

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

NUBEQA 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg δαρολουταμίδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 186 mg μονοϋδρικής λακτόζης (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Λευκά έως υπόλευκα, ωοειδή δισκία με μήκος 16 mm και πλάτος 8 mm, επισημασμένα με την ένδειξη «300» στη μία πλευρά και «BAYER» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το NUBEQA ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ανδρών με μη μεταστατικό, ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη (nmCRPC) οι οποίοι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν μεταστατική νόσο (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από ειδικό ιατρό, με εμπειρία στην θεραπεία του καρκίνου του προστάτη.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 600 mg δαρολουταμίδης (δύο δισκία των 300 mg) λαμβανόμενα δύο φορές ημερησίως, που ισοδυναμεί με συνολική ημερήσια δόση 1.200 mg (βλ. παράγραφο 5.2).

Φαρμακευτικός ευνουχισμός με ένα ανάλογο της εκλυτικής ορμόνης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LHRH) θα πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας ασθενών οι οποίοι δεν έχουν υποβληθεί σε χειρουργικό ευνουχισμό.

Δόση που παραλείφθηκε

Εάν παραλειφθεί μία δόση, η δόση θα πρέπει να ληφθεί μόλις το θυμηθεί ο ασθενής πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει δύο δόσεις μαζί για να αναπληρώσει μια δόση που παραλείφθηκε.

Τροποποίηση της δόσης

Εάν ένας ασθενής εμφανίσει τοξικότητα Βαθμού ≥ 3 ή μια μη ανεκτή ανεπιθύμητη ενέργεια (βλ. παράγραφο 4.8), η δόση πρέπει να διακόπτεται ή να μειώνεται σε 300 mg δύο φορές ημερησίως έως ότου τα συμπτώματα βελτιωθούν. Η θεραπεία μπορεί κατόπιν να ξεκινήσει εκ νέου σε δόση 600 mg δύο φορές ημερησίως.

Μείωση της δόσης κάτω των 300 mg δύο φορές ημερησίως δεν συνιστάται, διότι η αποτελεσματικότητα δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 300 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη φαρμακοκινητική της δαρολουταμίδης στη μέτρια ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα.

Η δαρολουταμίδα δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Για ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίες ChildPugh B και C), η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 300 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της δαρολουταμίδης στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της θεραπείας του mmCRPC.

Τρόπος χορήγησης

Το NUBEQA προορίζεται για από στόματος χρήση.

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται ολόκληρα με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Γυναίκες οι οποίες είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Νεφρική δυσλειτουργία

Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα.

Καθώς η έκθεση μπορεί να είναι αυξημένη, οι συγκεκριμένοι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα και η δαρολουταμίδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Καθώς η έκθεση μπορεί να είναι αυξημένη, οι συγκεκριμένοι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Πρόσφατη καρδιαγγειακή νόσος

Ασθενείς με κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή νόσο κατά τους τελευταίους 6 μήνες, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλικού επεισοδίου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, της σοβαρής/ασταθούς στηθάγχης, της αορτοστεφανιαίας/περιφερικής αρτηριακής παράκαμψης και της συμπτωματικής συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, η ασφάλεια της δαρολουταμίδης σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί. Εάν το NUBEQA συνταγογραφηθεί, οι ασθενείς με κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή νόσο θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για αυτές τις καταστάσεις σύμφωνα με τις καθιερωμένες συστάσεις.

Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 και της Pgp κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δαρολουταμίδη μπορεί να μειώσει τη συγκέντρωση της δαρολουταμίδης στο πλάσμα και δεν συνιστάται, εκτός εάν δεν υπάρχει εναλλακτική θεραπευτική επιλογή. Θα πρέπει να εξετάζεται η επιλογή ενός εναλλακτικού συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος με μικρότερη πιθανότητα επαγωγής του CYP3A4 ή της Pgp (βλ. παράγραφο 4.5).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες των υποστρωμάτων BCRP, OATP1B1 και OATP1B3, καθώς η συγχωρήγηση με δαρολουταμίδη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των υποστρωμάτων το πλάσμα.

Η συγχωρήγηση με ροσουβαστατίνη θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν δεν υπάρχει εναλλακτική θεραπευτική επιλογή (βλ. παράγραφο 4.5).

Η θεραπεία στέρησης ανδρικών μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT

Σε ασθενείς με ιστορικό παραγόντων κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT, καθώς και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία ενδέχεται να παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.5), οι ιατροί θα πρέπει να αξιολογούν την αναλογία οφέλους/κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας εμφάνισης κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes) πριν την έναρξη του NUBEQA.

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Το NUBEQA περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη δαρολουταμίδη

Επαγωγείς του CYP3A4 και της Pgp

Η δαρολουταμίδη είναι υπόστρωμα του CYP3A4 και της Ργλυκοπρωτεΐνης (Pgp).

Η χρήση ισχυρών και μέτριων επαγωγέων του CYP3A4 και επαγωγέων της Pgp [π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, υπερικό (St. John's Wort), φαινυτοΐνη και ριφαμπικίνη] κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δαρολουταμίδη δεν συνιστάται, εκτός εάν δεν υπάρχει εναλλακτική θεραπευτική επιλογή. Θα πρέπει να εξετάζεται η επιλογή ενός εναλλακτικού συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος με ανύπαρκτη ή ασθενή πιθανότητα επαγωγής του CYP3A4 ή της Pgp.

Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση ριφαμπικίνης (600 mg), ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και ένας επαγωγέας της Pgp, με μια εφάπαξ δόση δαρολουταμίδης (600 mg) μαζί με τροφή, οδήγησε σε μείωση κατά 72% στη μέση έκθεση (AUC_{0-72}) και μείωση κατά 52% στη C_{max} της δαρολουταμίδης.

Αναστολείς του CYP3A4, της Pgp και της BCRP

Η δαρολουταμίδα είναι ένα υπόστρωμα του CYP3A4, της Pgp και της πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP).

Δεν αναμένεται κλινική αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων σε περίπτωση χορήγησης αναστολέων του CYP3A4, της Pgp ή της BCRP. Η δαρολουταμίδα μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με αναστολείς του CYP3A4, της Pgp ή της BCRP.

Η ταυτόχρονη χορήγηση δαρολουταμίδης μαζί με ένα συνδυασμό P-gp και δυνατό αναστολέα CYP3A4 αυξάνει την έκθεση της δαρολουταμίδης και πιθανώς να αυξηθεί ο κίνδυνος των ανεπιθύμητων ενεργειών της δαρολουταμίδης. Συνιστάται πιο συχνή παρακολούθηση στους ασθενείς για τις ανεπιθύμητες ενέργειες της δαρολουταμίδης και ανάλογη προσαρμογή της δοσολογίας της δαρολουταμίδης όπου χρειάζεται.

