

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NUBEQA 300 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg darolutamid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 186 mg laktosmonohydrat (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Vita till benvita ovala tabletter, 16 mm långa och 8 mm breda, märkta med ”300” på ena sidan och ”BAYER” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

NUBEQA är indicerat för behandling av vuxna män med

- icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) som löper hög risk för att utveckla metastaserad sjukdom (se avsnitt 5.1).
- metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) i kombination med docetaxel och androgen deprivationsterapi (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska inledas och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av att behandla prostatacancer.

Dosering

Rekommenderad dos är 600 mg darolutamid (två 300 mg tabletter) två gånger dagligen, vilket motsvarar en sammanlagd daglig dos på 1 200 mg (se avsnitt 5.2).

Behandling med darolutamid ska fortgå till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Medicinsk kastration med en LHRH-analog (luteiniserande hormonfrisättande hormon) ska bibehållas vid behandling av patienter som inte är kirurgiskt kastrerade.

Metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC)

mHSPC-patienter ska påbörja behandling med darolutamid i kombination med docetaxel (se avsnitt 5.1). Den första av de 6 cyklerna med docetaxel ska administreras inom 6 veckor efter det att behandlingen med darolutamid har påbörjats. Rekommendationen i produktinformationen för docetaxel ska följas. Behandling med darolutamid ska fortgå till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet även om en cykel med docetaxel blir fördröjd, avbryts eller sätts ut.

Glömd dos

Om en dos missas ska dosen tas så snart patienten kommer ihåg den, innan nästa planerade dos. Patienten ska inte ta två doser samtidigt för att kompensera för en missad dos.

Dosjustering

Om patienten får en toxicitetsreaktion \geq grad 3 eller en icke tolerabel biverkning relaterad till darolutamid (se avsnitt 4.8) ska dosen avstås eller minskas till 300 mg två gånger dagligen tills symtomen lättar. Behandlingen kan sedan återupptas med en dos på 600 mg två gånger dagligen.

Det rekommenderas inte att minska dosen till under 300 mg två gånger dagligen eftersom effekt inte har fastställts.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. För patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) som inte får hemodialys är den rekommenderade startdosen 300 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Tillgängliga data om farmakokinetiken hos darolutamid vid måttligt nedsatt leverfunktion är begränsade. Darolutamid har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. För patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B och C) är den rekommenderade startdosen 300 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av darolutamid för en pediatrik population.

Administreringssätt

NUBEQA är för oral användning.

Tabletterna ska sväljas hela och tas tillsammans med mat (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Kvinnor som är eller kan bli gravida (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt njurfunktion

Tillgängliga data hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion är begränsade. Eftersom exponering kan vara förhöjd ska dessa patienter övervakas noggrant för biverkningar (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Tillgängliga data hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion är begränsade och darolutamid har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Eftersom exponering kan vara förhöjd ska dessa patienter övervakas noggrant för biverkningar (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nyligen genomgången hjärt-kärlsjukdom

Patienter som genomgått kliniskt signifikant hjärt-kärlsjukdom de senaste 6 månaderna, däribland stroke, hjärtinfarkt, allvarlig/instabil angina pectoris, koronar/perifer bypassoperation och symtomatisk kongestiv hjärtsvikt exkluderades från de kliniska studierna. Därför har säkerheten för darolutamid inte fastställts hos dessa patienter.

Om NUBEQA förskrivs ska patienter med kliniskt signifikant hjärt-kärlsjukdom behandlas för dessa tillstånd i enlighet med fastställda riktlinjer.

Förhöjda levertransaminaser

Vid förhöjda levertransaminaser som tyder på idiosynkratisk läkemedelsinducerad leverskada relaterad till darolutamid, avbryts behandlingen med darolutamid permanent (se avsnitt 4.8).

Samtidig användning med andra läkemedel

Användning av starka CYP3A4- och P-gp-inducerare under behandling med darolutamid kan minska plasmakoncentrationen av darolutamid och rekommenderas inte, såvida inte andra behandlingsalternativ saknas. Ett alternativt läkemedel med mindre potential att inducera CYP3A4 eller P-gp bör övervägas (se avsnitt 4.5).

Patienter ska övervakas för biverkningar av BCRP-, OATP1B1- och OATP1B3-substrat eftersom samtidig administrering med darolutamid kan öka plasmakoncentrationerna av dessa substrat. Samtidig administrering med rosuvastatin ska undvikas såvida inte andra behandlingsalternativ saknas (se avsnitt 4.5).

Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet

För patienter med riskfaktorer för QT-förlängning i anamnesen samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5) bör läkare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes innan behandling med NUBEQA påbörjas.

Information om hjälpämnen

NUBEQA innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på darolutamid

CYP3A4- och P-gp-inducerare

Darolutamid är ett substrat till CYP3A4 och P-glykoprotein (P-gp).

Användning av starka och måttliga CYP3A4-inducerare och P-gp-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenobarbital, johannesört, fenytoin och rifampicin) under behandling med darolutamid rekommenderas inte, såvida inte andra behandlingsalternativ saknas. Ett alternativt läkemedel utan potential eller med svag potential att inducera CYP3A4 eller P-gp bör övervägas.

Upprepad administrering av rifampicin (600 mg), en stark CYP3A4-inducerare och en P-gp-inducerare, med en enkeldos darolutamid (600 mg) tillsammans med mat ledde till en minskning av genomsnittlig darolutamidexponering på 72 % (AUC_{0-72}) och en minskning av C_{max} för darolutamid med 52 %.

CYP3A4-, P-gp- och BCRP-hämmare

Darolutamid är ett substrat till CYP3A4, P-gp och BCRP (bröstcancerresistent protein).

Ingen kliniskt relevant läkemedelsinteraktion förväntas vid administrering av CYP3A4-, P-gp- och BCRP-hämmare. Darolutamid kan ges samtidigt med CYP3A4-, P-gp- och BCRP-hämmare. Samtidig användning av darolutamid tillsammans med en P-gp- och en stark CYP3A4-hämmare ökar exponeringen av darolutamid vilket kan leda till en ökad risk för biverkningar. Därför rekommenderas det att övervaka patienten med avseende på biverkningar och om nödvändigt justera dosen av darolutamid.

Administrering av itraconazol (200 mg två gånger dagligen på dag 1 och en gång dagligen påföljande 7 dagar), en stark CYP3A4-, P-gp- och BCRP-hämmare, med en enkeldos darolutamid (600 mg på dag 5 tillsammans med mat) ledde till en 1,7 gånger större genomsnittlig exponering (AUC_{0-72}) och en 1,4 gånger större C_{max} för darolutamid.

UGT1A9-hämmare

Darolutamid är ett substrat till UGT1A9.

Inga kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner förväntas vid administrering av UGT1A9-hämmare. Darolutamid kan administreras samtidigt som UGT1A9-hämmare.

En populationsfarmakokinetisk analys visade att samtidig administrering av UGT1A9-hämmare och darolutamid resulterade i en 1,2 gradig exponeringsökning (AUC_{0-72}) av darolutamid.

Docetaxel

Administrering av darolutamid i kombination med docetaxel resulterade inte i några kliniskt relevanta förändringar av farmakokinetiken för darolutamid hos mHSPC-patienter (se avsnitt 5.1).

Effekter av darolutamid på andra läkemedel

BCRP-, OATP1B1- och OATP1B3-substrat

Darolutamid hämmar BCRP (bröstcancerresistent protein) och de organiska anjontransportörerna (organic anion transporting polypeptides, OATP) 1B1 och 1B3.

Samtidig administrering av rosuvastatin ska undvikas såvida inte andra behandlingsalternativ saknas. Ett alternativt samtidigt läkemedel med mindre potential att inhibera BCRP, OATP1B1 och OATP1B3 bör övervägas.

