid sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Keďže expozícia môže byť zvýšená, u týchto pacientov sa majú dôkladne sledovať nežiaduce reakcie (pozri časti 4.2 a 5.2).

Nedávne kardiovaskulárne ochorenie

Pacienti s klinicky významným kardiovaskulárnym ochorením v posledných 6 mesiacoch vrátane cievnej mozgovej príhody, infarktu myokardu, závažnej/nestabilnej angíny pectoris, koronárneho/periférneho arteriálneho bypassu a symptomatického kongestívneho zlyhania srdca boli vylúčení z klinických štúdií. Z tohto dôvodu nebola bezpečnosť darolutamidu u týchto pacientov preukázaná.

Ak je predpísaný liek NUBEQA, pacienti s klinicky významným kardiovaskulárnym ochorením majú byť liečení podľa stanovených liečebných postupov.

Hepatotoxicita

V prípade abnormálnych výsledkov pečňových testov naznačujúcich idiosynkratické, liekom spôsobené poškodenie pečene sa má liečba darolutamidom natrvalo ukončiť (pozri časť 4.8).

Súbežné užívanie s inými liekmi

Používanie silných induktorov CYP3A4 a P-gp počas liečby darolutamidom môže znížiť plazmatické koncentrácie darolutamidu a neodporúča sa, pokiaľ existuje terapeutická alternatíva. Má sa zvážiť výber alternatívneho súbežne podávaného lieku, ktorý má menší potenciál indukovať CYP3A4 alebo P-gp (pozri časť 4.5).

U pacientov sa majú sledovať nežiaduce reakcie spôsobené substrátmi BCRP, OATP1B1 a OATP1B3, pretože súbežné podávanie s darolutamidom môže zvýšiť plazmatické koncentrácie týchto substrátov. Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu s rosuvastatínom, pokiaľ existuje terapeutická alternatíva (pozri časť 4.5).

Androgénna deprivácia môže predlžovať QT interval

U pacientov s rizikovými faktormi predĺženia QT v anamnéze a u pacientov užívajúcich súbežne lieky, ktoré môžu predĺžiť QT interval (pozri časť 4.5), majú lekári zvážiť pomer prínosu a rizika vrátane potenciálneho rizika Torsade de pointes pred začatím liečby liekom NUBEQA.

Informácie o pomocných látkach

Liek NUBEQA obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na darolutamid

Induktory CYP3A4 a P-gp

Darolutamid je substrátom CYP3A4 a P-glykoproteínu (P-gp).

Užívanie silných a stredne silných induktorov CYP3A4 a induktorov P-gp (napr. karbamazepín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný, fenytoín a rifampicín) počas liečby darolutamidom sa neodporúča, pokiaľ existuje terapeutická alternatíva. Musí sa uvážiť výber alternatívneho súbežného lieku, ktorý nemá žiadny alebo má iba slabý potenciál indukovať CYP3A4 alebo P-gp.

Opakované podávanie rifampicínu (600 mg), silného induktora CYP3A4 a P-gp, s jednorazovou dávkou darolutamidu (600 mg) spolu s jedlom viedlo ku zníženiu priemernej expozície o 72 % (AUC_{0-72}) a zníženiu hodnoty C_{max} darolutamidu o 52 %.

Inhibítory CYP3A4, P-gp a BCRP

Darolutamid je substrátom CYP3A4, P-gp a proteínu rezistencie karcinómu prsníka (BCRP). V prípade podania inhibítorov CYP3A4, P-gp alebo BCRP sa neočakáva žiadna klinicky významná lieková interakcia. Darolutamid sa môže podávať súbežne s inhibítormi CYP3A4, P-gp alebo BCRP. Súbežné užívanie darolutamidu s kombináciou P-gp a silného inhibítora CYP3A4 zvyšuje expozíciu darolutamidu, čo môže zvýšiť riziko nežiaducich reakcií v súvislosti s darolutamidom. Odporúča sa častejšie monitorovanie pacientov na nežiaduce reakcie v súvislosti s darolutamidom a, ak je to potrebné, úprava dávky darolutamidu.

Podávanie itraconazolu (200 mg dvakrát denne v 1. deň a jedenkrát denne nasledujúcich 7 dní), silného inhibítora CYP3A4, P-gp a BCRP, s jednorazovou dávkou darolutamidu (600 mg v 5. deň spolu s jedlom) viedlo k 1,7-násobnému zvýšeniu priemernej expozície (AUC_{0-72}) a 1,4-násobnému zvýšeniu hodnoty C_{max} darolutamidu.

Inhibítory UGT1A9

Darolutamid je substrátom UGT1A9.

Neočakáva sa žiadna klinicky významná interakcia typu liek-liek v prípade podávania inhibítora UGT1A9.

Darolutamid môže byť podávaný súbežne s inhibítormi UGT1A9.

Populačná farmakokinetická analýza preukázala, že súbežné podávanie inhibítorov UGT1A9 s darolutamidom malo za následok 1,2-násobné zvýšenie expozície (AUC_{0-72}) darolutamidu.

Docetaxel

Podávanie darolutamidu v kombinácii s docetaxelom neviedlo u pacientov s mHSPC k žiadnym klinicky významným zmenám farmakokinetiky darolutamidu (pozri časť 5.1).

Účinky darolutamidu na iné lieky

Substráty BCRP, OATP1B1 a OATP1B3

Darolutamid je inhibítorom proteínu rezistencie karcinómu prsníka (BCRP) a polypeptidov transportujúcich organické anióny (OATP) 1B1 a 1B3.

Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu s rosuvastatínom, pokiaľ existuje terapeutická alternatíva. Má sa zvážiť výber alternatívneho súbežne podávaného lieku, ktorý má menší potenciál inhibovať BCRP, OATP1B1 a OATP1B3.

Podávanie darolutamidu (600 mg dvakrát denne po dobu 5 dní) pred súbežným podaním jednorazovej dávky rosuvastatínu (5 mg) spolu s potravou viedlo k 5-násobnému zvýšeniu priemernej expozície (AUC) a hodnoty C_{max} rosuvastatínu.

Ak je to možné, má sa vyhnúť súbežnému podávaniu darolutamidu s inými substrátmi BCRP. Súbežné podávanie darolutamidu môže zvýšiť plazmatické koncentrácie iných súbežne podávaných substrátov BCRP, OATP1B1 a OATP1B3 (napr. metotrexát, sulfasalazín, fluvastatín, atorvastatín, pitavastatín). Preto sa odporúča u pacientov sledovať nežiaduce reakcie na substráty BCRP, OATP1B1 a OATP1B3. Okrem toho sa majú dodržiavať príslušné odporúčania v informáciách o lieku týchto substrátov, ak sa podávajú súbežne s darolutamidom.

Substráty P-gp

V prípade podania substrátu P-gp sa neočakáva žiadna klinicky významná lieková interakcia. Darolutamid sa môže podávať súbežne so substrátmi P-gp (napr. digoxín, verapamil alebo nifedipín). Súbežné podávanie darolutamidu spolu so substrátom citlivým na P-gp, dabigatran etexilátom, neodhalilo žiadne zvýšenie expozície (AUC a C_{max}) dabigatranu.

Substráty CYP3A4

Darolutamid je miernym induktorom CYP3A4.

V prípade podania substrátu CYP sa neočakáva žiadna klinicky významná lieková interakcia.

Darolutamid sa môže podávať súbežne so substrátmi CYP (napr. warfarín, L-tyroxín, omeprazol).

Podávanie darolutamidu (600 mg dvakrát denne po dobu 9 dní) pred súbežným podaním jednorazovej dávky substrátu citlivého na CYP3A4, midazolamu (1 mg), spolu s jedlom znížilo priemernú expozíciu (AUC) a C_{max} midazolamu o 29 % a 32 %, v uvedenom poradí.

Darolutamid neinhiboval metabolizmus vybraných substrátov CYP *in vitro* pri klinicky významných koncentráciách.

Docetaxel

Podávanie darolutamidu v kombinácii s docetaxelom nevedlo u pacientov s mHSPC k žiadnym klinicky významným zmenám farmakokinetiky docetaxelu (pozri časť 5.1).