Η χορήγηση ιτρακοναζόλης (200 mg δύο φορές ημερησίως την ημέρα 1 και εφάπαξ ημερησίως τις επόμενες 7 ημέρες), ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4, της Pgp και της BCRP, με μια εφάπαξ δόση δαρολουταμίδης (600 mg την ημέρα 5 μαζί με τροφή) οδήγησε σε αύξηση κατά 1,7 φορές στη μέση έκθεση (AUC_{0-72}) και αύξηση κατά 1,4 φορές στη C_{max} της δαρολουταμίδης.

Αναστολείς UGT1A9

Η δαρολουταμίδα είναι ένα υπόστρωμα του UGT1A9.

Δεν αναμένεται κλινική συσχέτιση με τη χρήση του φαρμάκου σε περίπτωση χορήγησης του αναστολέα UGT1A9.

Η δαρολουταμίδα μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με αναστολείς UGT1A9.

Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού έδειξε ότι η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων UGT1A9 με δαρολουταμίδα είχε αύξηση της έκθεσης (AUC_{0-72}) της δαρολουταμίδης 1,2 φορές

Επιδράσεις της δαρολουταμίδης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Υποστώματα της BCRP, του OATP1B1 και του OATP1B3

Η δαρολουταμίδα είναι ένας αναστολέας της πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP) και των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1 και 1B3.

Η συγχορήγηση με ροσουβαστατίνη θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν δεν υπάρχει εναλλακτική θεραπευτική επιλογή. Θα πρέπει να εξετάζεται η επιλογή ενός εναλλακτικού συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος με μικρότερη πιθανότητα αναστολής των BCRP, OATP1B1 και OATP1B3.

Η χορήγηση δαρολουταμίδης (600 mg δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες) πριν τη συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης ροσουβαστατίνης (5 mg) μαζί με τροφή οδήγησε σε αύξηση περίπου κατά 5 φορές στη μέση έκθεση (AUC) και στη C_{max} της ροσουβαστατίνης.

Η συγχορήγηση της δαρολουταμίδης μαζί με άλλες BCRP ουσίες θα πρέπει να αποφεύγεται όπου είναι δυνατόν.

Η συγχορήγηση της δαρολουταμίδης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος άλλων συγχορηγούμενων υποστωμάτων BCRP, OATP1B1 και OATP1B3 (π.χ. μεθοτρεξάτη, σουλφασαλαζίνη, φλουβαστατίνη, ατορβαστατίνη, πιταβαστατίνη). Συνεπώς, συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών για ανεπιθύμητες ενέργειες των υποστωμάτων BCRP, OATP1B1 και OATP1B3. Επιπλέον, η σχετική σύσταση στις πληροφορίες προϊόντος αυτών των υποστωμάτων θα πρέπει να τηρείται κατά τη συγχορήγηση με δαρολουταμίδα.

Υποστώματα της Pgp

Δεν αναμένεται κλινική αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων σε περίπτωση χορήγησης υποστωμάτων της Pgp. Η δαρολουταμίδα μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με υποστώματα της Pgp (π.χ. διγοξίνη, βεραπαμίλη ή νιφεδιπίνη). Η συγχορήγηση της δαρολουταμίδης μαζί με το ευαίσθητο υπόστρωμα της Pgp ετεξιλική δαβιγατράνη δεν αποκάλυψε καμία αύξηση στην έκθεση (AUC και C_{max}) της δαβιγατράνης.

Υποστρώματα του CYP3A4

Η δαρολουταμίδη είναι ήπιος επαγωγέας του CYP3A4.

Δεν αναμένεται κλινικά σχετική αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων σε περίπτωση χορήγησης υποστρωμάτων του CYP. Η δαρολουταμίδη μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με υποστρώματα του CYP (π.χ. βαρφαρίνη, Λθυροξίνη, ομεπραζόλη).

Η χορήγηση δαρολουταμίδης (600 mg δύο φορές ημερησίως για 9 ημέρες) πριν τη συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης του ευαίσθητου υποστρώματος του CYP3A4 μιδαζολάμη (1 mg) μαζί με τροφή, μείωσε τη μέση έκθεση (AUC) και τη C_{max} της μιδαζολάμης κατά 29% και 32%, αντίστοιχα.

Η δαρολουταμίδη δεν ανέστειλε τον μεταβολισμό επιλεγμένων υποστρωμάτων του CYP *in vitro* σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT

Καθώς η θεραπεία αποκλεισμού ανδρογόνων μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT, θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT ή φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν τη δυνατότητα να επάγουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes). Αυτά συμπεριλαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα όπως τα αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα τάξης IA (π.χ., κινιδίνη, δισοπυραμίδη) ή τάξης III (π.χ., αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη), η μεθαδόνη, η μοξιφλοξασίνη και τα αντιψυχωσικά (π.χ., αλοπεριδόλη).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν ενδείκνυται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες που είναι έγκυες, μπορούν να μείνουν έγκυες ή θηλάζουν (βλ. παραγράφους 4.1 και 4.3).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Δεν είναι γνωστό εάν η δαρολουταμίδη ή οι μεταβολίτες της είναι παρόντα στο σπέρμα. Εάν ο ασθενής επιδιέχεται σε σεξουαλική δραστηριότητα με γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να χρησιμοποιείται μια αντισυλληπτική μέθοδος υψηλής αποτελεσματικότητας (< 1% ποσοστό αποτυχίας ανά έτος) κατά τη διάρκεια και για 1 εβδομάδα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με NUBEQA για να αποφευχθεί εγκυμοσύνη.

Κύηση

Με βάση τον μηχανισμό δράσης της, η δαρολουταμίδη μπορεί να προκαλέσει βλάβη του εμβρύου. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μη κλινικές μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η δαρολουταμίδη ή οι μεταβολίτες της είναι παρόντα στο σπέρμα. Εάν ο ασθενής επιδιέχεται σε σεξουαλική δραστηριότητα με έγκυο γυναίκα, θα πρέπει να χρησιμοποιείται προφυλακτικό κατά τη διάρκεια και για 1 εβδομάδα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με NUBEQA. Η έκθεση του εμβρύου σε έναν αναστολέα του υποδοχέα των ανδρογόνων μέσω μεταφοράς με το σπέρμα στην έγκυο γυναίκα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς αυτό θα μπορούσε να επηρεάσει την ανάπτυξη του εμβρύου.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δαρολουταμίδη ή οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση της απέκκρισης της δαρολουταμίδης ή των μεταβολιτών της στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στο παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα στους ανθρώπους σχετικά με την επίδραση της δαρολουταμίδης στη γονιμότητα.