Administrering av darolutamid (600 mg två gånger dagligen i fem dagar) innan samtidig administrering av en enkeldos rosuvastatin (5 mg) tillsammans med mat ledde till en cirka 5 gånger större genomsnittlig exponering (AUC) och C_{max} för rosuvastatin.

Samtidig administrering av darolutamid med andra BCRP-substrat ska om möjligt undvikas.

Samtidig administrering av darolutamid kan öka plasmakoncentrationerna av andra substrat för BCRP, OATP1B1 och OATP1B3 som administreras (t.ex. metotrexat, sulfasalazin, fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin). Därför rekommenderas det att övervaka patienten med avseende på biverkningar av substrat för BCRP, OATP1B1 och OATP1B3. Relaterade rekommendationer i produktinformationen för dessa substrat ska även följas när de administreras samtidigt med darolutamid.

P-gp-substrat

Ingen kliniskt relevant läkemedelsinteraktion förväntas vid administrering av P-gp-substrat. Darolutamid kan ges samtidigt med P-gp-substrat (t.ex. digoxin, verapamil eller nifedipin). Samtidig administrering av darolutamid och det känsliga P-gp-substratet dabigatranetexilat uppvisade inte någon ökad exponering (AUC och C_{max}) för dabigatran.

CYP3A4-substrat

Darolutamid är en mild CYP3A4-inducerare.

Ingen kliniskt relevant läkemedelsinteraktion förväntas vid administrering av CYP-substrat.

Darolutamid kan ges samtidigt med CYP-substrat (t.ex. warfarin, levotyroxin, omeprazol).

Administrering av darolutamid (600 mg två gånger dagligen i nio dagar) innan samtidig administrering av en enkeldos av det känsliga CYP3A4-substratet midazolam (1 mg) tillsammans med mat minskade den genomsnittliga exponeringen (AUC) och C_{max} för midazolam med 29 % respektive 32 %.

Darolutamid hämmade inte metabolismen av utvalda CYP-substrat *in vitro* vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Docetaxel

Administrering av darolutamid i kombination med docetaxel resulterade inte i några kliniskt relevanta förändringar av farmakokinetiken för docetaxel hos mHSPC-patienter (se avsnitt 5.1).

Läkemedel som förlänger QT-intervallet

Eftersom androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet bör en noggrann övervägning göras vid samtidig administrering av läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet eller läkemedel som kan framkalla torsade de pointes. Dessa inkluderar läkemedel såsom klass IA-antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass III-antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotika (t.ex. haloperidol).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Detta läkemedel är inte avsett för fertila kvinnor. Det ska inte användas till kvinnor som är eller kan bli gravida eller som ammar (se avsnitt 4.1 och 4.3).

Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor

Det är okänt om darolutamid eller dess metaboliter förekommer i sädesvätska. Om patienten är sexuellt aktiv med en fertil kvinna ska en mycket effektiv preventivmetod (< 1 % felfrekvens per år) användas under och i en vecka efter avslutad behandling med NUBEQA för att förebygga graviditet.

Graviditet

Darolutamid kan, baserat på dess verkningsmekanism, orsaka fosterskada. Inga reproduktionstoxicitetsstudier på djur har utförts (se avsnitt 5.3).

Det är okänt om darolutamid eller dess metaboliter förekommer i sädesvätska. Om patienten är sexuellt aktiv med en gravid kvinna ska kondom användas under och i en vecka efter avslutad behandling med NUBEQA. Att exponera fostret för en androgenreceptorhämmare genom överföring via sädesvätska till den gravida kvinnan måste undvikas eftersom detta skulle kunna påverka fostrets utveckling.

Amning

Det är okänt om darolutamid eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Inga studier har utförts för att utvärdera utsöndringen av darolutamid eller dess metaboliter i mjölk från djur (se avsnitt 5.3). En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av darolutamid på människans fertilitet.

Baserat på djurstudier, kan NUBEQA försämra fertiliteten hos män med reproduktionspotential (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

NUBEQA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste observerade biverkningarna hos patienter med

- nmCRPC som får darolutamid är trötthet/astenitillstånd (15,8 %)
- mHSPC som får darolutamid i kombination med docetaxel är utslag (16,6 %) och hypertoni (13,8 %).

Ytterligare säkerhetsinformation när darolutamid administreras som kombinationsbehandling finns i produktinformationen för de individuella läkemedlen.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningarna som observerats hos patienter med nmCRPC behandlade med darolutamid anges i tabell 1. Biverkningarna som observerats hos patienter med mHSPC behandlade med darolutamid i kombination med docetaxel anges i tabell 2.

Biverkningarna klassificeras enligt organsystem. De grupperas enligt frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvens anges biverkningarna efter svårighetsgrad i fallande ordning.

Tabell 1: Biverkningar rapporterade i ARAMIS-studien^a

Organsystem (MedDRA)	Mycket vanliga	Vanliga
Hjärtat		Ischemisk hjärtsjukdom ^b Hjärtsvikt ^c
Hud och subkutan vävnad		Utslag ^d
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Smärta i extremiteter Muskuloskeletal smärta Frakturer
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet/astenitillstånd ^e	
Undersökningar ^f	Minskad neutrofilkoncentration Ökad bilirubinnivå i blodet Ökad ASAT-nivå	

^a Mediandurationen för exponering var 14,8 månader (intervall: 0,0 till 44,3 månader) hos patienter behandlade med darolutamid och 11,0 månader (intervall: 0,1 till 40,5 månader) hos patienter behandlade med placebo

^b Inkluderar arterioskleros i kransartär, kranskärlssjukdom, kranskärlsocklusion, kranskärlsförträngning, akut koronarsyndrom, akut hjärtinfarkt, angina pectoris, instabil angina, hjärtinfarkt, hjärtischemi.

^c Inkluderar hjärtsvikt, akut hjärtsvikt, kronisk hjärtsvikt, kongestiv hjärtsvikt, kardiogen chock.

^d Inkluderar utslag, makulära utslag, makulopapulösa utslag, papulösa utslag, pustulära utslag, erytem, dermatit

^e Inkluderar trötthet och asteni, letargi och sjukdomskänsla.

^f Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03. Incidensen är baserad på värden rapporterade som laboratorieavvikelser.

Tabell 2: Biverkningar rapporterade hos mHSPC-patienter behandlade med darolutamid i kombination med docetaxel i ARASENS-studien^{a, b}

Organsystem (MedDRA)	Mycket vanliga	Vanliga
Blodkärl	Hypertoni ^c	
Hud och subkutan vävnad	Utslag ^{d, e}	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Frakturer
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Gynekomasti
Undersökningar ^f	Minskad neutrofilkoncentration Ökad bilirubinnivå i blodet Ökad ALAT-nivå Ökad ASAT-nivå	

^a Mediandurationen för exponering var 41,0 månader (intervall: 0,1 till 56,5 månader) hos patienter behandlade med darolutamid+docetaxel och 16,7 månader (intervall: 0,3 till 55,8 månader) hos patienter behandlade med placebo+docetaxel.

^b Biverkningsincidenser kan inte självklart tillskrivas enbart darolutamid utan även till andra läkemedel som används i kombination med darolutamid.

^c Inkluderar hypertoni, blodtrycksökning, hypertensivt nödfall.

^d Inkluderar utslag, läkemedelsutslag, erytematösa utslag, follikulära utslag, makulära utslag, makulopapulösa utslag, papulösa utslag, kliande utslag, pustulära utslag, vesikulära utslag, erytem, dermatit.

^e Incidensen var högst under de 6 första behandlingsmånaderna.