Lieky, ktoré predlžujú interval QT

Vzhľadom na to, že androgénna deprivácia liečba môže predlžovať interval QT, súbežné podávanie s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, alebo s liekmi schopnými vyvolať Torsade de pointes, sa má dôkladne vyhodnotiť. Tieto zahŕňajú lieky ako sú antiarytmiká triedy IA (napr. chinidín, disopyramid) alebo triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadón, moxifloxacin a antipsychotiká (napr. haloperidol).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Tento liek nie je indikovaný u žien vo fertilnom veku. Nemá sa používať u žien, ktoré sú alebo môžu byť tehotné alebo dojčia (pozri časti 4.1 a 4.3).

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Nie je známe, či sa darolutamid alebo jeho metabolity nachádzajú v spermiiach. Ak je pacient zapojený do sexuálnych aktivít so ženou vo fertilnom veku, musí počas liečby a po dobu 1 týždňa po ukončení liečby liekom NUBEQA používať vysoko účinný spôsob antikoncepcie (ročná miera zlyhania < 1 %), aby sa zabránilo tehotenstvu.

Gravidita

Vychádzajúc z mechanizmu účinku darolutamid môže poškodiť plod. Nevykonali sa žiadne predklinické štúdie reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Nie je známe, či sú darolutamid alebo jeho metabolity prítomné v spermiiach. Ak je pacient sexuálne aktívny s tehotnou ženou, má sa počas liečby liekom NUBEQA a počas 1 týždňa po ukončení liečby liekom NUBEQA používať kondóm. Musí sa vyhnúť expozícii plodu inhibítoru androgénneho receptora prenosom spermiami na tehotnú ženu, pretože to môže ovplyvniť vývoj plodu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa darolutamid alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Nevykonali sa žiadne štúdie na zvieratách na vyhodnotenie vylučovania darolutamidu alebo jeho metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku darolutamidu na ľudskú fertilitu.

Na základe štúdií na zvieratách, NUBEQA môže zhoršiť fertilitu samcov s reprodukčným potenciálom (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

NUBEQA nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami u pacientov s

- nmCRPC dostávajúcich darolutamid sú únava/astenické stavy (15,8 %),
- mHSPC dostávajúcich darolutamid v kombinácii s docetaxelom sú vyrážka (16,6 %) a hypertenzia (13,8 %).

Dodatočné informácie o bezpečnosti pri podávaní darolutamidu v kombinácii s inými liekmi nájdete v informáciách o jednotlivých liekoch.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Pozorované nežiaduce reakcie u pacientov s nmCRPC liečených darolutamidom sú uvedené v tabuľke 1. Nežiaduce reakcie pozorované u pacientov s mHSPC liečených darolutamidom v kombinácii s docetaxelom sú uvedené v tabuľke 2.

Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa tried orgánových systémov. Sú zoskupené podľa ich frekvencií výskytu. Skupiny frekvencií výskytu sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

V rámci skupín frekvencie výskytu sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie hlásené v rámci štúdie ARAMIS^a

Trieda systémových orgánov (MedDRA)	Veľmi časté	Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		ischemická choroba srdca ^b , zlyhanie srdca ^c
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka ^d
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesť v končatinách, bolesť svalov a kostí, zlomeniny
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava/astenické stavy ^e	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia ^f	znížený počet neutrofilov, zvýšená hladina bilirubínu v krvi, zvýšená hladina AST	

^a Medián trvania expozície bol 14,8 mesiaca (rozsah: 0,0 až 44,3 mesiaca) u pacientov liečených darolutamidom a 11,0 mesiacov (rozsah: 0,1 až 40,5 mesiaca) u pacientov dostávajúcich placebo.

^b Zahŕňa artériosklerózu koronárnej tepny, chorobu koronárnej tepny, oklúziu koronárnej tepny, stenózu koronárnej tepny, akútny koronárny syndróm, akútny infarkt myokardu, angínu pectoris, nestabilnú angínu, infarkt myokardu, ischémiu myokardu.

^c Zahŕňa zlyhanie srdca, akútne zlyhanie srdca, chronické zlyhanie srdca, kongestívne zlyhanie srdca, kardiogénny šok.

^d Zahŕňa vyrážku, makulárnu vyrážku, makulopapulárnu vyrážku, papulárnu vyrážku, pustulárnu vyrážku, erytém, dermatitídu.

^e Zahŕňa únavu a asténiu, letargiu a malátnosť.

^f Všeobecné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) verzia 4.03. Frekvencia výskytu sa zakladá na hodnotách hlásených ako laboratórne abnormality.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s mHSPC liečených darolutamidom v kombinácii s docetaxelom v štúdií ARASENS^{a, b}

Trieda systémových orgánov (MedDRA)	Veľmi časté	Časté
Poruchy ciev	hypertenzia ^c	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka ^{d, e}	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		zlomeniny
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		gynekomastia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia ^f	znížený počet neutrofilov, zvýšená hladina bilirubínu v krvi, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST	

- ^a Medián trvania expozície bol 41,0 mesiacov (rozsah: 0,1 až 56,5 mesiaca) u pacientov liečených darolutamidom+docetaxelom a 16,7 mesiaca (rozsah: 0,3 až 55,8 mesiaca) u pacientov liečených placebo+docetaxelom.
- ^b Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií sa nemusí dať pripísať samotnému darolutamidu, ale môžu k nej prispievať iné lieky používané v kombinácii.
- ^c Zahŕňa hypertenziu, zvýšený krvný tlak, hypertenznú núdzu.
- ^d Zahŕňa vyrážku, liekovú erupciu, erytematóznu vyrážku, folikulárnu vyrážku, makulárnu vyrážku, makulopapulárnu vyrážku, papulárnu vyrážku, svrbivú vyrážku, pustulárnu vyrážku, vezikulárnu vyrážku, erytém, dermatitídu.
- ^e Frekvencia výskytu bola najvyššia počas prvých 6 mesiacov liečby.
- ^f Všeobecné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti (CTCAE) verzia 4.03. Frekvencia výskytu sa zakladá na hodnotách hlásených ako laboratórne abnormality.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Výsledky pečenných testov

Pri liečbe s darolutamidom sa hlásili prípady idiosynkratického poškodenia pečene vyvolaného liekmi, 3 a 4 stupňa, so zvýšením hladín alanínaminotransferázy (ALT) a/alebo aspartátaminotransferázy (AST) na ≥ 5 a ≥ 20 -násobok hornej hranice normálnej hodnoty (ULN, *upper limit of normal*) vrátane zvýšených hladín aminotransferáz spolu so súčasným zvýšením hladiny celkového bilirubínu na ≥ 2 -násobok ULN. Čas do nástupu bol v rozsahu od 1 mesiaca do 12 mesiaca po začatí liečby darolutamidom. V mnohých prípadoch boli zvýšenia hladín ALT a AST po ukončení liečby darolutamidom reverzibilné. Pre konkrétne odporúčania, pozri časť 4.4.

Nemetastatický karcinóm prostaty rezistentný na kastráciu (nmCRPC)

Únava

Únava/astenické stavy sa hlásili u 15,8 % pacientov liečených darolutamidom a u 11,4 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Udalosti s najhorším 3. stupňom boli hlásené u 0,6 % pacientov liečených darolutamidom a u 1,1 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Únava (okrem asténie, letargie alebo malátnosti) sa vyskytla u väčšiny pacientov (12,1 % pacientov liečených darolutamidom a 8,7 % pacientov dostávajúcich placebo).

Fraktúry

Fraktúry sa vyskytli u 4,2 % pacientov liečených darolutamidom a u 3,6 % pacientov, ktorí dostávali placebo.

Ischemická choroba srdca a zlyhanie srdca

Ischemická choroba srdca sa vyskytla u 3,2 % pacientov liečených darolutamidom a u 2,5 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Udalosti 5. stupňa sa vyskytli u 0,3 % pacientov liečených darolutamidom a u 0,2 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Zlyhanie srdca sa vyskytlo u 1,9 % pacientov liečených darolutamidom a u 0,9 % pacientov, ktorí dostávali placebo.