Με βάση μελετών σε ζώα το NUBEQA μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα σε αρσενικά με αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το NUBEQA δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρείται πιο συχνά είναι κόπωση/ασθενικές καταστάσεις (15,8%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται παρατίθενται στον Πίνακα 1 παρακάτω. Είναι ταξινομημένες ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ομαδοποιούνται ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισής τους. Οι ομάδες συχνότητας καθορίζονται με βάση την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στη μελέτη ARAMIS

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (MedDRA)	Πολύ συχνές	Συχνές
Καρδιακές διαταραχές		Ισχαιμική καρδιοπάθεια ^β Καρδιακή ανεπάρκεια ^γ
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Πόνος στα άκρα Μυοσκελετικός πόνος Κατάγματα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση/ασθενικές καταστάσεις ^α	
Παρακλινικές εξετάσεις ^δ	Αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος Χολερυθρίνη αυξημένη Αυξημένη AST	

^α Συμπεριλαμβάνει κόπωση και εξασθένηση, λήθαργο και κακουχία.

^β Συμπεριλαμβάνει αρτηριοσκλήρωση στεφανιαίας αρτηρίας, στεφανιαία νόσο, απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας, στένωση στεφανιαίας αρτηρίας, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, ασταθή στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμία του μυοκαρδίου.

^γ Συμπεριλαμβάνει καρδιακή ανεπάρκεια, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενή καταπληξία.

^δ Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE), έκδοση 4.03.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Κόπωση

Κόπωση/ασθενικές καταστάσεις αναφέρθηκαν στο 15,8% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δαρολουταμίδη και στο 11,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Συμβάντα με χειρότερο βαθμό 3 αναφέρθηκαν στο 0,6% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δαρολουταμίδη και στο 1,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Κόπωση (χωρίς να συμπεριλαμβάνει εξασθένηση, λήθαργο ή κακουχία) παρουσιάστηκε στην πλειονότητα των ασθενών (12,1% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δαρολουταμίδη και 8,7% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο).

Κατάγματα

Κατάγματα παρουσιάστηκαν στο 4,2% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δαρολουταμίδη και στο 3,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Ισχαιμική καρδιοπάθεια και καρδιακή ανεπάρκεια

Ισχαιμική καρδιοπάθεια παρουσιάστηκε στο 3,2% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δαρολουταμίδη και στο 2,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Συμβάντα βαθμού 5 παρουσιάστηκαν στο 0,3% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δαρολουταμίδη και στο 0,2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάστηκε στο 1,9% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δαρολουταμίδη και στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων

Μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων αναφέρθηκε ως ανωμαλία εργαστηριακών εξετάσεων στο 19,6% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δαρολουταμίδη και στο 9,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι το ναδίρ ήταν 256 ημέρες. Οι ανωμαλίες εργαστηριακών εξετάσεων εκδηλώθηκαν κυρίως ως έντασης βαθμού 1 ή 2. Μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων βαθμού 3 και 4 αναφέρθηκε στο 3,5% και στο 0,5% των ασθενών, αντίστοιχα. Μόνο ένας ασθενής διέκοψε μόνιμα τη δαρολουταμίδη λόγω ουδετεροπενίας. Η ουδετεροπενία ήταν είτε παροδική είτε αναστρέψιμη (88% των ασθενών) και δεν συσχετίστηκε με οποιαδήποτε κλινικά σχετικά σημεία ή συμπτώματα.

Αυξημένη χολερυθρίνη

Αυξημένη χολερυθρίνη αναφέρθηκε ως ανωμαλία εργαστηριακών εξετάσεων στο 16,4% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δαρολουταμίδη και στο 6,9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα επεισόδια ήταν κυρίως έντασης βαθμού 1 ή 2, δεν σχετίζονταν με οποιαδήποτε κλινικά σχετικά σημεία ή συμπτώματα και ήταν αναστρέψιμα μετά τη διακοπή της δαρολουταμίδης. Αυξημένη χολερυθρίνη βαθμού 3 αναφέρθηκε στο 0,1% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δαρολουταμίδη και στο 0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στο σκέλος της δαρολουταμίδης ο μέσος χρόνος για την πρώτη εμφάνιση αυξημένης χολερυθρίνης ήταν 153 ημέρες και η μέση διάρκεια του πρώτου επεισοδίου ήταν 182 ημέρες. Η θεραπεία δεν διακόπηκε σε κανέναν ασθενή λόγω αύξησης της χολερυθρίνης.

Αυξημένη AST

Αυξημένη AST αναφέρθηκε ως ανωμαλία εργαστηριακών εξετάσεων στο 22,5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δαρολουταμίδη και στο 13,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα επεισόδια ήταν κυρίως έντασης βαθμού 1 ή 2, δεν σχετίζονταν με οποιαδήποτε κλινικά σχετικά σημεία ή συμπτώματα και ήταν αναστρέψιμα μετά τη διακοπή της δαρολουταμίδης. Αυξημένη AST βαθμού 3 αναφέρθηκε στο 0,5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δαρολουταμίδη και στο 0,2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στο σκέλος της δαρολουταμίδης, ο μέσος χρόνος για την πρώτη εμφάνιση αυξημένης AST ήταν 258 ημέρες και η μέση διάρκεια από του πρώτου επεισοδίου ήταν 118 ημέρες. Η θεραπεία δεν διακόπηκε σε κανέναν ασθενή λόγω αύξησης της AST.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η υψηλότερη δόση δαρολουταμίδης που μελετήθηκε κλινικά ήταν 900 mg δύο φορές ημερησίως, που ισοδυναμεί με συνολική ημερήσια δόση 1.800 mg. Δεν παρατηρήθηκαν δόσοπεριοριστικές τοξικότητες με αυτήν τη δόση.

Λαμβάνοντας υπόψη την κορέσιμη απορρόφηση (βλ. παράγραφο 5.2) και την απουσία στοιχείων για οξεία τοξικότητα, η πρόσληψη υψηλότερης δόσης δαρολουταμίδης από τη συνιστώμενη δεν αναμένεται να οδηγήσει σε τοξικότητα.

Σε περίπτωση πρόσληψης υψηλότερης δόσης από τη συνιστώμενη, η θεραπεία με δαρολουταμίδα μπορεί να συνεχιστεί με την επόμενη δόση σύμφωνα με το πρόγραμμα.

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για τη δαρολουταμίδα και τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας δεν έχουν τεκμηριωθεί.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ενδοκρινική θεραπεία, αντι-ανδρογόνα, κωδικός ATC: L02BB06

Μηχανισμός δράσης

Η δαρολουταμίδα είναι ένας αναστολέας του υποδοχέα των ανδρογόνων (AR) με μια ευέλικτη δομή πολικά υποκατεστημένης πυραζόλης η οποία συνδέεται με υψηλή συγγένεια απευθείας στην περιοχή σύνδεσης με τον συνδέτη υποδοχέα. Ένας κύριος μεταβολίτης κέτο-δαρολουταμίδα παρουσίασε παρόμοια *in vitro* δράση με αυτή της δαρολουταμίδης.