^f Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03. Incidensen är baserad på värden rapporterade som laboratorieavvikelser.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Förhöjda levertransaminaser

Fall av idiosynkratisk läkemedelsinducerad leverskada av grad 3 och 4 med ökning av alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) till ≥ 5 och ≥ 20 gånger det övre normalvärdet (ULN) har rapporterats i kliniska studier med darolutamid, inklusive 1 fall av förhöjda levertransaminaser med samtidig ökning av totalt bilirubin till 3 x ULN. Tid till debut varierade från 1 månad till 10,5 månader efter insättning av darolutamid. Ökningarna av ALAT och ASAT var reversibla vid utsättning av darolutamid. För specifika rekommendationer, se avsnitt 4.4

Icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC)

Trötthet

Trötthet/astenitillstånd rapporterades hos 15,8 % av patienterna behandlade med darolutamid och hos 11,4 % av patienterna behandlade med placebo. Händelser av som värst grad 3 rapporterades hos 0,6 % av patienterna behandlade med darolutamid och hos 1,1 % av patienterna behandlade med placebo. Trötthet (inte inkluderande asteni, letargi eller sjukdomskänsla) uppkom hos majoriteten av patienterna (12,1 % av patienterna behandlade med darolutamid och 8,7 % av patienterna behandlade med placebo).

Frakturer

Frakturer uppkom hos 4,2 % av patienterna behandlade med darolutamid och hos 3,6 % av patienterna behandlade med placebo.

Ischemisk hjärtsjukdom och hjärtsvikt

Ischemisk hjärtsjukdom uppkom hos 3,2 % av patienterna behandlade med darolutamid och hos 2,5 % av patienterna behandlade med placebo. Händelser av grad 5 uppkom hos 0,3 % av patienterna behandlade med darolutamid och hos 0,2 % av patienterna behandlade med placebo. Hjärtsvikt uppkom hos 1,9 % av patienterna behandlade med darolutamid och hos 0,9 % av patienterna behandlade med placebo.

Minskad neutrofilkoncentration

Minskad neutrofilkoncentration rapporterades som en laboratorieavvikelse hos 19,6 % av patienterna behandlade med darolutamid och hos 9,4 % av patienterna behandlade med placebo. Mediantid till nadir var 256 dagar. De avvikande laboratorietesterna visade sig i huvudsak som intensitet av grad 1 eller 2. Minskad neutrofilkoncentration av grad 3 och 4 rapporterades hos 3,5 % respektive 0,5 % av patienterna. Endast en patient avbröt permanent behandlingen med darolutamid på grund av neutropeni. Neutropeni var antingen övergående eller reversibel (88 % av patienterna) och associerades inte med några kliniskt relevanta tecken eller symtom.

Ökad bilirubinnivå i blodet

Ökad bilirubinnivå rapporterades som en laboratorieavvikelse hos 16,4 % av patienterna behandlade med darolutamid och hos 6,9 % av patienterna behandlade med placebo. Episoderna hade i huvudsak intensitet av grad 1 eller 2, associerades inte med några kliniska relevanta tecken eller symtom och var reversibla efter utsättning av darolutamid. Ökad bilirubinnivå av grad 3 rapporterades hos 0,1 % av patienterna behandlade med darolutamid och hos 0 % av patienterna behandlade med placebo. I studiearmen med darolutamid var medeltiden från start till ökning av bilirubin 153 dagar och medeldurationen av den första episoden 182 dagar. Ingen av patienterna avbröt behandlingen på grund av ökad bilirubinnivå.

Ökad ASAT-nivå

Ökad ASAT-nivå rapporterades som en laboratorieavvikelse hos 22,5 % av patienterna behandlade med darolutamid och hos 13,6 % av patienterna behandlade med placebo. Episoderna hade i huvudsak intensitet av grad 1 eller 2, associerades inte med några kliniska relevanta tecken eller symtom och var reversibla efter utsättning av darolutamid. Ökad ASAT-nivå av grad 3 rapporterades hos 0,5 % av patienterna behandlade med darolutamid och hos 0,2 % av patienterna behandlade med placebo. I studiearmen med darolutamid var medeltiden från start till ökning av ASAT 258 dagar och medeldurationen av den första episoden 118 dagar. Ingen av patienterna avbröt behandlingen på grund av ökad ASAT-nivå.

Metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC)

Hypertoni

I ARASENS-studien rapporterades hypertoni hos 13,8 % av patienterna behandlade med darolutamid+docetaxel och 9,4 % av patienterna behandlade med placebo+docetaxel.

Hypertoni av grad 3 rapporterades hos 6,4 % av patienterna behandlade med darolutamid+docetaxel jämfört med 3,5 % av patienterna behandlade med placebo+docetaxel. En patient i vardera behandlingsarm hade hypertoni av grad 4.

Ett fall rapporterades som hypertoni av grad 5 med arterioskleros av grad 5 i darolutamid+docetaxelarmen. Denna patient hade en långvarig anamnes av hypertoni och rökning och fallet uppkom mer än 3 år efter att behandlingen med darolutamid påbörjats. Hypertonihändelser rapporterades som vanligare hos patienter utan anamnes av hypertoni i båda behandlingsarmarna.

Frakturer

Frakturer uppkom hos 7,5 % av patienterna behandlade med darolutamid+docetaxel och hos 5,1 % av patienterna behandlade med placebo+docetaxel.

Minskad neutrofilkoncentration

Minskad neutrofilkoncentration rapporterades som en laboratorieavvikelse hos 50,6 % av patienterna behandlade med darolutamid+docetaxel och hos 45,5 % av patienterna behandlade med placebo+docetaxel. Minskad neutrofilkoncentration av grad 3 och 4 rapporterades hos 34,4 % av patienterna behandlade med darolutamid+docetaxel och hos 31,4 % av patienterna behandlade med

placebo+docetaxel. I båda behandlingsarmarna var incidensen av minskad neutrofilkoncentration och neutropeni högst under de första behandlingsmånaderna, varefter incidensen och svårighetsgraden av händelserna minskade.

Ökad bilirubinnivå i blodet

Ökad bilirubinnivå rapporterades som en laboratorieavvikelse hos 19,6 % av patienterna behandlade med darolutamid+docetaxel och hos 10,0 % av patienterna behandlade med placebo+docetaxel. Händelserna visade sig i huvudsak som intensitet av grad 1 eller 2. Ökad bilirubinnivå av grad 3 och grad 4 rapporterades hos 0,5 % av patienterna behandlade med darolutamid+docetaxel och hos 0,3 % av patienterna behandlade med placebo+docetaxel.

Ökad ALAT- och ASAT-nivå

Ökad nivå av alaninaminotransferas (ALAT) rapporterades som en laboratorieavvikelse hos 42,3 % av patienterna behandlade med darolutamid+docetaxel och hos 38,0 % av patienterna behandlade med placebo+docetaxel. Ökad nivå av aspartataminotransferas (ASAT) rapporterades som en laboratorieavvikelse hos 43,9 % av patienterna behandlade med darolutamid+docetaxel och hos 39,3 % av patienterna behandlade med placebo+docetaxel. Ökade nivåer av ALAT och ASAT visade sig i huvudsak som intensitet av grad 1. Ökad ALAT -nivå av grad 3 och 4 rapporterades hos 3,7 %, av patienterna behandlade med darolutamid+docetaxel och hos 3,0 % av patienterna behandlade med placebo+docetaxel. Ökade ASAT-nivå av grad 3 och 4 rapporterades hos 3,6 % av patienterna behandlade med darolutamid+docetaxel och hos 2,3 % av patienterna behandlade med placebo+docetaxel.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [Bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Den högsta dos darolutamid som studerats kliniskt var 900 mg två gånger dagligen, motsvarande en total dagsdos på 1 800 mg. Inga dosbegränsande toxiciteter observerades vid denna dos. Med tanke på den mättningsbara absorptionen (se avsnitt 5.2) och avsaknaden av bevis för akut toxicitet förväntas inte intag av en högre dos darolutamid än den rekommenderade leda till toxicitet. Om en högre dos än den rekommenderade intas kan behandling med darolutamid fortsätta med nästa dos som planerat. Det finns ingen specifik antidot för darolutamid och symtomen på överdosering har inte fastställts.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Endokrinterapi, antiandrogener; ATC-kod: L02BB06

Verkningsmekanism

Darolutamid är en androgenreceptorhämmare (AR-hämmare) med en flexibel polärsubstituerad pyrazolstruktur som med hög affinitet binder direkt till androgenreceptorns ligandbindande domän. Darolutamid hämmar androgenbindning, translokation av AR till cellkärnan samt AR-medierad transkription kompetitivt. Den huvudsakliga metaboliten, keto-darolutamid, uppvisade liknande *in vitro* avktivitet som darolutamid. Behandling med darolutamid minskar prostatatumörcellernas proliferation och leder till kraftig antitumöraktivitet.