Znížený počet neutrofilov

Znížený počet neutrofilov sa hlásil ako laboratórna abnormalita u 19,6 % pacientov liečených darolutamidom a u 9,4 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Medián času do dosiahnutia minimálnych hodnôt bol 256 dní. Abnormality laboratórných testov sa prejavovali prevažne ako účinky s intenzitou 1. alebo 2. stupňa. Zníženie počtu neutrofilov 3. a 4. stupňa sa hlásilo u 3,5 % a 0,5 % pacientov, v uvedenom poradí. Iba jeden pacient natrvalo ukončil liečbu darolutamidom z dôvodu neutropénie. Neutropénia bola buď prechodná alebo reverzibilná (88 % pacientov) a nebola spojená so žiadnymi klinicky významnými prejavmi alebo príznakmi.

Zvýšená hladina bilirubínu v krvi

Zvýšená hladina bilirubínu sa hlásila ako laboratórna abnormalita u 16,4 % pacientov liečených darolutamidom a u 6,9 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Tieto udalosti mali prevažne intenzitu 1. alebo 2. stupňa, neboli spojené so žiadnymi klinicky významnými prejavmi alebo príznakmi a po ukončení liečby darolutamidom boli reverzibilné. Zvýšená hladina bilirubínu 3. stupňa sa hlásila u 0,1 % pacientov liečených darolutamidom a u 0 % pacientov, ktorí dostávali placebo. V ramene s darolutamidom bol priemerný čas do prvého nástupu zvýšenia bilirubínu 153 dní a priemerné trvanie prvej epizódy bolo 182 dní. U žiadneho z pacientov sa liečba neukončila kvôli zvýšenej hladine bilirubínu.

Zvýšená hladina AST

Zvýšená hladina AST sa hlásila ako laboratórna abnormalita u 22,5 % pacientov liečených darolutamidom a u 13,6 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Tieto udalosti mali prevažne intenzitu 1. alebo 2. stupňa, neboli spojené so žiadnymi klinicky významnými prejavmi alebo príznakmi a po ukončení liečby darolutamidom boli reverzibilné. Zvýšená hladina AST 3. stupňa sa hlásila u 0,5 % pacientov liečených darolutamidom a u 0,2 % pacientov, ktorí dostávali placebo. V ramene s darolutamidom bol priemerný čas do prvého nástupu zvýšenia AST 258 dní a priemerné trvanie prvej epizódy bolo 118 dní. U žiadneho z pacientov sa liečba neukončila kvôli zvýšenej hladine AST.

Metastatický, hormonálne citlivý karcinóm prostaty (mHSPC)

Hypertenzia

V štúdií ARASENS sa hypertenzia hlásila u 13,8 % pacientov liečených darolutamidom+docetaxelom a u 9,4 % pacientov, ktorí dostávali placebo+docetaxel.

Hypertenzia 3. stupňa sa hlásila u 6,4 % pacientov liečených darolutamidom+docetaxelom v porovnaní s 3,5 % pacientov, ktorí dostávali placebo+docetaxel. Jeden pacient v každom liečebnom ramene mal hypertenziu 4. stupňa.

Jeden prípad sa hlásil ako hypertenzia 5. stupňa s arteriosklerózou 5. stupňa v ramene s darolutamidom+docetaxelom. Tento pacient mal v anamnéze dlhodobú hypertenziu a fajčenie a prípad sa vyskytol viac ako 3 roky po začatí liečby darolutamidom. Príhody hypertenzie sa hlásili častejšie u pacientov bez hypertenzie v anamnéze v oboch liečebných ramenách.

Fraktúry

Fraktúry sa vyskytli u 7,5 % pacientov liečených darolutamidom+docetaxelom a u 5,1 % pacientov, ktorí dostávali placebo+docetaxel.

Znížený počet neutrofilov

Znížený počet neutrofilov sa hlásil ako laboratórna abnormalita u 50,6 % pacientov liečených darolutamidom+docetaxelom a u 45,5 % pacientov, ktorí dostávali placebo+docetaxel. Zníženie počtu neutrofilov 3. a 4. stupňa sa hlásilo u 34,4 % pacientov liečených darolutamidom+docetaxelom a 31,4 % pacientov, ktorí dostávali placebo+docetaxel. V oboch liečebných ramenách bola incidencia výskytu zníženého počtu neutrofilov a neutropénie najvyššia počas prvých mesiacov liečby, po ktorých sa incidencia a závažnosť udalostí znížili.

Zvýšená hladina bilirubínu v krvi

Zvýšená hladina bilirubínu sa hlásila ako laboratórna abnormalita u 19,6 % pacientov liečených darolutamidom+docetaxelom a u 10 % pacientov, ktorí dostávali placebo+docetaxel. Tieto udalosti mali prevažne intenzitu 1. alebo 2. stupňa. Zvýšené hladiny bilirubínu 3. a 4. stupňa sa hlásili u 0,5 % pacientov liečených darolutamidom+docetaxelom a u 0,3 % pacientov, ktorí dostávali placebo+docetaxel.

Zvýšená hladina ALT a AST

Zvýšené hladiny alaninaminotransferázy (ALT) v krvi sa hlásili ako laboratórne abnormality u 42,3 % pacientov liečených darolutamidom+docetaxelom a u 38 % pacientov, ktorí dostávali placebo+docetaxel. Zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy (AST) v krvi sa hlásili ako laboratórne abnormality u 43,9 % pacientov liečených darolutamidom+docetaxelom a u 39,3 % pacientov, ktorí dostávali placebo+docetaxel. Zvýšené hladiny ALT a AST mali prevažne intenzitu 1. stupňa. Zvýšené hladiny ALT 3. a 4. stupňa sa hlásili u 3,7 % pacientov liečených darolutamidom+docetaxelom a u 3,0 % pacientov, ktorí dostávali placebo+docetaxel. Zvýšené hladiny AST 3. a 4. stupňa sa hlásili u 3,6 % pacientov liečených darolutamidom+docetaxelom a u 2,3 % pacientov, ktorí dostávali placebo+docetaxel.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.](#)

4.9 Predávkovanie

Najvyššia klinicky skúšaná dávka darolutamidu bola 900 mg dvakrát denne, čo zodpovedá celkovej dennej dávke 1 800 mg. Pri tejto dávke neboli pozorované žiadne toxicity obmedzujúce dávku. Vzhľadom na saturabilnú absorpciu (pozri časť 5.2) a neprítomnosť dôkazov o akútnej toxicite sa neočakáva, že bude užitie vyššej ako odporúčanej dávky darolutamidu viesť k toxicite. V prípade užitia vyššej ako odporúčanej dávky sa môže v liečbe darolutamidom pokračovať ďalšou plánovanou dávkou.

Neexistuje žiadne špecifické antidotum pre darolutamid a príznaky predávkovania sa nestanovili.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Endokrinná liečba, antiandrogény: ATC kód: L02BB06

Mechanizmus účinku

Darolutamid je inhibítorom androgénneho receptora (AR) s flexibilnou polárne substituovanou pyrazolovou štruktúrou, ktorá sa s vysokou afinitou priamo viaže na oblasť receptora viažucu ligand. Darolutamid kompetitívne inhibuje väzbu androgénu, nukleárnu translokáciu AR a transkripciu sprostredkovanú AR. Hlavný metabolit, keto-darolutamid, vykazoval in vitro aktivitu podobnú ako darolutamid. Liečba darolutamidom znižuje proliferáciu nádorových buniek prostaty, čo vedie k silnej protinádorovej aktivite.

Farmakodynamické účinky

Po perorálnom podaní 600 mg darolutamidu dvakrát denne sa v porovnaní s placebom nepozorovalo predĺženie priemerného intervalu QTcF (t. j. viac ako 10 ms).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť sa stanovili v dvoch randomizovaných, placebom kontrolovaných multicentrických štúdiách fázy III u pacientov s nmCRPC (ARAMIS) a mHSPC (ARASENS). Všetci pacienti súbežne dostávali analóg hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH) alebo mali bilaterálnu orchiektómiu.