Η δαρολουταμίδα αναστέλλει ανταγωνιστικά τη σύνδεση των ανδρογόνων, την πυρηνική μετατόπιση του AR και τη μεσολαβούμενη από τον AR μεταγραφή. Η θεραπεία με δαρολουταμίδα μειώνει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων στον προστάτη οδηγώντας σε ισχυρή αντικαρκινική δραστηριότητα.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Δεν παρατηρήθηκε καμία παράταση του μέσου διαστήματος QTcF (δηλ. μεγαλύτερη από 10 ms) μετά την από του στόματος χορήγηση 600 mg δαρολουταμίδης δύο φορές ημερησίως σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της δαρολουταμίδης αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πολυκεντρική μελέτη φάσης III (ARAMIS) σε ασθενείς με μη μεταστατικό [όπως αξιολογήθηκε μέσω συμβατικής απεικόνισης αξονικής τομογραφίας (CT), σπινθηρογράφηματος οστών, μαγνητικής τομογραφίας (MRI)] ανθεκτικό στον ενουχισμό καρκίνο του προστάτη με χρόνο διπλασιασμού του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSADT) ≤ 10 μήνες.

Οι ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη δοκιμή εάν είχαν 3 αυξανόμενα επίπεδα ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) μετά το ναδίρ λαμβανόμενα με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 1 εβδομάδας κατά τη διάρκεια της θεραπείας αποκλεισμού ανδρογόνων, $PSA \geq 2$ ng/ml κατά τη διαλογή και επίπεδο ενουχισμού της τεστοστερόνης ορού $< 1,7$ nmol/l.

Σε ασθενείς με ιατρικό ιστορικό επιληπτικών κρίσεων επιτράπηκε η ένταξη στη μελέτη. Εντάχθηκαν 12 ασθενείς (0,21%) με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων στο σκέλος δαρολουταμίδης.

Ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση ή πρόσφατο (κατά τους τελευταίους 6 μήνες) εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, σοβαρή/ασταθής στηθάγχη, αορτοστεφανιαία/περιφερική αρτηριακή παράκαμψη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III ή IV κατά New York Heart Association (NYHA) αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς AR δεύτερης γενιάς, όπως ενζαλουταμίδα, απαλουταμίδα και δαρολουταμίδα, ή αναστολείς του ενζύμου CYP17, όπως οξική αμπιρατερόνη, καθώς και ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν συστηματικά κορτικοστεροειδή με δόση μεγαλύτερη από το ισοδύναμο 10 mg πρεδνιζόνης/ημέρα εντός 28 ημερών πριν την τυχαιοποίηση αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Συνολικά, 1.509 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν είτε 600 mg δαρολουταμίδης από του στόματος δύο φορές ημερησίως (n=955) είτε αντίστοιχο εικονικό φάρμακο (n=554).

Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν ένα ανάλογο της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH) ταυτόχρονα ή είχαν υποβληθεί σε αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή. Σε ασθενείς με παρουσία πυελικών λεμφαδένων < 2 cm στον βραχύ άξονα κάτω από τον αορτικό διχασμό επιτράπηκε η ένταξη στη μελέτη. Η απουσία ή παρουσία μετάστασης αξιολογήθηκε μέσω ανεξάρτητης κεντρικής ακτινολογικής ανασκόπησης. Σε αυτές τις αναλύσεις συμπεριλήφθηκαν 89 ασθενείς οι οποίοι αναγνωρίστηκαν αναδρομικά με μεταστάσεις κατά την έναρξη. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση τον PSADT (≤ 6 μήνες ή > 6 μήνες) και τη χρήση θεραπείας στόχευσης οστεοκλαστών κατά την ένταξη στη μελέτη (ναι ή όχι).

Τα ακόλουθα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου των ασθενών ήταν ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 74 έτη (εύρος 48-95) και 9% των ασθενών ήταν ηλικίας 85 ετών και άνω. Η φυλετική κατανομή ήταν 79% Λευκοί, 13% Ασιάτες και 3% Μαύροι. Η πλειονότητα των ασθενών είχαν βαθμολογία Gleason 7 ή υψηλότερη κατά τη διάγνωση (73%). Ο διάμεσος PSADT ήταν 4,5 μήνες. Εννέα τοις εκατό (9%) των ασθενών είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη ορχεκτομή, 25% των ασθενών είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη προστατεκτομή και 50% των ασθενών είχαν υποβληθεί σε τουλάχιστον μία προηγούμενη ακτινοθεραπεία. Εβδομήντα έξι τοις εκατό (76%) των ασθενών είχαν λάβει περισσότερες από μία προηγούμενη αντιορμονική θεραπεία. Οι ασθενείς είχαν βαθμολογία Λειτουργικής Κατάστασης κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) 0 (69%) ή 1 (31%) κατά την ένταξη στη μελέτη.

Η θεραπεία με δαρολουταμίδα συνεχίστηκε μέχρι την ακτινολογική εξέλιξη της νόσου όπως αξιολογήθηκε μέσω συμβατικής απεικόνισης [αξονική τομογραφία (CT), σπινθηρογράφημα οστών, μαγνητική τομογραφία (MRI)] από τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική ανασκόπηση, μη αποδεκτή τοξικότητα ή απόσυρση από τη μελέτη.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς μετάσταση (MFS). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η συνολική επιβίωση (OS), ο χρόνος έως την εξέλιξη του πόνου, ο χρόνος έως την έναρξη της πρώτης κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας για καρκίνο του προστάτη και ο χρόνος έως τα πρώτα συμπτωματικά σκελετικά συμβάματα (οριζόμενα ως η παρουσία οποιουδήποτε από τα ακόλουθα: ακτινοθεραπεία με εξωτερική δέσμη ακτινοβολίας για την ανακούφιση σκελετικών συμπτωμάτων, νέο συμπτωματικό παθολογικό οστικό κάταγμα, συμπίεση του νωτιαίου μυελού ή σχετιζόμενη με τον όγκο ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση).

Η θεραπεία με δαρολουταμίδη οδήγησε σε βελτίωση στην MFS σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλ. Πίνακα 2 και Εικόνα 1).

Τα αποτελέσματα για MFS ήταν συνεπή σε όλες τις υποομάδες ασθενών ανεξαρτήτως PSADT, προηγούμενης χρήσης παραγόντων στόχευσης οστών ή τοπικοπεριοχικής νόσου. Επιπρόσθετες υποομάδες με συνεπή αποτελέσματα MFS συμπεριλάμβαναν PSA κατά την έναρξη, βαθμολογία Gleason κατά τη διάγνωση, ηλικία, γεωγραφική περιοχή, ECOG PS κατά την έναρξη, φυλή και αριθμό προηγούμενων ορμονικών θεραπειών.

Μετά την αρχική ανάλυση MFS, μόλις έγινε άρση της τυφλοποίησης στη μελέτη, στους ασθενείς που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο δόθηκε η δυνατότητα πρόσβασης σε θεραπεία ανοιχτής επισήμανσης με δαρολουταμίδη (διασταυρούμενη επιλογή). Ανάμεσα στους 554 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο, οι 170 (31%) μετέβησαν σε θεραπεία με δαρολουταμίδη. Η ανάλυση OS δεν προσαρμόστηκε στις συγκριτικές επιδράσεις της μετάβασης.