Farmakodynamisk effekt

Ingen förlängning av genomsnittligt QTcF-intervall (dvs. större än 10 ms) observerades efter oral administrering av 600 mg darolutamid två gånger dagligen jämfört med placebo.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet fastställdes i två randomiserade, placebokontrollerade multicenterstudier i fas III på patienter med nmCRPC (ARAMIS) och mHSPC (ARASENS). Alla patienter fick ett luteiniserande hormonfrisättande hormon (LHRH-analog) samtidigt eller genomgick en bilateral orkiektomi.

Icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC)

Darolutamids effekt och säkerhet utvärderades i en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad multicenterstudie i fas III (ARAMIS) på patienter med icke metastaserad (bedömd med konventionell bildteknik med CT, skelettscintigrafi, MR) kastrationsresistent prostatacancer med tid till fördubbling av PSA (PSADT) på ≤ 10 månader.

Patienterna inkluderades i prövningen om de uppvisade tre stigande PSA-nivåer efter nadir uppmätta med minst en veckas mellanrum under androgen deprivationsbehandling, PSA ≥ 2 ng/ml vid screening och en kastreringsnivå av testosteron i serum på $< 1,7$ nmol/l.

Patienter med krampanfall i anamnesen tilläts delta i studien. I darolutamidarmen deltog 12 patienter (0,21 %) med anamnes av krampanfall.

Patienter med okontrollerad hypertoni eller nutida (inom de senaste sex månaderna) stroke, hjärtinfarkt, allvarlig/instabil angina pectoris, koronar/perifer bypassoperation eller kongestiv hjärtsvikt NYHA-klass III eller IV uteslöts från studien.

Patienter som tidigare behandlats med andra generationens AR-hämmare, som enzalutamid, apalutamid och darolutamid, eller CYP17-hämmare, som abirateronacetat samt patienter som fick systemisk kortikosteroidbehandling med doser som överskred motsvarigheten till 10 mg prednison per dag inom 28 dagar innan randomisering uteslöts från studien.

Sammanlagt randomiserades 1 509 patienter 2:1 till att få antingen 600 mg darolutamid oralt två gånger dagligen (n = 955) eller motsvarande placebo (n = 554).

Patienter med lymfknutor i bäckenet som var < 2 cm breda under aortabifurkationen tilläts delta i studien. Förekomst eller avsaknad av metastaser bedömdes genom oberoende central radiologisk granskning. I dessa analyser ingick 89 patienter som i efterhand identifierades med metastaser vid baseline. Randomiseringen stratifierades enligt PSADT (≤ 6 månader eller > 6 månader) och användning av osteoklastinriktad behandling vid studiestart (ja eller nej).

Följande patientdemografiska egenskaper och sjukdomsegenskaper var jämnt fördelade mellan behandlingsarmarna. Medianåldern var 74 år (åldersintervall 48–95 år) och 9 % av patienterna var 85 år eller äldre. Den etniska fördelningen var 79 % av europeiskt, 13 % av asiatiskt och 3 % av afrikanskt ursprung. Majoriteten av patienterna hade ett Gleason score på 7 eller mer vid diagnos (73 %). Medianvärde för PSADT var 4,5 månader. Nio procent (9 %) av patienterna hade tidigare genomgått orkiektomi, 25 % av patienterna hade tidigare genomgått prostatektomi, och 50 % av patienterna hade genomgått minst en tidigare strålbehandling. Sjuttiosex procent (76 %) av patienterna hade fått fler än en hormonhämmande behandling tidigare. Patienternas funktionsstatus enligt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) var 0 (69 %) eller 1 (31 %) när de påbörjade studien.

Behandlingen med darolutamid fortsatte fram till radiografiskt konstaterad sjukdomsprogression bedömd genom blindad central granskning med konventionell bildteknik (CT, skelettscintigrafi, MR), oacceptabel toxicitet eller avbrutet deltagande.

Det primära effektmåttet var metastasfri överlevnad (metastasis free survival, MFS). De sekundära effektmåtten var total överlevnad (overall survival, OS), tid till smärtprogression, tid till insättande av första cellgiftsbehandlingen för prostatacancer samt tid till första symtomatiska skeletthändelse (definierad som förekomst av något av följande: extern strålbehandlingsåtgärd för att lindra symtom från skelettet, ny symtomatisk patologisk benfraktur, ryggmärgskompression eller tumörrelaterad ortopedisk kirurgi).

Behandling med darolutamid ledde till förbättrad MFS jämfört med placebo (se tabell 3 och figur 1).

Resultaten för MFS var konsekventa i alla patientgrupper oavsett PSADT, tidigare användning av skelettbepärande behandlingar eller lokoregional sjukdom. Ytterligare undergrupper med konsekventa MFS-resultat omfattade PSA vid baseline, Gleason score vid diagnos, ålder, geografiskt område, ECOG-status vid baseline, etniskt ursprung och antal tidigare hormonella behandlingar. Efter den primära analysen av MFS, när studien avblindats, erbjöds patienter som fick placebo öppen behandling med darolutamid (crossover-alternativ). Bland de 554 patienter som randomiserats att få placebo, bytte 170 (31 %) till en öppen behandling med drolutamid. OS-analysen justerades inte för de störande effekterna (confounders) av crossover.

Vid tidpunkten för den slutliga analysen, ledde behandling med darolutamid till en statistiskt signifikant förbättring av total överlevnad jämfört med placebo (medianen hade inte uppnåtts i någon av behandlingsarmarna, se tabell 3 och figur 2). Behandling med darolutamid ledde även till statistiskt signifikant förlängning av tid till smärtprogression, tid till insättande av första cellgiftsbehandling och tid till första symtomatiska skeletthändelse jämfört med placebo (se tabell 3).

Vid tidpunkten för den slutliga analysen var mediandurationen för behandling hos patienter som fått darolutamid 33,3 månader (intervall: 0,0 till 74,0 månader) under kombinerad dubbelblind och öppen period.

Alla analyser genomfördes på den fullständiga analyskohorten.

Tabell 3: Effekresultat från ARAMIS-studien

Effektparameter	Antal (%) patienter med händelser		Median (månader) (95 % KI)		Hasardkvot ^b (95 % konfidensintervall [KI]) p-värde (tvåsidigt)
	Darolutamid (N = 955)	Placebo ^a (N = 554)	Darolutamid (N = 955)	Placebo ^a (N = 554)	
Metastasfri överlevnad (MFS) ^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
Total överlevnad (OS)	148 (15,5 %)	106 (19,1 %)	NR (56,1 NR)	NR (46,9, NR)	0,685 (0,533, 0,881) 0,003048
Tid till smärtprogression ^{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
Tid till insättande av första cellgiftsbehandling	127 (13,3 %)	98 (17,7 %)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,579 (0,444, 0,755) 0,000044
Tid till första symtomatiska skeletthändelse	29(3,0 %)	28 (5,1 %)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,484 (0,287, 0,815) 0,00529