Nemetastatický karcinóm prostaty rezistentný na kastráciu (nmCRPC)

Účinnosť a bezpečnosť darolutamidu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej multicentrickej štúdií fázy III (ARAMIS) u pacientov s nemetastatickým karcinómom prostaty (stanoveným konvenčným zobrazením CT, kostným skenovaním, NMR) rezistentným na kastráciu s časom do zdvojnásobenia prostatického špecifického antigénu (PSADT) ≤ 10 mesiacov. Pacienti boli zaradení do štúdie, ak mali 3 zvýšenia hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA) oproti nadiru, ktoré sa namerali v minimálne 1 týždňových odstupoch počas androgén deprivácie liečby, PSA ≥ 2 ng/ml pri skríningu a kastračnej hladine testosterónu v sére $< 1,7$ nmol/l.

Do štúdie mohli byť zaradení pacienti so záchvatmi v anamnéze. Do skupiny s darolutamidom bolo zaradených 12 pacientov (0,21 %) so záchvatmi v anamnéze.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou alebo nedávnou (v posledných 6 mesiacoch) cievnou mozgovou príhodou, infarktom myokardu, ťažkou/nestabilnou angínou pectoris, koronárnym/periférnym arteriálnym bypassom, kongestívnym zlyhaním srdca triedy III alebo IV podľa asociácie *New York Heart Association* (NYHA) boli vylúčení zo štúdie.

Pacienti s predchádzajúcou liečbou AR inhibítormi druhej generácie ako sú enzalutamid, apalutamid a darolutamid alebo inhibítory enzýmu CYP17 ako je abiraterónacetát, ako aj pacienti, ktorí dostávali systémový kortikosteroid v dávke vyššej ako ekvivalent 10 mg prednizónu/deň v dobe počas 28 dní pred randomizáciou, boli vylúčení zo štúdie.

Celkom bolo randomizovaných 1 509 pacientov v pomere 2:1 na užívanie 600 mg darolutamidu perorálne dvakrát denne ($n = 955$) alebo zodpovedajúceho placeba ($n = 554$).

Do štúdie mohli byť zaradení pacienti s prítomnosťou panvových lymfatických uzlín < 2 cm v krátkej osi pod aortálnym rozdvojením. Nepítomnosť alebo prítomnosť metastáz bola hodnotená nezávislým centrálnym rádiologickým hodnotením. Do týchto analýz bolo zahrnutých 89 pacientov, ktorí boli retrospektívne identifikovaní s metastázami na začiatku štúdie. Randomizácia bola stratifikovaná podľa PSADT (≤ 6 mesiacov alebo > 6 mesiacov) a podľa liečby zameranej na osteoklasty pri vstupe do štúdie (áno alebo nie).

Nasledujúce demografické charakteristiky pacientov a charakteristiky ochorenia boli medzi liečebnými skupinami vyvážené. Medián veku bol 74 rokov (rozsah 48 - 95) a 9 % pacientov bolo vo veku 85 rokov alebo starších. Distribúcia podľa etnickej príslušnosti bola 79 % biela, 13 % ázijská a 3 % čierna. Väčšina pacientov mala v čase diagnózy Gleasonovo skóre 7 alebo vyššie (73 %). Medián PSADT bol 4,5 mesiaca. 9 % pacientov podstúpilo orchiektómiu, 25 % pacientov podstúpilo prostatektómiu a 50 % pacientov podstúpilo aspoň jednu predchádzajúcu rádioterapiu. 76 % pacientov dostalo viac ako jednu predchádzajúcu hormonálnu liečbu. Pacienti mali pri vstupe do štúdie stav výkonnosti podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*, ECOG PS) skóre 0 (69 %) alebo 1 (31 %).

Liečba darolutamidom pokračovala až do rádiografickej progresie ochorenia hodnotenej konvenčným zobrazovaním (CT, scintigrafia skeletu, NMR) zaslepeným centrálnym hodnotením, neprijateľnej toxicity alebo odstúpenia zo štúdie.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez metastáz (MFS). Sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi boli: celkové prežívanie (OS), čas do progresie bolesti, čas do začatia prvej cytotoxikkej chemoterapie karcinómu prostaty a čas do prvej symptomatickej kostnej príhody (definované ako výskyt niektorého z nasledujúcich stavov: externá rádioterapia na zmiernenie kostných príznakov, nová symptomatická patologická zlomenina kosti, kompresia miechy alebo ortopedický chirurgický zákrok súvisiaci s nádorom).

Liečba darolutamidom viedla k zlepšeniu MFS v porovnaní s placebom (pozri tabuľku 3 a obrázok 1). Výsledky MFS boli konzistentné v rámci všetkých podskupín pacientov bez ohľadu na PSADT, predchádzajúce použitie liekov cielených na kosti alebo lokoregionálne ochorenie. Ďalšie podskupiny s konzistentnými výsledkami MFS zahŕňali PSA na začiatku štúdie, Gleasonovo skóre pri diagnóze, vek, geografickú oblasť, ECOG PS na začiatku štúdie, etnikum a počet predchádzajúcich hormonálnych liečob.

Po primárnej analýze MFS po odslepení štúdie, bola pacientom, ktorí dostávali placebo, ponúknutá liečba darolutamidom v otvorenej fáze štúdie s možnosťou prekríženia. Spomedzi 554 pacientov randomizovaných na placebo prešlo 170 (31 %) na liečbu darolutamidom. Analýza OS nebola upravená pre skresľujúce vplyvy prekríženia (cross-over).

V čase konečnej analýzy viedla liečba darolutamidom k štatisticky významnému zlepšeniu celkového prežívania v porovnaní s placebom (medián sa nedosiahol v žiadnej skupine, pozri tabuľku 3 a obrázok 2).

Liečba darolutamidom taktiež viedla k štatisticky významným oddialeniam času do progresie bolesti, času do začatia prvej cytotoxickej chemoterapie a času do prvej symptomatickej kostnej príhody v porovnaní s placebom (pozri tabuľku 3).

V čase finálnej analýzy bol medián trvania liečby u pacientov liečených darolutamidom 33,3 mesiaca (rozsah: 0,0 až 74,0 mesiacov) počas kombinovanej, dvojito zaslepenej a otvorenej časti.

Všetky analýzy sa uskutočňovali v rámci kompletnej sady analýz.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti zo štúdie ARAMIS

Parameter účinnosti	Počet (%) pacientov s príhodou		Medián (mesiace) (95 % IS)		Pomer rizika ^b (95 % interval spoľahlivosti [IS]) Hodnota p (obojsstranná)
	Darolutamid (N = 955)	Placebo ^a (N = 554)	Darolutamid (N = 955)	Placebo ^a (N = 554)	
Prežívanie bez metastáz	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
Celkové prežívanie	148 (15,5 %)	106 (19,1 %)	NR (56,1; NR)	NR (46,9, NR)	0,685 (0,533; 0,881) 0,003048
Čas do progresie bolesti ^{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
Čas do začatia prvej cytotoxickej chemoterapie	127 (13,3 %)	98 (17,7%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,579 (0,444; 0,755) < 0,000044
Čas do prvej symptomatickej kostnej príhody	29 (3,0%)	28 (5,1%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,484 (0,287; 0,815) 0,005294

^a Vráťane 170 pacientov ktorí prešli v otvorenej fáze štúdie na liečbu darolutamidom.

^b Pomer rizika < 1 v prospech darolutamidu.