Την περίοδο της τελικής ανάλυσης η θεραπεία με δαρολουταμίδη οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη συνολική επιβίωση (συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο) (η διάμεση τιμή δεν είχε επιτευχθεί σε κανένα από τα δύο σκέλη βλ. Πίνακα 2 και Εικόνα 2).

Επίσης η θεραπεία με δαρολουταμίδη οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές καθυστερήσεις στον χρόνο έως την εξέλιξη του πόνου, στον χρόνο έως την έναρξη της πρώτης κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας και στον χρόνο έως το πρώτο συμπτωματικό σκελετικό σύμβαμα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλ. Πίνακα 2).

Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στο πλήρες σύνολο ανάλυσης.

Πίνακας 2: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη ARAMIS

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Αριθμός συμβαμάτων (%)		Διάμεση τιμή (95% CI)		Αναλογία κινδύνου ^β (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]) Τιμή p (αμφίπλευρο)
	Δαρολουταμίδη (n=955)	Εικονικό φάρμακο ^α (n=554)	Δαρολουταμίδη (n=955)	Εικονικό φάρμακο ^α (n=554)	
Επιβίωση χωρίς μετάσταση ^γ	221 (23,1%)	216 (39,0%)	40,4 μήνες (34,3, ΔΕ)	18,4 μήνες (15,5, 22,3)	0,413 (0,341, 0,500) < 0,000001
Συνολική επιβίωση	148 (15,5%)	106 (19,1%)	ΔΕ (56,1, ΔΕ)	ΔΕ (46,9, ΔΕ)	0,685 (0,533, 0,881) 0,003048
Χρόνος έως την εξέλιξη του πόνου ^{γ,δ}	251 (26,3%)	178 (32,1%)	40,3 μήνες (33,2, 41,2)	25,4 μήνες (19,1, 29,6)	0,647 (0,533, 0,785) 0,000008
Χρόνος έως την έναρξη της πρώτης κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας	127 (13,3%)	98 (17,7%)	ΔΕ (ΔΕ, ΔΕ)	ΔΕ (ΔΕ, ΔΕ)	0,579 (0,444, 0,755) < 0,000044
Χρόνος έως το πρώτο συμπτωματικό σκελετικό σύμβαμα	29 (3,0%)	28 (5,1%)	ΔΕ (ΔΕ, ΔΕ)	ΔΕ (ΔΕ, ΔΕ)	0,484 (0,287, 0,815) 0,005294

^α συμπεριλαμβανομένων 170 ασθενών που μετέβησαν σε ανοιχτής επισήμανσης θεραπεία με δαρολουταμίδη

^β Αναλογία κινδύνου < 1 υπέρ της δαρολουταμίδης

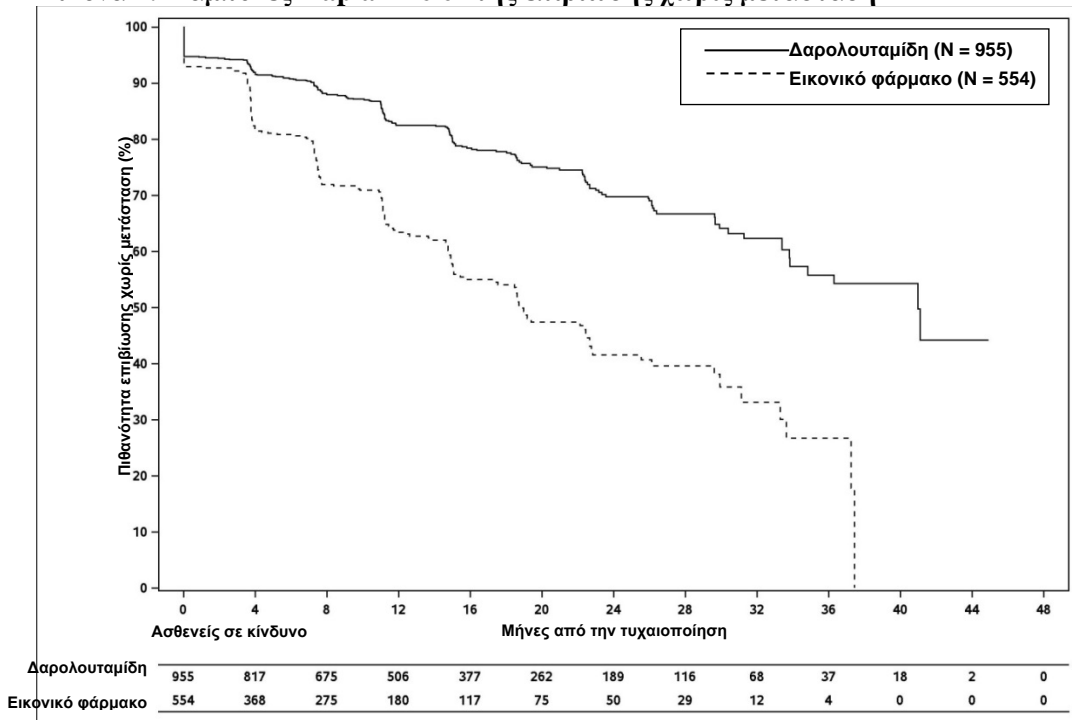
^γ για το MFS και το χρόνο έως την εξέλιξη πόνου, η ανάλυση πραγματοποιήθηκε στο χρόνο της αρχικής περάτωσης και θεωρείται ως τελική ανάλυση

^δ Αναφερόμενη από τους ασθενείς έκβαση όπως αξιολογήθηκε από το ερωτηματολόγιο Συνοπτικής Κλίμακας Μέτρησης Πόνου (Brief Pain Inventory Short Form)