^a inklusive 170 patienter som bytte till öppen behandling med darolutamid

^b Hasardkvot < 1 innebär fördel för darolutamid

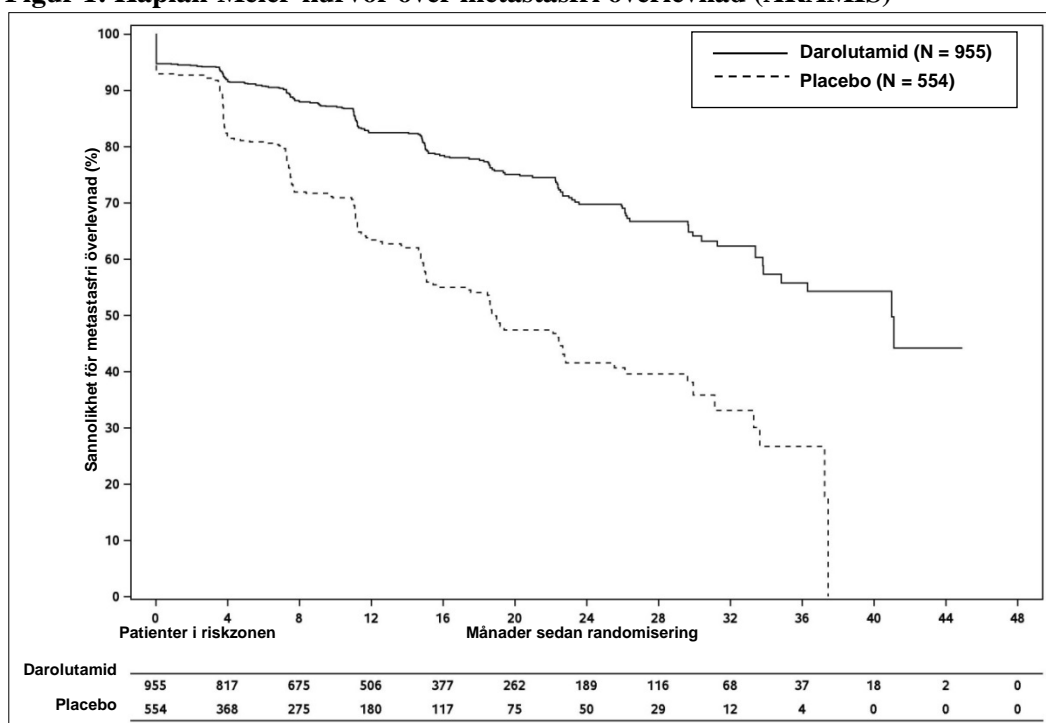
^c för MFS och tid till smärtprogression, anses analysen som utfördes vid tidpunkten för primär avslutning som den slutliga analysen

^d Patientrapporterat resultat bedömdes enligt BPI-SF (brief pain inventory short form).

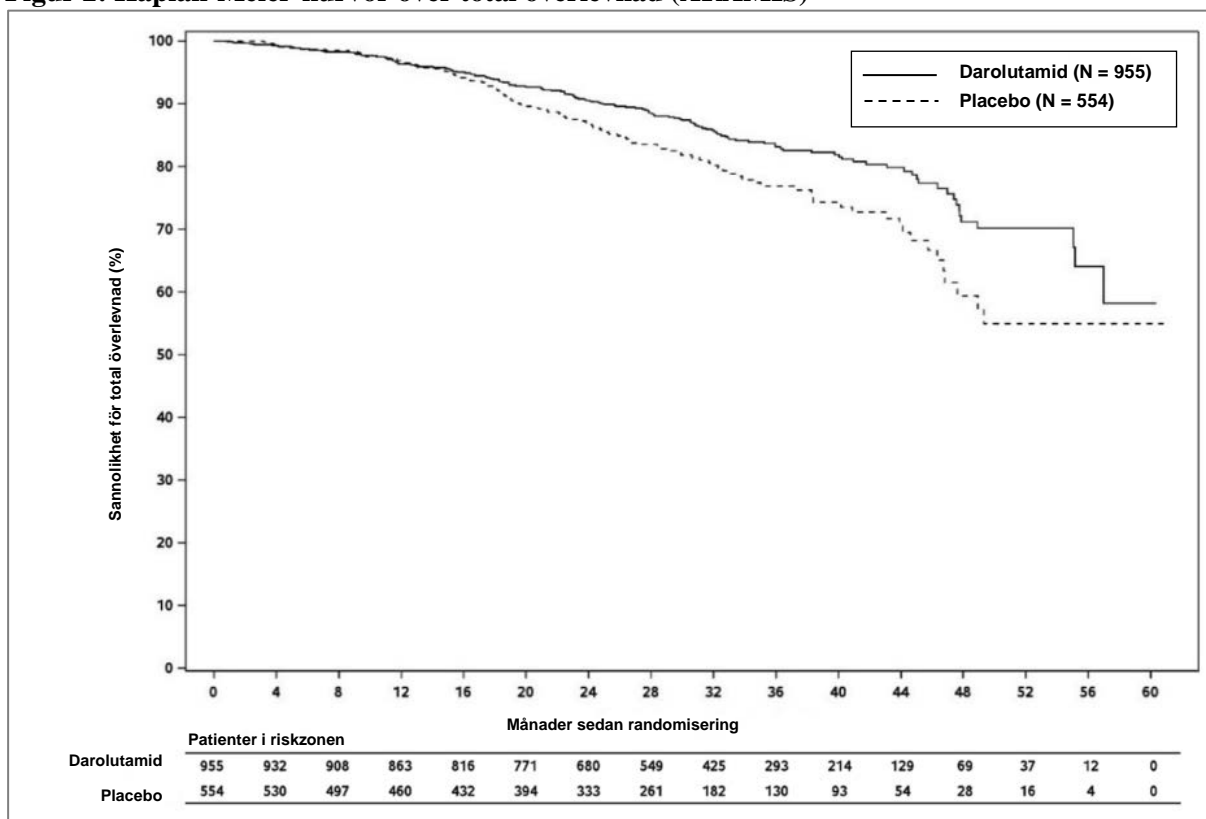
NR: Ej uppnått.

Behandling med darolutamid ledde till längre progressionsfri överlevnad (progression free survival (PFS), median 36,8 jämfört med 14,8 månader, HR = 0,380, nominellt p-värde < 0,000001) och tid till PSA-progressions (median 29,5 jämfört med 7,2 månader, HR = 0,164, nominellt p-värde < 0,000001). Konsekvent nytta observerades för alla mått på överlevnad (MFS, OS och PFS).

Figur 1: Kaplan-Meier-kurvor över metastasfri överlevnad (ARAMIS)



Figur 2: Kaplan-Meier-kurvor över total överlevnad (ARAMIS)



Patienter som fick darolutamid i ARAMIS-studien (dubbelblindade perioden) uppvisade signifikant högre bekräftat behandlingssvar med avseende på PSA (definierat som en ≥ 50 % minskning från baseline), jämfört med patienter som fick placebo, 84,0 % jämfört med 7,9 % (skillnad = 76,1 %, $p < 0,000001$ (nominalt p-värde, endast för information)).

Metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC)

Effekt och säkerhet för darolutamid i kombination med docetaxel bedömdes i en dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie i fas III (ARASENS) på patienter med mHSPC. Totalt 1 306 patienter randomiserades 1:1 till att få 600 mg darolutamid oralt två gånger dagligen (n=651) eller motsvarande placebo (n=655), samtidigt med 75 mg/m² docetaxel under 6 cykler. Behandling med darolutamid eller placebo fortsatte till symtomatisk progressiv sjukdom, inledning av ny antineoplastisk terapi, oacceptabel toxicitet, dödsfall eller avbrutet deltagande.

Förekomst av metastaser bedömdes genom oberoende central radiologisk granskning. Patienter som endast hade regionalt lymfkörtelengagemang (M0) exkluderades från studien. Randomisering stratifierades med avseende på sjukdomsutbredning (icke-regionala lymfkörtelmetastaser [M1a], skelettmastaser med eller utan lymfkörtelmetastaser [M1b] eller visceral metastaser med eller utan lymfkörtelmetastaser eller med eller utan skelettmastaser [M1c]) och med nivå av alkaliskt fosfatas (< eller ≥ övre normalvärdet) vid studiestart. Patienter med hjärnmetastaser fick delta i studien men inga patienter med hjärnmetastaser inkluderades.