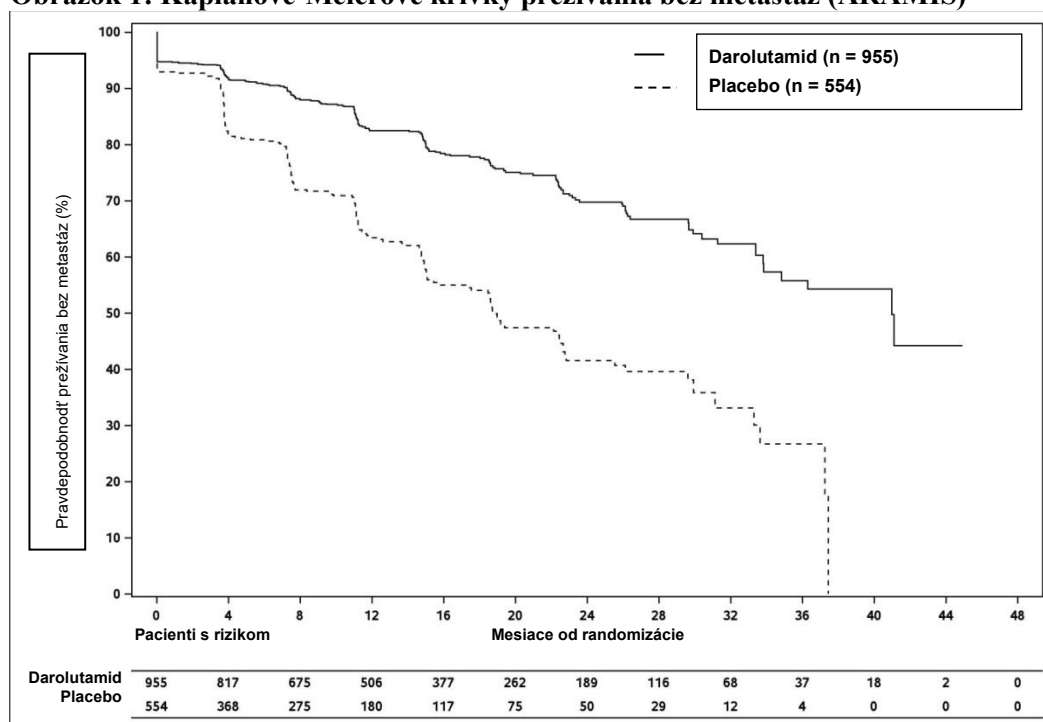
^c V prípade MFS a času do progresie bolesti sa za konečnú analýzu považuje analýza vykonaná v čase primárneho ukončenia.

^d Pacient hlásil výsledok na základe hodnotenia dotazníka *Brief Pain Inventory-Short Form* (Stručný dotazník intenzity bolesti)

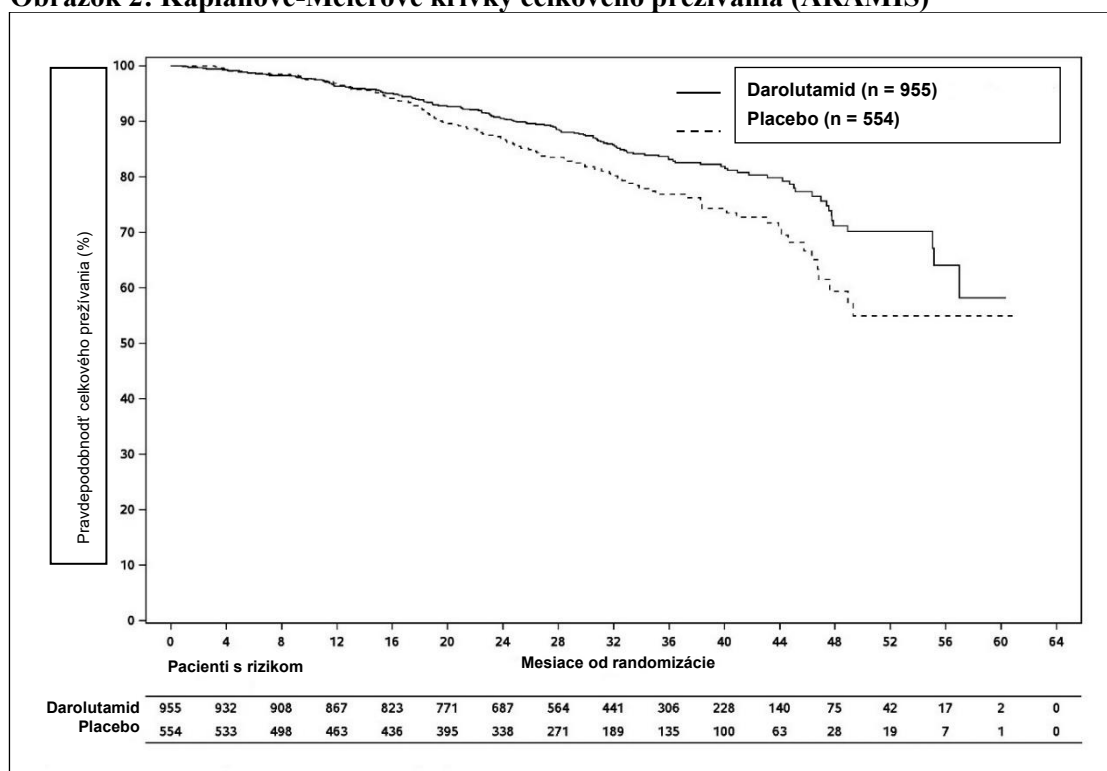
NR: Nedosiahnuté (*not reached*).

Liečba darolutamidom tiež viedla k dlhšiemu prežívaniu bez progresie (PFS, medián 36,8 oproti 14,8 mesiaca, HR = 0,380, nominálna hodnota p < 0,000001) a dlhšiemu času do progresie PSA (medián 29,5 oproti 7,2 mesiaca, HR = 0,164, nominálna hodnota p < 0,000001). Konzistentnosť účinku sa pozorovala vo všetkých mierach prežívania (MFS, OS a PFS).

Obrázok 1: Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez metastáz (ARAMIS)



Obrázok 2: Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania (ARAMIS)



Pacienti, ktorí dostávali darolutamid v štúdiu ARAMIS (dvojito zaslepená časť), preukázali významne vyššiu potvrdenú mieru odpovede PSA (definovanú ako ≥ 50 % zníženie oproti východiskovým hodnotám) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo, 84,0 % oproti 7,9 % (rozdiel = 76,1 %, $p < 0,000001$ (nominálna hodnota p, len pre informáciu)).

Metastatický, hormonálne citlivý karcinóm prostaty (mHSPC)

Účinnosť a bezpečnosť darolutamidu v kombinácii s docetaxelom sa hodnotili v multicentrickej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií fázy III (ARASENS) u pacientov s mHSPC. Celkom 1 306 pacientov bolo randomizovaných v pomere 1:1 na užívanie 600 mg darolutamidu perorálne dvakrát denne, (n = 651) alebo zodpovedajúceho placeba (n = 655), súběžne s 75 mg/m² docetaxelu počas 6 cyklov. Užívanie darolutamidu alebo placeba pokračovalo až do symptomatickej progresie ochorenia, zmeny protinádorovej liečby, neprijateľnej toxicity, smrti alebo odstúpenia zo štúdie.

Prítomnosť metastáz bola hodnotená nezávislým centrálnym rádiologickým hodnotením. Pacienti len s regionálnym zasiahnutím lymfatickej uzliny (M0) boli zo štúdie vylúčení. Randomizácia bola stratifikovaná podľa rozsahu ochorenia (len neregionálne metastázy lymfatických uzlín (M1a), kostné metastázy s metastázami lymfatických uzlín alebo bez nich (M1b) alebo viscerálne metastázy s metastázami lymfatických uzlín alebo bez nich alebo s kostnými metastázami alebo bez nich (M1c)) a podľa hladiny alkalického fosfatázy (< alebo ≥ hornej hranice normálnej hodnoty) pri vstupe do štúdie. Do štúdie mohli byť zaradení pacienti s mozgovými metastázami, ale žiadni takíto pacienti zaradení neboli.

Nasledujúce demografické charakteristiky pacientov a charakteristiky ochorenia boli medzi liečebnými ramenami vyvážené. Medián veku bol 67 rokov (rozsah 41 – 89) a 0,5 % pacientov bolo vo veku 85 rokov alebo starších. Rozdelenie podľa etnickej príslušnosti bolo 52 % belochov, 36 % aziatov a 4 % černochoch. Väčšina pacientov mala v čase stanovenia diagnózy Gleasonovo skóre 8 alebo vyššie (78 %). 71 % pacientov malo skóre ECOG PS 0 a 29 % pacientov malo skóre ECOG PS 1. Výskyt ochorenia bol u 86,1 % pacientov *de novo* a 12,9 % pacientov malo recidivujúce ochorenie. Pri vstupe do štúdie mali 3 % pacientov M1a, 79,5 % malo M1b a 17,5 % malo M1c; hladina alkalického fosfatázy bola < ULN u 44,5 % pacientov a ≥ ULN u 55,5 % pacientov; východiskový medián hladiny PSA bol 30,3 µg/l a 24,2 µg/l v skupine s darolutamidom oproti skupine s placebom, v uvedenom poradí. Do štúdie mohli byť zaradení pacienti so záchvatmi v anamnéze a 4 pacienti (0,6 %) boli zaradení do ramena s darolutamidom+docetaxelom.