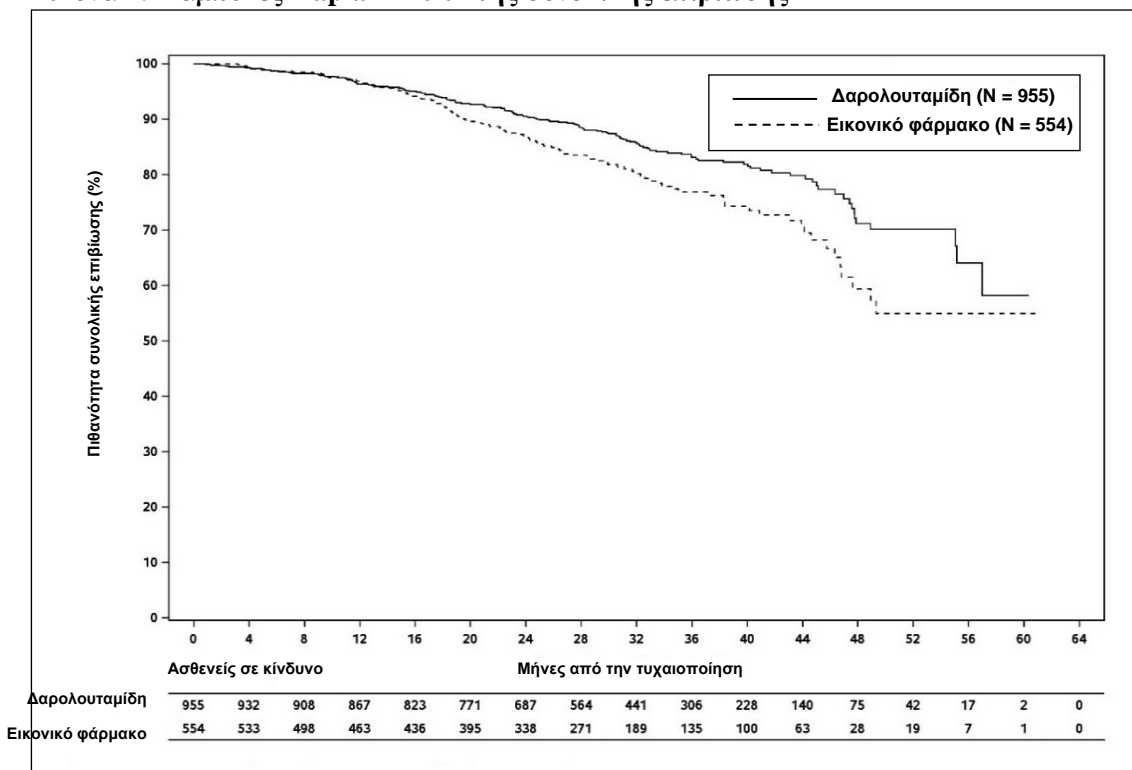
ΔΕ: Δεν επετεύχθη

Η θεραπεία με δαρολουταμίδη οδήγησε σε μεγαλύτερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS, διάμεση τιμή 36,8 έναντι 14,8 μηνών, HR=0,380, ονομαστικό p< 0,000001) και χρόνο έως την εξέλιξη PSA (διάμεση τιμή 29,5 έναντι 7,2 μηνών, HR=0,164, ονομαστικό p< 0,000001). Συνεπής επίδραση παρατηρήθηκε σε όλες τις μετρήσεις επιβίωσης (MFS, OS και PFS).

Εικόνα 1: Καμπύλες KaplanMeier της επιβίωσης χωρίς μετάσταση



Εικόνα 2: Καμπύλες Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης



Οι ασθενείς που έλαβαν δαρολουταμίδη στη μελέτη ARAMIS (διπλή-τυφλή περίοδος) κατέδειξαν σημαντικά υψηλότερο επιβεβαιωμένο ποσοστό ανταπόκρισης του PSA (οριζόμενο ως $\geq 50\%$ μείωση από την έναρξη), σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, 84,0% έναντι 7,9% (διαφορά = 76,1%, $p < 0,000001$) (ονομαστική τιμή σημαντικότητας - nominal p-value -, μόνο για ενημέρωση).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη δαρολουταμίδα σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στα κακοήθη νεοπλάσματα του προστάτη (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γενική εισαγωγή

Η δαρολουταμίδα αποτελείται από δύο διαστερομερή [(*S,R*)δαρολουταμίδα και (*S,S*)δαρολουταμίδα] τα οποία αλληλομετατρέπονται μέσω του κύριου κυκλοφορούντα μεταβολίτη που ονομάζεται κετοδαρολουταμίδα. *In vitro*, και οι τρεις ουσίες εμφανίζουν παρόμοια φαρμακολογική δράση. Η δαρολουταμίδα είναι ελάχιστα διαλυτή σε υδατικούς διαλύτες σε ένα μεγάλο εύρος τιμών pH και είναι γενικά περισσότερο διαλυτή σε οργανικούς διαλύτες.

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση 600 mg (2 δισκία των 300 mg), οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος της δαρολουταμίδης 4,79 mg/l (συντελεστής μεταβολής: 30,9%) επιτυγχάνονται συνήθως περίπου 4 ώρες μετά τη χορήγηση. Η αναλογία των δύο διαστερομερών, (*S,R*)δαρολουταμίδα προς (*S,S*)δαρολουταμίδα, άλλαξε από αναλογία 1:1 στο δισκίο σε αναλογία περίπου 1:9 στο πλάσμα με βάση τα δεδομένα AUC₀₋₁₂ σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Μετά την από του στόματος χορήγηση μαζί με τροφή, η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 25 ημέρες επαναλαμβανόμενης χορήγησης δύο φορές ημερησίως.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα σε σύγκριση με μια ενδοφλέβια ένεση είναι περίπου 30% μετά την από του στόματος χορήγηση ενός δισκίου NUBEQA που περιέχει 300 mg δαρολουταμίδης υπό συνθήκες νηστείας. Η βιοδιαθεσιμότητα της δαρολουταμίδης ενισχύθηκε κατά 2,0 έως 2,5 φορές όταν χορηγήθηκε με τροφή. Μια παρόμοια αύξηση της έκθεσης παρατηρήθηκε για τον κύριο μεταβολίτη κετοδαρολουταμίδα.

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής της δαρολουταμίδης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι 119 l, το οποίο υποδεικνύει ότι η δαρολουταμίδα κατανέμεται ευρέως σε ολόκληρο τον οργανισμό τόσο σε χώρους ενδοκυττάριου όσο και εξωκυττάριου υγρού.

Η δαρολουταμίδα συνδέεται μετρίως (92%) με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος χωρίς οποιαδήποτε διαφορά μεταξύ των δύο διαστερομερών. Ο κύριος μεταβολίτης της δαρολουταμίδης, κετοδαρολουταμίδα, συνδέεται σε υψηλό βαθμό (99,8%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Η διέλευση της δαρολουταμίδης από τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Ωστόσο, η έκθεση του εγκεφάλου στη δαρολουταμίδα από την άποψη της AUC₀₋₂₄ είναι πολύ χαμηλή, με 4,5% της έκθεσης πλάσματος μετά από μια εφάπαξ δόση σε αρουραίους και 1,93,9% μετά από επαναλαμβανόμενη δόση σε ποντικούς. Αυτό υποδεικνύει χαμηλή διέλευση της δαρολουταμίδης από τον άθικτο αιματο-εγκεφαλικό φραγμό σε αρουραίους και ποντικούς και χαμηλή πιθανότητα διέλευσης της δαρολουταμίδης από τον άθικτο αιματο-εγκεφαλικό φραγμό στον άνθρωπο σε κλινικά σχετικό βαθμό.

Βιομετασχηματισμός

Τα διαστερομερή (*S,R*)δαρολουταμίδα και (*S,S*)δαρολουταμίδα μπορούν να αλληλομετατρέπονται μέσω του μεταβολίτη κετοδαρολουταμίδα με προτίμηση για την (*S,S*)δαρολουταμίδα.

Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος χορήγηση 300 mg ¹⁴Cδαρολουταμίδης χορηγούμενης ως πόσιμο διάλυμα, η κετοδαρολουταμίδα είναι ο μόνος κύριος μεταβολίτης με περίπου 2 φορές υψηλότερη συνολική έκθεση στο πλάσμα σε σύγκριση με τη δαρολουταμίδα. Η δαρολουταμίδα και η κετοδαρολουταμίδα αντιπροσώπευαν μαζί το 87,4% της ραδιενέργειας ¹⁴C στο πλάσμα, το οποίο υποδεικνύει ότι όλοι οι άλλοι μεταβολίτες είναι ήσσονος σημασίας.

Η δαρολουταμίδη μεταβολίζεται ως επί το πλείστον μέσω οξειδωτικού μεταβολισμού μεσολαβούμενου κυρίως από το CYP3A4, καθώς και μέσω άμεσης γλυκουρονιδίωσης μεσολαβούμενης προτιμησιακά από το UGT1A9 και το UGT1A1. Επιπλέον, καταδείχθηκε ότι κυρίως οι ισομορφές AKR1C καταλύουν την αναγωγή της κετοδαρολουταμίδης στα διαστερομερή της ουσίας.

Αποβολή

Η αποτελεσματική ημίσεια ζωή της δαρολουταμίδης και της κετοδαρολουταμίδης στο πλάσμα των ασθενών είναι περίπου 20 ώρες. Από τα δύο διαστερομερή που αποτελούν τη δαρολουταμίδη, η (S,R)δαρολουταμίδη έχει μικρότερη αποτελεσματική ημίσεια ζωή 9 ωρών σε σύγκριση με την (S,S)δαρολουταμίδη με αποτελεσματική ημίσεια ζωή 22 ωρών. Η κάθαρση της δαρολουταμίδης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ήταν 116 ml/min (CV: 39,7%). Συνολικά 63,4% του σχετικού με την ουσία υλικού απεκκρίνεται στα ούρα (περίπου 7% αμετάβλητο), ενώ 32,4% απεκκρίνεται στα κόπρανα. Πάνω από 95% της δόσης ανακτήθηκε εντός 7 ημερών μετά τη χορήγηση.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Στο εύρος δόσεων 100 έως 700 mg (μετά από εφάπαξ δόση και σε σταθεροποιημένη κατάσταση), η έκθεση στα δύο διαστερομερή και στον κύριο μεταβολίτη κετοδαρολουταμίδη αυξάνεται γραμμικά με τρόπο σχεδόν σχετικό με τη δόση. Με βάση την κορεσμένη απορρόφηση, δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση της έκθεσης στη δαρολουταμίδη στα 900 mg δύο φορές ημερησίως.

Ειδικό πληθυσμίο

Ηλικιωμένοι

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της δαρολουταμίδης (65-95 έτη).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια κλινική φαρμακοκινητική μελέτη, η AUC και η C_{max} για τη δαρολουταμίδη ήταν κατά 2,5 και 1,6 φορές υψηλότερες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR] 15 έως 29 ml/min/1,73 m²) σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού υποδεικνύει κατά 1,1, 1,3 και περίπου 1,5 φορές υψηλότερη έκθεση (AUC) της δαρολουταμίδης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 15 έως 89 ml/min/1,73 m²) σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Η φαρμακοκινητική της δαρολουταμίδης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοδιαπίδυση (αιμοκαθάρση) (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μια κλινική φαρμακοκινητική μελέτη, η C_{max} και η AUC για τη δαρολουταμίδη ήταν κατά 1,5 και 1,9 φορές υψηλότερες σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (ChildPugh B) σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (ChildPugh C).

Εθνικές διαφορές

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της δαρολουταμίδης με βάση την εθνικότητα (Λευκοί, Ιάπωνες, μη Ιάπωνες Ασιάτες, Μαύροι ή Αφροαμερικανοί). Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού έδειξε 1,4 φορές αύξηση στην έκθεση (AUC) σε ιάπωνες ασθενείς σε σύγκριση με ασθενείς από όλες τις άλλες περιοχές.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Συστηματική τοξικότητα

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και σκύλους, τα κύρια ευρήματα ήταν μεταβολές στα αναπαραγωγικά όργανα των αρσενικών (μειώσεις στο βάρος των οργάνων με ατροφία του προστάτη και των επιδιδυμίδων). Αυτές οι επιδράσεις εμφανίστηκαν σε συστηματικές εκθέσεις εντός ή κάτω του εύρους της αναμενόμενης έκθεσης για τον άνθρωπο (με βάση τη σύγκριση AUC). Επιπρόσθετες μεταβολές στους αναπαραγωγικούς ιστούς περιλάμβαναν ελάχιστη αύξηση της κενοτοπίωσης της υπόφυσης, ατροφία και εκκριτική μείωση των σπερματοδόχων κύστεων και των μαστικών αδένων στους αρουραίους, καθώς και υποσπερμία των όρχεων, διαστολή και εκφύλιση των σπερματικών σωληναρίων σε σκύλους. Οι μεταβολές στα αναπαραγωγικά όργανα των αρσενικών και στα δύο είδη ήταν σε συμφωνία με τη φαρμακολογική δράση της δαρολουταμίδης και αναστρέψιμες ή σε μερική αποδρομή μετά από μια περίοδο ανάκαμψης 4 έως 8 εβδομάδων.

Εμβρυοτοξικότητα/τερατογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες τοξικότητας στην ανάπτυξη.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα. Ωστόσο, η αρσενική γονιμότητα είναι πιθανό να επηρεαστεί με βάση τα ευρήματα σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και σκύλους, οι οποίες είναι σε συμφωνία με τη φαρμακολογική δράση της δαρολουταμίδης.

Γονοτοξικότητα και καρκινογένεση

Η δαρολουταμίδα δεν προκάλεσε μεταλλάξεις στη δοκιμασία μικροβιακής μεταλλαξιγένεσης (Ames). Σε υψηλές συγκεντρώσεις, η δαρολουταμίδα προκάλεσε δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες *in vitro* σε καλλιεργημένα ανθρώπινα λεμφοκύτταρα. Ωστόσο, στη συνδυασμένη *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων μυελού των οστών και δοκιμασία Comet στο ήπαρ και στο δωδεκαδάκτυλο αρουραίων, δεν παρατηρήθηκε γονοτοξικότητα σε επίπεδα έκθεσης που υπερβαίνουν τη μέγιστη έκθεση για τον άνθρωπο. Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση του δυναμικού καρκινογένεσης της δαρολουταμίδης.