Följande patientdemografi och sjukdomsegenskaper balanserades mellan behandlingsarmarna. Medianåldern var 67 år (intervall 41-89) och 0,5 % av patienterna var 85 år eller äldre. Den etniska fördelningen var 52 % vita, 36 % asiater och 4 % svarta. Majoriteten av patienterna hade ett Gleason score på 8 eller högre vid diagnos (78 %). 71 % av patienterna hade ECOG PS score 0 och 29 % hade ECOG PS score 1. 86,1 % av patienterna hade *de novo*-sjukdom och 12,9 % av patienterna hade återkommande sjukdom. Vid studiestart hade 3 % av patienterna M1a, 79,5 % hade M1b och 17,5 % hade M1c; alkaliskt fosfatas var < ULN hos 44,5 % av patienterna och ≥ ULN hos 55,5 % av patienterna; median PSA-nivå vid baseline var 30,3 µg/l respektive 24,2 µg/l för darolutamidgruppen jämfört med placebogruppen. Patienter med en anamnes av anfall fick delta i studien och 4 patienter (0,6 %) rekryterades till darolutamid+docetaxelarmen.

77,0 % av patienterna hade högvolymsjukdom och 23,0 % hade lågvolymsjukdom.

Högvolymsjukdom definierades som närvaro av visceral metastaser eller 4 eller fler benlesioner, med minst 1 metastas bortom kotpelaren och bäckenet. Omkring 25 % av patienterna fick samtidig behandling med bisfosfonater eller denosumab.

Det primära effektmåttet var total överlevnad (OS). Sekundära effektmått var tid till kastrationsresistent prostatacancer, tid till smärtprogression, symtomatisk skeletthändelsefri överlevnad (SSE-FS), tid till första symtomatiska skeletthändelse (SSE), tid till insättande av efterföljande antineoplastisk terapi, tid till försämring av sjukdomsrelaterade fysiska symtom och tid till insättande av opioidanvändning under ≥ 7 dagar i följd. Smärtprogression bedömdes med det patientrapporterade resultatet (PROs) Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF), definierad som minst 2 poängs försämring från nadir och insättande av kort- eller långverkande opioidanvändning för smärta under ≥ 7 dagar i följd.

Mediandurationen för behandling var 41,0 månader (intervall: 0,1 till 56,5 månader) hos patienter behandlade med darolutamid+docetaxel och 16,7 månader (intervall: 0,3 till 55,8 månader) hos patienter behandlade med placebo+docetaxel. 87,6 % och 85,5 % av patienterna fick 6 hela cykler med docetaxel och 1,5 % och 2,0 % av patienterna fick inte docetaxel i darolutamid+docetaxel- respektive placebo+docetaxelarmen.

Tabell 4: Effektergebnat från ARASENS-studien

Effektparameter	Antal (%) patienter med händelser		Median (månader) (95 % KI)		Hasardkvot ^b (95 % konfidensintervall [KI]) p-värde (ensidigt) ^c
	Darolutamid + docetaxel (N = 651)	Placebo + docetaxel (N=654) ^a	Darolutamid + docetaxel (N = 651)	Placebo + docetaxel (N=654) ^a	
Total överlevnad ^d	229 (35,2 %)	304 (46,5 %)	NR (NR, NR)	48,9 (44,4, NR)	0,675 (0,568, 0,801) < 0,0001

^a en patient i placeboarmen exkluderades från samtliga analyser

^b Hasardkvot < 1 innebär fördel för darolutamid

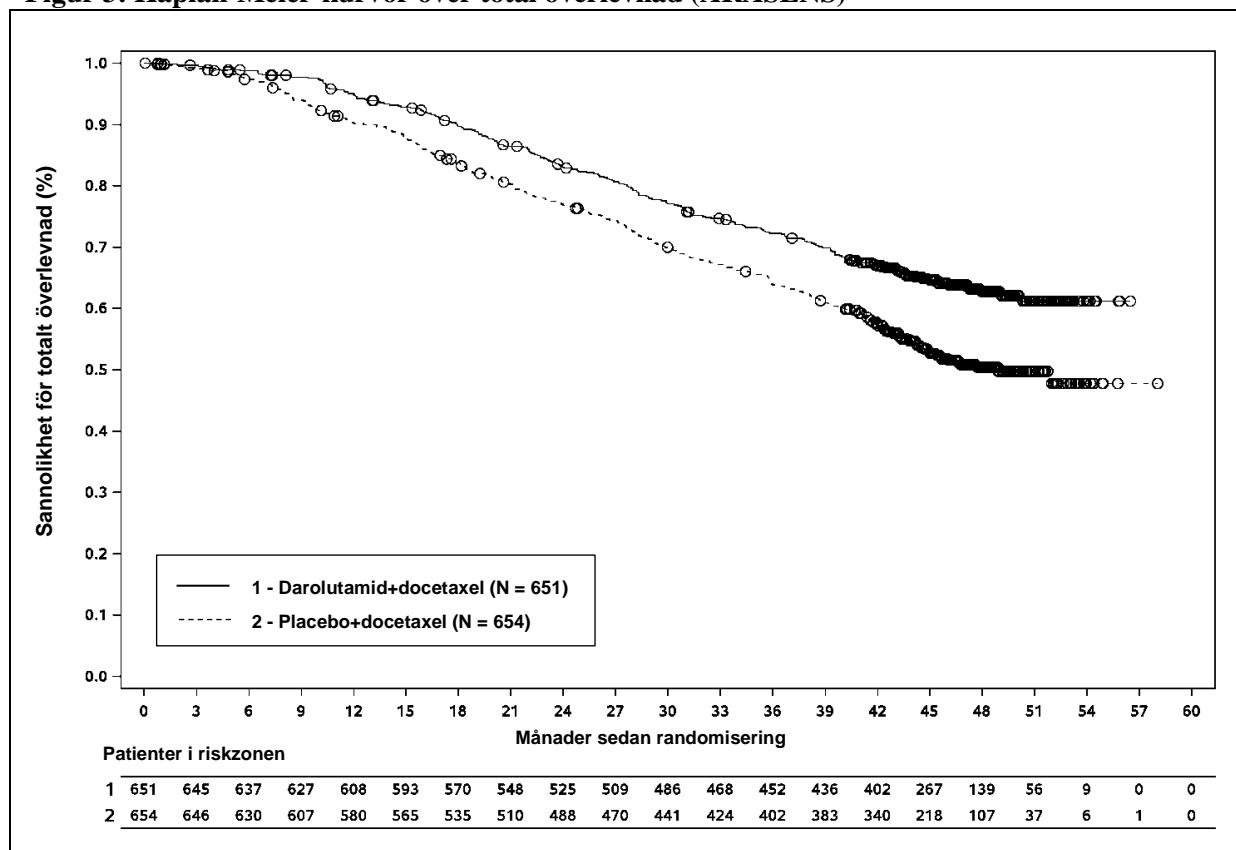
^c baserat på stratifierat log-ranktest

^d OS-ergebnat var konsekventa för alla undergrupper av patienter, inklusive sjukdomsutbredning och nivåer av alkaliskt fosfatas

NR: ej uppnått

Följande sekundära effektmått visade en statistiskt signifikant fördel till förmån för patienterna i darolutamid+docetaxel-armen jämfört med patienter i placebo+docetaxel-armen: tid till kastrationsresistent prostatacancer (median NR jämfört med 19,1 månader; HR=0,357, p< 0,0001); tid till första symptomatiska skeletthändelse (median NR jämfört med NR månader; HR=0,712, p=0,0081); tid till initiering av efterföljande antineoplastisk kemoterapi (median NR jämfört med 25,3 månader; HR=0,388, p<0,0001); tid till smärtprogression (median NR jämfört med 27,5 månader; HR=0,792, p=0,0058); symtomatisk skeletthändelsefri överlevnadstid (median 51,2 jämfört med 39,7 månader; HR=0,609, p<0,0001).