77,0 % pacientov malo ochorenie s veľkým objemom a 23,0 % malo ochorenie s malým objemom. Ochorenie s veľkým objemom bolo definované ako prítomnosť viscerálnych metastáz alebo 4 alebo viacerých kostných lézií, pričom aspoň 1 metastáza bola mimo chrbtice a panvových kostí. Približne 25 % pacientov dostávalo súběžnú liečbu bisfosfonátmi alebo denosumabom.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (OS). Sekundárnymi koncovými ukazovateľmi boli čas do progresie karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu, čas do progresie bolesti, prežívanie bez symptomatickej kostnej príhody (SSE-FS), čas do prvej symptomatickej kostnej príhody (SSE), čas do začatia ďalšej protinádorovej liečby, čas do zhoršenia fyzických príznakov súvisiacich s ochorením a čas do začatia používania opioidov ≥ 7 za sebou nasledujúcich dní. Progresia bolesti sa hodnotila pomocou výsledku hláseného pacientom (PRO, *patient-reported outcome*) v krátkom formulári stručného zoznamu bolesti (BPI-SF, *Brief Pain Inventory-Short Form*) a bola definovaná ako najmenej 2-bodové zhoršenie od minimálnych hodnôt a zahájenie používania krátkodobo alebo dlhodobo účinkujúcich opioidov na liečbu bolesti ≥ 7 za sebou nasledujúcich dní.

Medián trvania liečby bol 41,0 mesiacov (rozsah: 0,1 až 56,5 mesiacov) u pacientov liečených darolutamidom+docetaxelom a 16,7 mesiacov (rozsah: 0,3 až 55,8 mesiacov) u pacientov, ktorí dostávali placebo+docetaxel. 87,6 % a 85,5 % pacientov dostalo všetkých 6 cyklov docetaxelu a 1,5 % v ramene s darolutamidom+docetaxelom a 2,0 % v ramene s placebom+docetaxelom nedostávalo docetaxel.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti zo štúdie ARASENS

Parameter účinnosti	Počet (%) pacientov s príhodou		Medián (mesiace) (95 % IS)		Pomer rizika ^b (95 % interval spoľahlivosti [IS]) Hodnota p (jednostranná) ^c
	Darolutamid + docetaxel (N = 651)	Placebo + docetaxel (N = 654) ^a	Darolutamid + docetaxel (N = 651)	Placebo + docetaxel (N = 654) ^a	
Celkové prežívanie ^d	229 (35,2 %)	304 (46,5 %)	NR (NR; NR)	48,9 (44,4; NR)	0,675 (0,568; 0,801) < 0,0001

^a Jeden pacient v ramene s placebom bol vylúčený zo všetkých analýz.

^b Pomer rizík < 1 v prospech darolutamidu.

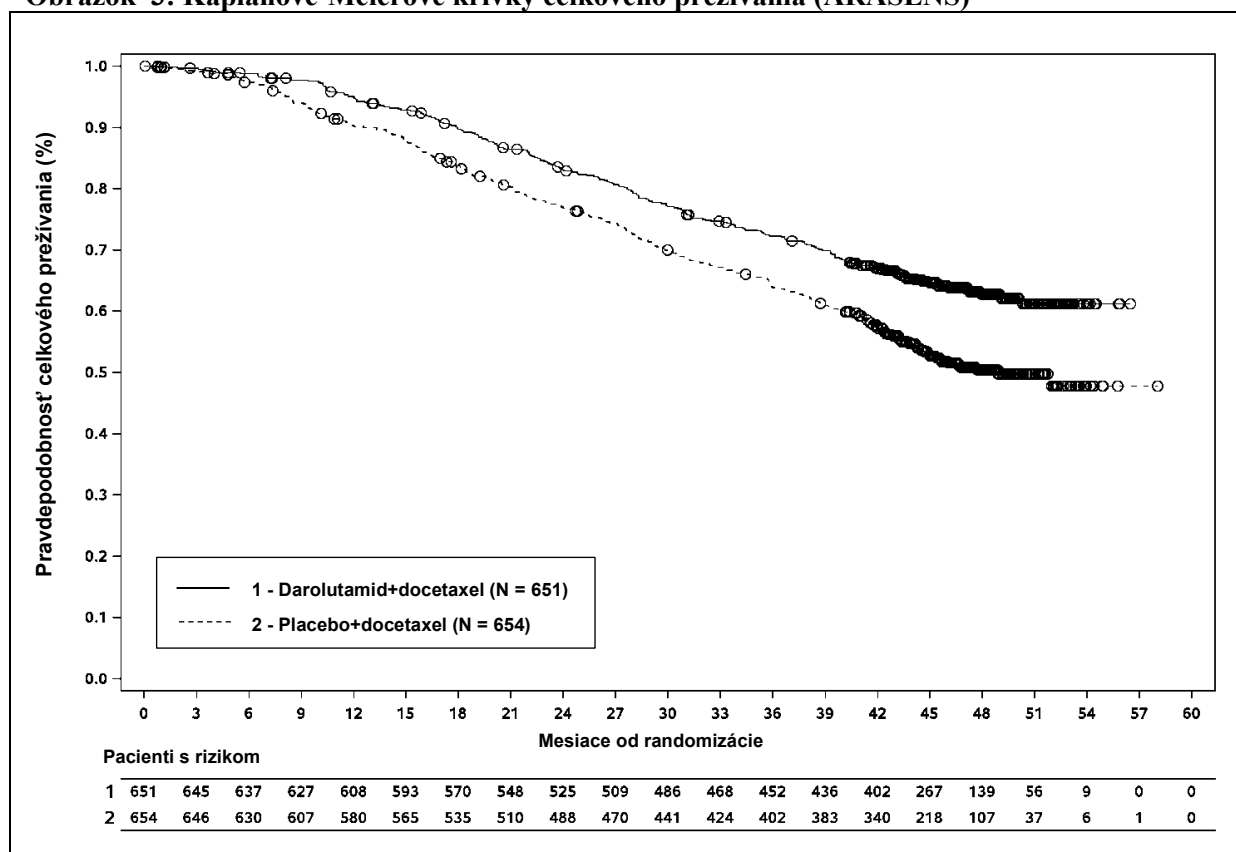
^c Na základe stratifikovaného log-rank testu.

^d Výsledky OS boli konzistentné vo všetkých podskupinách pacientov vrátane rozsahu ochorenia a hladín alkalických fosfatáz.

NR: Nedosiahnuté

Nasledujúce sekundárne koncové ukazovatele účinnosti ukázali štatisticky významnú výhodu v prospech pacientov v ramene s darolutamidom + docetaxelom v porovnaní s pacientmi v ramene s placebom + docetaxelom: čas do CRPC (medián NR oproti 19,1 mesiaca; HR = 0,357, p< 0,0001); čas do prvej symptomatickej kostnej príhody (medián NR oproti NR mesiacov; HR=0,712, p=0,0081); čas do začatia ďalšej protinádorovej liečby (medián NR oproti 25,3 mesiaca; HR=0,388, p<0,0001); čas do progresie bolesti (medián NR oproti 27,5 mesiaca; HR=0,792, p=0,0058); prežívanie bez symptomatickej kostnej príhody (medián 51,2 oproti 39,7 mesiaca; HR=0,609, p<0,0001).

Obrázok 3: Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania (ARASENS)^a



^a Miera OS po 36 mesiacoch bola 72,3 % (95 % IS, 68,8 až 75,8) v ramene s darolutamidom+docetaxelom oproti 63,8 % (95 % IS, 60,1 až 67,6) v ramene s placebom+docetaxelom.

Miera OS po 48 mesiacoch bola 62,7 % (95 % IS, 58,7 až 66,7) v ramene s darolutamidom+docetaxelom oproti 50,4 % (95 % IS, 46,3 až 54,6) v ramene s placebom+docetaxelom.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s darolutamidom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre malígne novotvary prostaty (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecný úvod

Darolutamid pozostáva z dvoch diastereomérov [(*S*, *R*)-darolutamid a (*S*, *S*)-darolutamid], ktoré sa vzájomne premieňajú cez hlavný cirkulujúci metabolit nazývaný ketodarolutamid. *In vitro* vykazujú všetky tri látky podobnú farmakologickú aktivitu. Darolutamid je slabo rozpustný vo vodných rozpúšťadlách v širokom rozmedzí pH a je všeobecne rozpustnejší v organických rozpúšťadlách.