Φαρμακολογική ασφάλεια

In vitro, η δαρολουταμίδα ανέστειλε σε μικρό βαθμό το ρεύμα καλίου hERG και τον διάυλο ασβεστίου τύπου L. *In vivo* σε σκύλους υπό αναισθησία, η δαρολουταμίδα μείωσε ελαφρά τη διάρκεια του διαστήματος QT, αλλά αυτή η επίδραση δεν παρατηρήθηκε σε σκύλους σε εγρήγορση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Όξινο φωσφορικό ασβέστιο (E 341)

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

Λακτόζη μονοϋδρική

Μαγνήσιο στεατικό (E 470b)

Ποβιδόνη (E 1201)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο
Υπρομελλόζη
Μονοϋδρική λακτόζη
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E 1521)

Τιτανίου διοξείδιο (E 171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από PVC/φύλλο αλουμινίου που περιέχουν 16 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
Κάθε συσκευασία περιέχει 96 ή 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1432/001 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/20/1432/002 96 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Φινλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των (PSURs) για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

NUBEQA 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δαρολουταμίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg δαρολουταμίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

96 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1432/001 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/20/1432/002 96 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

NUBEQA 300 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

NUBEQA 300 mg δισκία
δαρολουταμίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer (λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

NUBEQA 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δαρολουταμίδη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το NUBEQA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το NUBEQA
3. Πώς να πάρετε το NUBEQA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το NUBEQA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το NUBEQA και ποια είναι η χρήση του

Το NUBEQA περιέχει τη δραστική ουσία δαρολουταμίδη. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία **ενήλικων ανδρών με καρκίνο του προστάτη** ο οποίος δεν έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος και δεν ανταποκρίνεται πλέον σε φαρμακευτική ή χειρουργική θεραπεία που μειώνει την τεστοστερόνη (επίσης ονομάζεται ανθεκτικός στον ευνουχισμό καρκίνος του προστάτη).

Πώς δρα το NUBEQA

Το NUBEQA αναστέλλει τη δράση των ανδρικών ορμονών του φύλου που ονομάζονται ανδρογόνα, όπως η τεστοστερόνη. Μέσω της αναστολής αυτών των ορμονών, η δαρολουταμίδη σταματά την ανάπτυξη και τη διαίρεση των καρκινικών κυττάρων στον προστάτη.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το NUBEQA

Μην πάρετε το NUBEQA σε περίπτωση

- αλλεργίας στη δαρολουταμίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- που είστε γυναίκα η οποία είναι ή θα μπορούσε να μείνει έγκυος.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το NUBEQA εάν

- έχετε προβλήματα με τους νεφρούς σας
- έχετε προβλήματα με το ήπαρ σας
- έχετε οποιεσδήποτε καρδιακές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού, ή εάν χρησιμοποιείτε φάρμακα για αυτές τις παθήσεις
- έχετε υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση για την αντιμετώπιση αγγειακών παθήσεων.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Ο καρκίνος του προστάτη δεν εμφανίζεται σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και NUBEQA

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη δράση του NUBEQA, ή το NUBEQA μπορεί να επηρεάσει τη δράση αυτών των φαρμάκων για τη θεραπεία:

- βακτηριακών λοιμώξεων, όπως **ριφαμπικίνη**
- επιληψίας, όπως **καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη**
- συμπτωμάτων ελαφρώς χαμηλής διάθεσης και ήπιου άγχους: **υπερικό (βαλσαμόχορτο - St. John's wort)** (ένα φυτικό φάρμακο)
- υψηλής χοληστερόλης, όπως **ροσουβαστατίνη, φλουβαστατίνη, ατορβαστατίνη, πιταβαστατίνη**
- σοβαρής φλεγμονής των αρθρώσεων, σοβαρών περιπτώσεων της δερματικής νόσου ψωρίασης και καρκίνων: **μεθοτρεξάτη**
- φλεγμονώδους νόσου των εντέρων: **σουλφασαλαζίνη**

Ο γιατρός σας μπορεί επομένως να αλλάξει τη δόση των φαρμάκων που παίρνετε.

Κόπηση, θηλασμός και γονιμότητα

Το NUBEQA δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες.

Το φάρμακο αυτό θα μπορούσε ενδεχομένως να έχει επίδραση στην ανδρική γονιμότητα.

Ακολουθήστε αυτές τις οδηγίες κατά τη διάρκεια και για 1 εβδομάδα μετά τη διακοπή:

- χρησιμοποιείτε μια μέθοδο αντισύλληψης υψηλής αποτελεσματικότητας για να αποφύγετε την εγκυμοσύνη, εάν έχετε σεξουαλική επαφή με γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος.
- χρησιμοποιείτε προφυλακτικό για την προστασία του αγέννητου μωρού, εάν έχετε σεξουαλική επαφή με έγκυο γυναίκα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητα σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων.

Το NUBEQA περιέχει λακτόζη

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το NUBEQA

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι

2 δισκία 2 φορές ημερησίως

Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας σε 1 δισκίο 2 φορές ημερησίως, εάν έχετε προβλήματα με το ήπαρ ή τους νεφρούς σας.

Μέθοδος χρήσης

Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα, να τα παίρνετε μαζί με τροφή και ένα ποτήρι νερό.

Ο γιατρός σας ενδέχεται επίσης να συνταγογραφήσει και άλλα φάρμακα ενόσω παίρνετε το NUBEQA.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση NUBEQA από την κανονική

Συνεχίστε τη θεραπεία με την επόμενη δόση σύμφωνα με το πρόγραμμα.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το NUBEQA

Πάρτε τη δόση που παραλείφθηκε αμέσως μόλις το θυμηθείτε πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε 1 ή περισσότερα δισκία που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το NUBEQA

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ανεπιθύμητες ενέργειες του NUBEQA με τις ακόλουθες συχνότητες:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- κόπωση

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- απόφραξη των αρτηριών στην καρδιά
- καρδιακή ανεπάρκεια
- εξάνθημα
- πόνος στα χέρια και στα πόδια
- πόνος στους μύες και στα οστά
- οστικά κατάγματα

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν στις εξετάσεις αίματος:

- μειωμένος αριθμός ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται ουδετερόφιλα
- αυξημένα επίπεδα ουσιών που παράγονται από το ήπαρ στο αίμα: χολερυθρίνη, ασπαρτική τρανσαμινάση

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το NUBEQA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και σε κάθε κυψέλη μετά την ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το NUBEQA

Η δραστική ουσία είναι η δαρολουταμίδη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg δαρολουταμίδης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

- όξινο φωσφορικό ασβέστιο (E 341)
- καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
- υπρομελλόζη
- μονοϋδρική λακτόζη
- πολυαιθυλενογλυκόλη (E 1521)
- στεατικό μαγνήσιο (E 470b)
- ποβιδόνη (E 1201)
- διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

Βλ. «Το NUBEQA περιέχει λακτόζη» στην παράγραφο 2 για περισσότερες πληροφορίες.

Εμφάνιση του NUBEQA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκίο) είναι λευκά έως υπόλευκα, ωοειδή με μήκος 16 mm και πλάτος 8 mm. Είναι επισημασμένα με την ένδειξη «300» στη μία πλευρά και «BAYER» στην άλλη πλευρά.

Κάθε κουτί περιέχει:

- 96 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία που αποτελούνται από 6 κυψέλες ή
- 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία που αποτελούνται από 7 κυψέλες

Η κάθε κυψέλη περιέχει 16 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

Παρασκευαστής

Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Φινλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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-(0)297-28 06 66

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.