Figur 3: Kaplan-Meier-kurvor över total överlevnad (ARASENS)^a



^a OS-frekvens vid 36 månader var 72,3 % (95 % KI, 68,8 till 75,8) i darolutamid+docetaxelarmen jämfört med 63,8 % (95 % KI, 60,1 till 67,6) i placebo+docetaxelarmen.
OS-frekvens vid 48 månader var 62,7 % (95 % KI, 58,7 till 66,7) i darolutamid+docetaxelarmen jämfört med 50,4 % (95 % KI, 46,3 till 54,6) i placebo+docetaxelarmen.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för darolutamid för alla grupper av den pediatrika populationen för prostatacancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmän introduktion

Darolutamid består av två diastereomerer [(*S,R*)-darolutamid och (*S,S*)-darolutamid] som omvandlas till varandra via den huvudsakliga cirkulerande metaboliten keto-darolutamid. *In vitro* uppvisar alla tre substanser liknande farmakologisk aktivitet. Darolutamid löses dåligt i vattenbaserade lösningsmedel med ett brett pH-intervall och är generellt mer lösligt i organiska lösningsmedel.

Absorption

Efter oral administrering av 600 mg (2 tabletter på 300 mg) två gånger dagligen var maxkoncentrationen av darolutamid vid jämviktskoncentration (steady state) i plasma 4,79 mg/l (variationskoefficient: 30,9 %) hos nmCRPC-patienter i ARAMIS-studien och 3,84 mg/l (variationskoefficient: 35,6 %) hos mHSPC-patienter i ARASENS-studien. Mediantid till maxkoncentrationer i plasma var 3 till 4 timmar. Fördelningen av de två diastereomererna, (*S,R*)-darolutamid till (*S,S*)-darolutamid, ändrades från förhållandet 1:1 i tablett till ett förhållande på ungefär 1:9 i plasma baserat på information om AUC_{0-12} vid steady-state. Efter oral administrering tillsammans med mat uppnås steady-state efter 2–5 dagar vid dosering två gånger dagligen. Den absoluta biotillgängligheten jämfört med intravenös injektion är cirka 30 % efter oral administrering av en NUBEQA-tablett som innehåller 300 mg darolutamid på fastande mage. Biotillgängligheten för darolutamid blev mellan 2,0 och 2,5 gånger större när läkemedlet intogs tillsammans med mat. En liknande exponeringsökning observerades för den huvudsakliga metaboliten keto-darolutamid.

Distribution

Den synbara distributionsvolymen av darolutamid efter intravenös administrering är 119 l, vilket tyder på att darolutamid distribueras i stor utsträckning i kroppen till både intra- och extracellulär vätska. Darolutamid binder måttligt (92 %) till mänskliga plasmaproteiner utan skillnad mellan de två diastereomererna. Den huvudsakliga metaboliten keto-darolutamid binder i hög grad (99,8 %) till plasmaproteiner. Passagen av darolutamid genom blod-hjärnbarriären har inte studerats kliniskt. Hjärnans exponering för darolutamid med avseende på AUC_{0-24} är dock mycket liten, med plasmaexponering på 4,5 % efter en enkeldos i råttor och 1,9–3,9 % efter upprepad dosering i mus. Detta tyder på att mängden darolutamid som passerar genom en intakt blod-hjärnbarriär i råttor och mus är liten, och att sannolikheten är liten för att darolutamid passerar en intakt blod-hjärnbarriär i människa i en kliniskt relevant mängd.

Metabolism

Diastereomererna (*S,R*)-darolutamid och (*S,S*)-darolutamid kan omvandlas till varandra via metaboliten keto-darolutamid, med preferens för (*S,S*)-darolutamid. Efter administrering av en enkeldos 300 mg ^{14}C -darolutamid given som oral lösning är keto-darolutamid den enda huvudsakliga metaboliten, med cirka 2 gånger större total exponering i plasma jämfört med darolutamid. Darolutamid och keto-darolutamid står tillsammans för 87,4 % av radioaktiviteten från ^{14}C i plasma, vilket tyder på att alla andra metaboliter har liten betydelse. Darolutamid metaboliseras huvudsakligen genom oxidation medierad av CYP3A4, samt genom direkt glukuronidering som företrädesvis medieras av UGT1A9 och UGT1A1. Dessutom har främst AKR1C1-isoformerna visats katalysera reduktionen av keto-darolutamid till substansens diastereomerer.

Eliminering

Effektiv halveringstid för darolutamid och keto-darolutamid i plasma hos patienter är cirka 18 till 20 timmar. Av de två diastereomerer som utgör darolutamid har (*S,R*)-darolutamid en kortare effektiv halveringstid på 9 timmar, jämfört med (*S,S*)-darolutamid som har en effektiv halveringstid på 22 timmar. Clearance av darolutamid efter intravenös administrering är 116 ml/min (CV: 39,7 %). Totalt 63,4 % av materialet relaterat till substansen utsöndras i urinen (cirka 7 % oförändrat) och 32,4 % utsöndras i avföringen. Mer än 95 % av dosen återfanns inom 7 dagar efter administrering.

Linjäritet/icke-linjäritet

I dosintervallet 100 till 700 mg (efter enkeldos och vid steady-state) ökar exponeringen för de två diastereomererna och den huvudsakliga metaboliten keto-darolutamid linjärt på ett nära dosrelaterat sätt. På grund av mättad absorption observerades ingen ytterligare ökning av exponeringen för darolutamid vid en dos på 900 mg två gånger dagligen.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen kliniskt relevant skillnad i farmakokinetiken hos darolutamid observerades (65-95 år).

Nedsatt njurfunktion

I en klinisk farmakokinetikstudie var AUC och C_{max} för darolutamid 2,5 respektive 1,6 gånger större hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (beräknad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] 15 till 29 ml/min/1,73 m²) jämfört med friska frivilliga försökspersoner.

En populationsfarmakokinetisk analys tyder på en 1,1, 1,3 respektive cirka 1,5 gånger större exponering (AUC) för darolutamid hos patienter med lätt, måttligt respektive kraftigt nedsatt njurfunktion (eGFR 15 till 89 ml/min/1,73 m²) jämfört med patienter med normal njurfunktion. Farmakokinetiken hos darolutamid har inte studerats i patienter med njursjukdom i slutstadiet som får dialysbehandling (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²).

Nedsatt leverfunktion

I en klinisk farmakokinetikstudie var C_{max} och AUC för darolutamid 1,5 respektive 1,9 gånger högre hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) jämfört med friska frivilliga försökspersoner. Det finns inga data från patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

Skillnader mellan etniska grupper

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken hos darolutamid observerades baserat på etniskt ursprung (europeiskt, japanskt, icke-japanskt asiatiskt, afrikanskt eller afroamerikanskt ursprung). En populationsfarmakokinetisk analys tyder på en geometrisk medelökning av exponering (AUC) på upp till 1,56 gånger (90% KI: 1,43 to 1,70) större hos japanska patienter jämfört med patienter från de övriga regionerna i både ARAMIS och ARASENS studierna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Systemisk toxicitet

Vid upprepade toxicitetsstudier på råtta och hund utgjordes de huvudsakliga fynden av förändringar i de hanliga könsorganen (minskad organvikt med atrofi i prostata och epididymis). Dessa effekter uppstod vid systemisk exponering inom intervallet för eller under förväntad mänsklig exponering (baserat på jämförelser av AUC). Ytterligare förändringar i vävnaderna i könsorganen innefattade minimal ökning av vakuolisering i hypofysen, atrofi och reducerad sekretion i sädesblåsorna och bröstkörtlarna hos råtta samt testikulär hypospermi, dilatation och degeneration av sädeskanalerna i hund. Förändringarna i de hanliga könsorganen hos båda arter stämde överens med darolutamids farmakologiska aktivitet och återgick helt eller delvist efter återhämningsperioder på 4–8 veckor.