Absorpcia

Po perorálnom podaní 600 mg (2 tablety po 300 mg) dvakrát denne boli maximálne plazmatické koncentrácie darolutamidu v rovnovážnom stave 4,79 mg/l (variačný koeficient: 30,9 %) u pacientov s nmCRPC v štúdiu ARAMIS a 3,84 mg/l (variačný koeficient: 35,6 %) u pacientov s mHSPC v štúdiu ARASENS. Medián času na dosiahnutie maximálnych plazmatických koncentrácií bol 3 až 4 hodiny. Pomer dvoch diastereomérov, (*S*, *R*)-darolutamidu k (*S*, *S*)-darolutamidu sa zmenil z pomeru 1:1 v tablete na pomer približne 1:9 v plazme na základe údajov hodnôt AUC₀₋₁₂ v rovnovážnom stave. Po perorálnom podaní spolu s jedlom sa rovnovážny stav dosiahne po 2 - 5 dňoch opakovaného dávkovania dvakrát denne.

Absolútna biologická dostupnosť v porovnaní s intravenóznou injekciou je približne 30 % po perorálnom podaní tablety NUBEQA obsahujúcej 300 mg darolutamidu nalačno. Biologická dostupnosť darolutamidu sa pri podávaní s jedlom zvýšila 2,0- až 2,5-násobne. Podobné zvýšenie expozície sa pozorovalo pre hlavný metabolit ketodarolutamid.

Distribúcia

Zjavný distribučný objem darolutamidu po intravenóznom podaní je 119 l, čo naznačuje, že darolutamid je široko distribuovaný v tele do intracelulárnych aj extracelulárnych tekutinových priestorov.

Darolutamid sa stredne (92 %) viaže na proteíny ľudskej plazmy bez rozdielu medzi dvoma diastereomérmí. Hlavný metabolit darolutamidu, ketodarolutamid, sa vo vysokej miere (99,8 %) viaže na plazmatické bielkoviny.

Prechod darolutamidu cez hematoencefalickú bariéru sa klinicky neskúmal. Expozícia mozgu darolutamidu v hodnotách AUC₀₋₂₄ je však veľmi nízka, so 4,5 % plazmatickej expozície po jednorazovej dávke u potkanov a 1,9 - 3,9 % po opakovanej dávke u myší. To naznačuje nízky prechod darolutamidu cez neporušenú hematoencefalickú bariéru u potkanov a myší a nízku pravdepodobnosť, že darolutamid prechádza neporušenou hematoencefalickou bariérou u ľudí v klinicky významnom rozsahu.

Biotransformácia

Diastereoméry (*S*, *R*)-darolutamid a (*S*, *S*)-darolutamid sú schopné vzájomnej premeny cez metabolit ketodarolutamid s preferenciou pre (*S*, *S*)-darolutamid.

Po jednorazovom perorálnom podaní 300 mg ¹⁴C-darolutamidu podávaného vo forme perorálneho roztoku je ketodarolutamid jediný hlavný metabolit s približne 2-násobne vyššou celkovou expozíciou v plazme v porovnaní s darolutamidom. Darolutamid a ketodarolutamid spolu tvorili 87,4 % zo ¹⁴C-rádioaktivity v plazme, čo naznačuje, že všetky ostatné metabolity majú malý význam.

Darolutamid sa metabolizuje primárne oxidačným metabolizmom sprostredkovaným hlavne CYP3A4, ako aj priamou glukuronidáciou sprostredkovanou prednostne UGT1A9 a UGT1A1. Okrem toho sa ukázalo, že hlavne izoformy AKR1C katalyzujú redukciu ketodarolutamidu na diastereoméry tejto látky.

Eliminácia

Účinný polčas darolutamidu a ketodarolutamidu v plazme pacientov je približne 18-20 hodín. Z dvoch diastereomérov predstavujúcich darolutamid má (*S*, *R*)-darolutamid kratší účinný polčas 9 hodín v porovnaní s (*S*, *S*)-darolutamidom s účinným polčasom 22 hodín. Klírens darolutamidu po intravenóznom podaní bol 116 ml/min. (CV: 39,7 %). Celkovo 63,4 % materiálu súvisiaceho s látkou sa vylučuje močom (približne 7 % v nezmenenej podobe), 32,4 % sa vylučuje stolicou. Viac ako 95 % dávky sa vylúčilo do 7 dní po podaní.

Linearita/nelinearita

V rozsahu dávok 100 až 700 mg (po jednorazovej dávke a v ustálenom stave) sa expozícia dvom diastereómom a hlavnému metabolitu ketodarolutamidu lineárne zvyšuje takmer od dávky závislým spôsobom. Na základe nasýtenej absorpcie sa pri dávke 900 mg dvakrát denne nepozorovalo žiadne ďalšie zvýšenie expozície darolutamidu.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší pacienti

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach darolutamidu (65 - 95 rokov).

Porucha funkcie obličiek

V klinickej farmakokinetickej štúdii boli hodnoty AUC a $C_{\max}$ darolutamidu 2,5 a 1,6-krát vyššie u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná miera glomerulárnej filtrácie [eGFR] 15 až 29 ml/min./1,73 m²) v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

Populačná farmakokinetická analýza naznačuje 1,1-, 1,3- a približne 1,5-násobne vyššiu expozíciu (AUC) darolutamidu u pacientov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR 15 až 89 ml/min./1,73 m²) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

Farmakokinetické vlastnosti darolutamidu sa neskúmali u pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu, ktorí podstupovali dialýzu (eGFR < 15 ml/min./1,73 m²).

Porucha funkcie pečene

V klinickej farmakokinetickej štúdii boli hodnoty $C_{\max}$ a AUC darolutamidu 1,5- a 1,9-krát vyššie u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B) v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Nie sú údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C).

Etnické rozdiely

Neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach darolutamidu na základe etnicity (biela, japonská, ázijská iná než japonská, čierna alebo africko-americká). Populačná farmakokinetická analýza ukázala geometrický priemer zvýšenia expozície (AUC) až 1,56-násobne (90 % IS: 1,43 až 1,70) u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi zo všetkých ostatných regiónov v štúdiách ARAMIS aj ARASENS.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Systémová toxicita

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u potkanov a psov boli hlavnými nálezmi zmeny samčích reprodukčných orgánov (zníženie hmotnosti orgánov s atrofiou prostaty a nadsemenníkov). Tieto účinky sa vyskytli pri systémových expozíciách v rozmedzí predpokladanej expozície u ľudí alebo nižších (na základe porovnania hodnôt AUC). Medzi ďalšie zmeny reprodukčných tkanív patrilo minimálne zvýšenie vakuolizácie hypofýzy, atrofia a zníženie sekrécie semenných vezikúl a mliečnych žliaz u potkanov, ako aj hypospermia semenníkov, dilatácia a degenerácia semenotvorných tubulov u psov. Zmeny v mužských reprodukčných orgánoch u oboch druhov boli v súlade s farmakologickým účinkom darolutamidu a po 4- až 8-týždňovom zotavení sa zvrátili alebo čiastočne vymizli.

Embryotoxicita/teratogenita

Štúdie vývojovej toxicity sa nevykonali.

Reprodukčná toxicita

Štúdie reprodukčnej toxicity sa nevykonali. Avšak, na základe výsledkov štúdií toxicity po opakovanom podávaní u potkanov a psov je pravdepodobné, že plodnosť u samcov je narušená, čo je v súlade s farmakologickým účinkom darolutamidu.

Genotoxicita a karcinogénny potenciál

Darolutamid nevyvolával mutácie v teste mikrobiálnej mutagenézy (Ames). Pri vysokých koncentráciách indukoval darolutamid *in vitro* štrukturálne chromozómové aberácie v kultivovaných ľudských lymfocytoch. V *in vivo* kombinovanom mikronukleovom teste kostnej drene a kométovom teste pečene a duodena potkanov sa však nepozorovala žiadna genotoxicita pri expozíciách presahujúcich maximálnu expozíciu u ľudí.

Perorálne podávanie darolutamidu samcom rasH2 transgénnych myší po dobu 6 mesiacov nepreukázalo karcinogénny potenciál pri dávkach až 1 000 mg/kg/deň, čo je 0,9 – 1,3-násobkom pre darolutamid a 2,1 – 2,3-násobkom pre keto-darolutamid klinickej expozície (AUC) pri odporúčanej klinickej dennej dávke 1 200 mg/deň. Na základe tejto štúdie nie je možné úplne vylúčiť karcinogénne riziko darolutamidu.

Farmakologická bezpečnosť

In vitro darolutamid slabo inhiboval draslíkový prúd hERG a vápnikový kanál typu L. *In vivo*, u psov pod anestéziou darolutamid mierne skrátil trvanie intervalu QT, ale tento účinok sa nenašiel u psov pri vedomí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

hydrogenfosforečnan vápenatý (E 341)

sodná soľ kroskarmelózy

monohydrát laktózy

stearát horečnatý (E 470b)

povidón (E 1201)

Filmový obal
hypromelóza
monohydrát laktózy
makrogol (E 1521)
oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3. Čas použiteľnosti

3 roky

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre z PVC/hliníkovej fólie obsahujúce 16 filmom obalených tabliet.
Každé balenie obsahuje 112 filmom obalených tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1432/001 112 filmom obalených tabliet

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. marec 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Fínsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

NUBEQA 300 mg filmom obalené tablety
darolutamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 300 mg darolutamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje laktózu. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

112 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1432/001 112 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

NUBEQA 300 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

NUBEQA 300 mg tablety
darolutamid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

NUBEQA 300 mg filmom obalené tablety darolutamid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je liek NUBEQA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek NUBEQA
3. Ako užívať liek NUBEQA
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek NUBEQA
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je liek NUBEQA a na čo sa používa

NUBEQA obsahuje liečivo darolutamid.

Používa sa na liečbu **dospelých mužov s rakovinou prostaty**, ktorá:

- sa nerozšírila do ostatných častí tela a už nereaguje na medikamentóznou alebo chirurgickú liečbu, ktorá znižuje hladinu testosterónu (druh rakoviny nazývaný aj nemetastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty),
- sa rozšírila do ostatných častí tela a reaguje na medikamentóznou alebo chirurgickú liečbu znižujúcu hladinu testosterónu (druh rakoviny nazývaný aj metastatický, hormonálne citlivý karcinóm prostaty).

Ako účinkuje liek NUBEQA

NUBEQA blokuje aktivitu mužských pohlavných hormónov nazývaných androgény, ako napríklad testosterón. Blokovaním týchto hormónov zastavuje darolutamid rast a delenie rakovinových buniek prostaty.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek NUBEQA

Neužívajte liek NUBEQA, ak

- ste alergický na darolutamid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ste žena, ktorá je tehotná alebo môže otehotnieť.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať liek NUBEQA, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak

- máte problémy s obličkami,
- máte problémy s pečeňou,
- máte akékoľvek ochorenie srdca vrátane problémov so srdcovým rytmom, alebo ak na tieto ochorenia používate lieky,
- ste podstúpili chirurgický zákrok na liečbu ochorenia ciev.

Užívanie tohto lieku môže ovplyvniť vaše pečeňové testy. Ak vaše krvné testy preukážu abnormálne výsledky funkcie pečene, váš lekár sa môže rozhodnúť liečbu natrvalo ukončiť.

Deti a dospievajúci

Tento liek nie je určený na použitie u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Rakovina prostaty sa nevyskytuje v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a NUBEQA

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nasledujúce lieky môžu ovplyvniť účinok lieku NUBEQA alebo liek NUBEQA môže ovplyvniť účinok týchto liekov pri liečbe:

- bakteriálnych infekcií, ako je **rifampicín**,
- epilepsie, ako sú **karbamazepín**, **fenobarbital**, **fenytoín**,
- príznakov mierne zlej nálady a miernej úzkosti: **Pubovnik lekárske** (rastlinný liek),
- vysokého cholesterolu, ako sú **rosuvastatín**, **fluvastatín**, **atorvastatín**, **pitavastatín**,
- ťažkého zápalu kĺbov, ťažkých prípadov kožného ochorenia psoriázy a rakoviny: **metotrexát**,
- zápalových črevných ochorení: **sulfasalazín**.

Váš lekár môže preto upraviť dávku liekov, ktoré užívate.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Liek NUBEQA nie je určený na použitie u žien.

Tento liek môže mať vplyv na plodnosť mužov.

Dodržujte tieto odporúčania počas liečby a po dobu 1 týždňa po ukončení liečby:

- ak máte pohlavný styk so ženou, ktorá môže otehotnieť, používajte vysoko účinnú metódu antikoncepcie, aby ste zabránili otehotneniu,
- ak máte pohlavný styk s tehotnou ženou, používajte kondóm, aby ste chránili nenarodené dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že tento liek ovplyvňuje vašu schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje.

Liek NUBEQA obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať liek NUBEQA

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je

2 tablety 2-krát denne

Ak máte problémy s pečeňou alebo obličkami, váš lekár môže znížiť vašu dávku na 1 tabletu 2-krát denne.

Spôsob použitia

Tablety prehltnite celé, užite ich s jedlom a pohárom vody.

Váš lekár vám môže počas užívania lieku NUBEQA predpísať aj iné lieky.

Ak užijete viac lieku NUBEQA, ako máte

Pokračujte v liečbe s ďalšou naplánovanou dávkou.

Ak zabudnete užít liek NUBEQA

Vynechanú dávku užite hneď ako si na to spomeniete pred nasledujúcou plánovanou dávkou.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili 1 alebo viac vynechaných tabliet.

Ak prestanete užívať liek NUBEQA

Neprestaňte užívať tento liek, pokiaľ vám tak nepovie váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa užívania tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky lieku NUBEQA sa vyskytujú s nasledujúcimi frekvenciami:

U pacientov s nemetastatickým, kastračne rezistentným karcinómom prostaty

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):

- únava,
- krvné testy ukazujúce znížený počet bielych krviniek nazývaných neutrofily,
- krvné testy ukazujúce zvýšené hladiny látok tvorených v pečeni: bilirubín, aspartátaminotransferáza.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí):

- upchatie srdcových tepien,
- zlyhanie srdca,
- vyrážka,
- bolesti rúk a nôh,
- bolesti svalov a kostí,
- zlomeniny kostí.

U pacientov s metastatickým, hormonálne citlivým karcinómom prostaty

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):

- vysoký krvný tlak,
- vyrážka,
- krvné testy ukazujúce znížený počet bielych krviniek nazývaných neutrofily,
- krvné testy ukazujúce zvýšené hladiny látok tvorených v pečeni: bilirubín, alanínaminotransferáza a aspartátaminotransferáza.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí):

- zlomeniny kostí
- zväčšenie prsníkov u mužov

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete nahlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek NUBEQA

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na každom blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo liek NUBEQA obsahuje

Liečivo je darolutamid. Jedna filmom obalená tableta obsahuje 300 mg darolutamidu.

Ďalšie zložky sú:

- hydrogenfosforečnan vápenatý (E 341)
- sodná soľ kroskarmelózy
- hypromelóza
- monohydrát laktózy
- makrogol (E 1521)
- stearát horečnatý (E 470b)
- povidón (E 1201)
- oxid titaničitý (E 171)

Pre viac informácií pozri „Liek NUBEQA obsahuje laktózu“ v časti 2.

Ako vyzerá liek NUBEQA a obsah balenia

Filmom obalené tablety (tablety) sú biele až sivobiele, oválne s dĺžkou 16 mm a šírkou 8 mm. Sú označené číslom „300“ na jednej strane a nápisom „BAYER“ na druhej strane.

Každá škatuľka obsahuje 112 filmom obalených tabliet v 7 blistroch, každý obsahuje 16 filmom obalených tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

Výrobca

Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Fínsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-5356311

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 02 424 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

Francúzsko

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: +385-(0)1-6599 900

Írsko

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

Portugalsko

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

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