Embryotoxicitet/teratogenicitet

Inga studier om utvecklingstoxicitet har genomförts.

Reproduktionstoxicitet

Inga studier på reproduktionstoxicitet har genomförts. Dock kan manlig fertilitet försämrats baserat på observationer i toxicitetsstudier med upprepade doser i råtta och hund, vilket stämmer överens med den farmakologiska aktiviteten hos darolutamid.

Gentoxicitet och karcinogenicitet

Darolutamid inducerade inte mutationer vid Ames test. Vid höga koncentrationer inducerade darolutamid strukturella kromosomavvikelser *in vitro* i odlade mänskliga lymfocyter. Ingen gentoxicitet observerades dock *in vivo* i det kombinerade benmärgsmikronukleustestet och kometmetodtestet i levern och duodenum hos råtta vid exponeringar avsevärt högre än maximal klinisk exponering.

Oral administrering av darolutamid till transgena rasH2-hanmöss under 6 månader visade ingen karcinogen potential vid doser upp till 1 000 mg/kg/dag, vilket är 0,9-1,3 gånger den kliniska exponeringen (AUC) för darolutamid och 2,1-2,3 gånger för keto-darolutamid vid den rekommenderade kliniska dagliga dosen på 1 200 mg/dag. Baserat på denna studie kan karcinogen risk för darolutamid inte helt uteslutas.

Säkerhetsfarmakologi

In vitro hämmade darolutamid svagt hERG-kaliumströmmen och kalciumkanalen av L-typ. *In vivo*, hos sövda hundar ökade darolutamid QT-intervallets varaktighet något, men denna effekt sågs inte hos vakna hundar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kalciumvätefosfat (E 341)
Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat (E 470b)
Povidon (E 1201)

Filmdragering

Hypromellos
Laktosmonohydrat
Makrogol (E 1521)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminiumblister med 16 filmdragerade tabletter.
Varje förpackning innehåller 96 eller 112 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1432/001	112 filmdragerade tabletter
EU/1/20/1432/002	96 filmdragerade tabletter

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 mars 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Finland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NUBEQA 300 mg filmdragerade tabletter
darolutamid

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg darolutamid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

96 filmdragerade tabletter
112 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1432/001 112 filmdragerade tabletter
EU/1/20/1432/002 96 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

NUBEQA 300 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NUBEQA 300 mg tabletter
darolutamid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer (logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

NUBEQA 300 mg filmdragerade tabletter darolutamid

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad NUBEQA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar NUBEQA
3. Hur du tar NUBEQA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur NUBEQA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad NUBEQA är och vad det används för

NUBEQA innehåller den aktiva substansen darolutamid.

Det används för att behandla **vuxna män med prostatacancer** som:

- inte har spridit sig till andra delar av kroppen och inte längre svarar på medicinsk eller kirurgisk behandling som sänker testosteronnivåerna (kallas också icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer)
- har spridit sig till andra delar av kroppen och svarar på medicinsk eller kirurgisk behandling som sänker testosteronnivåerna (kallas också metastaserad hormonkänslig prostatacancer).

Hur NUBEQA fungerar

NUBEQA blockerar aktiviteten hos manliga könshormoner som kallas androgener, såsom testosteron. Genom att blockera dessa hormoner hindrar darolutamid prostatacancer celler från att växa och dela sig.

2. Vad du behöver veta innan du tar NUBEQA

Ta inte NUBEQA om

- du är allergisk mot darolutamid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- du är kvinna och är eller kan bli gravid.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar NUBEQA om

- du har problem med njurarna
- du har problem med levern
- du har någon hjärtåkomma inklusive hjärtrytmproblem eller om du använder läkemedel mot dessa åkommor
- du har genomgått en operation för att behandla blodkärlssjukdomar.

Att ta detta läkemedel kan påverka dina leverprover. Om dina blodprover visar på onormala leverfunktionsvärden kan din läkare besluta att avbryta behandlingen permanent.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte användas av barn och ungdomar under 18 år. Prostatacancer förekommer inte i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och NUBEQA

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Följande läkemedel kan påverka effekten av NUBEQA, eller NUBEQA kan påverka effekten av dessa läkemedel som används för behandling av:

- bakterieinfektioner, som **rifampicin**
- epilepsi, som **karbamazepin, fenobarbital, fenytoin**
- symtom på lätt nedstämdhet och lätt ångest: **johannesört** (ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel)
- högt kolesterol, som **rosuvastatin, fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin**
- svår ledinflammation, svåra fall av hudsjukdomen psoriasis och cancer: **metotrexat**
- inflammatorisk tarmsjukdom: **sulfasalazin**

Läkaren kan således ändra dosen av de läkemedel du tar.

Graviditet, amning och fertilitet

NUBEQA ska inte användas av kvinnor.

Detta läkemedel kan eventuellt påverka manlig fertilitet.

Följ dessa råd under behandlingen och i 1 vecka efter att du avslutat behandlingen

- använd en mycket effektiv preventivmetod för att förhindra graviditet, om du har samlag med en kvinna som kan bli gravid.
- använd kondom för att skydda det ofödda barnet, om du har samlag med en gravid kvinna.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är osannolikt att detta läkemedel påverkar din förmåga att köra bil och använda maskiner.

NUBEQA innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar NUBEQA

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är

2 tabletter 2 gånger om dagen

Läkaren kan minska dosen till 1 tablett 2 gånger dagligen om du har problem med levern eller njurarna.

Användning

Svälj tabletterna hela. Ta dem med mat och ett glas vatten.

Din läkare kan också ordinera andra läkemedel medan du tar NUBEQA.

Om du har tagit för stor mängd av NUBEQA

Fortsätt behandlingen med nästa dos som planerat.

Om du har glömt att ta NUBEQA

Ta den missade dosen så snart du kommer ihåg den före nästa planerade dos. Ta inte dubbel dos för att kompensera för en eller flera glömda tabletter.

Om du slutar att ta NUBEQA

Sluta inte ta detta läkemedel om inte din läkare säger åt dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar av NUBEQA förekommer med följande frekvenser:

Hos patienter med icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- trötthet
- blodprover som visar minskat antal vita blodkroppar av en typ som kallas neutrofiler
- blodprover som visar ökad mängd i blodet av ämnen som bildas av levern: bilirubin, aspartattransaminas (ASAT)

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- blockering av hjärtats artärer
- hjärtsvikt
- utslag
- smärta i armar och ben
- smärta i muskler och skelett
- benbrott

Hos patienter med metastaserad hormonkänslig prostatacancer

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- högt blodtryck
- utslag
- blodprover som visar minskad mängd av en typ av vita blodkroppar som kallas neutrofiler
- blodprover som visar ökad mängd i blodet av ämnen som bildas av levern: bilirubin, alaninaminotransferas (ALAT) och aspartattransaminas (ASAT)

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- benbrott
- bröstförstoring hos män

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur NUBEQA ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på varje blister efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är darolutamid. Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg darolutamid.

Övriga innehållsämnen är:

- kalciumvätefosfat (E 341)
- kroskarmellosnatrium
- hypromellos
- laktosmonohydrat
- makrogol (E 1521)
- magnesiumstearat (E 470b)
- povidon (E 1201)
- titandioxid (E 171)

Se ”NUBEQA innehåller laktos” i avsnitt 2 för mer information.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De filmdragerade tabletterna (tabletter) är vita till benvita, ovala, 16 mm långa och 8 mm breda. De är märkta med ”300” på ena sidan och ”BAYER” på den andra.

Varje kartong innehåller:

- 96 filmdragerade tabletter fördelade i 6 blister eller
- 112 filmdragerade tabletter fördelade i 7 blister

Varje blister innehåller 16 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tillverkare

Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Finland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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 1 0006

Norge

Bayer AS
Tlf: +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z.o.o.
Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer s.r.l.
Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386 1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358 20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.