

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NUBEQA 300 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje darolutamidum 300 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 186 mg monohydrátu laktózy (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Bílé až téměř bílé oválné tablety o délce 16 mm a šířce 8 mm, s označením „300“ na jedné straně a „BAYER“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek NUBEQA je indikován k léčbě dospělých mužů

- s nemetastazujícím kastracně rezistentním karcinomem prostaty (non-metastatic castration resistant prostate cancer, nmCRPC), u kterých je vysoké riziko rozvoje metastatického onemocnění (viz bod 5.1).
- s metastazujícím hormonálně senzitivním karcinomem prostaty (metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) v kombinaci s docetaxelem a androgen deprivací (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit a dohlížet na ni odborný lékař se zkušenostmi s léčbou karcinomu prostaty.

Dávkování

Doporučená dávka je 600 mg darolutamidu (dvě 300mg tablety) užívaných dvakrát denně, což odpovídá celkové denní dávce 1 200 mg (viz bod 5.2).

Léčba darolutamidem má pokračovat až do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

U pacientů, kteří nebyli chirurgicky kastrováni, je třeba během léčby pokračovat ve farmakologické

kastraci pomocí analoga hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH).

Metastazující hormonálně senzitivní karcinom prostaty (mHSPC)

Pacienti s mHSPC mají léčbu darolutamidem zahájit v kombinaci s docetaxelem (viz bod 5.1). První ze 6 cyklů docetaxelu má být podán do 6 týdnů po zahájení léčby darolutamidem. Mají být dodržována doporučení uvedená v informacích o přípravku pro docetaxel. Léčba darolutamidem má pokračovat až do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity, i když dojde k odložení, přerušení nebo ukončení cyklu docetaxelu.

Vynechání dávky

Pokud pacient vynechá dávku, má ji užít co nejdříve před následující plánovanou dávkou, jakmile si vzpomene. Pacient nemá užít dvě dávky současně, aby nahradil vynechanou dávku.

Úprava dávky

Pokud se u pacienta vyvine toxicita ≥ 3 . stupně nebo netolerovatelná nežádoucí reakce související s darolutamidem (viz body 4.4 a 4.8), je třeba přípravek vysadit nebo snížit dávkování na 300 mg dvakrát denně, dokud se příznaky nezmírní. V léčbě je pak možné pokračovat v dávce 600 mg dvakrát denně.

Snížení dávky na méně než 300 mg dvakrát denně se nedoporučuje, protože účinnost nebyla stanovena.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není úprava dávky nutná (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²), kteří nepodstupují dialýzu, je doporučená zahajovací dávka 300 mg dvakrát denně (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není úprava dávky nutná.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater jsou údaje o farmakokinetice darolutamidu omezené.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyl darolutamid studován.

U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh B a C) je doporučená zahajovací dávka 300 mg dvakrát denně (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Použití darolutamidu u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Přípravek NUBEQA je určen k perorálnímu podání.

Tablety se mají užívat vcelku s jídlem (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Ženy, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou dostupné údaje omezené. Protože u těchto pacientů by mohla být expozice zvýšená, je třeba takové pacienty pečlivě sledovat z hlediska nežádoucích účinků (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater jsou dostupné údaje omezené a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyl darolutamid studován.

Protože u těchto pacientů by mohla být expozice zvýšená, je třeba takové pacienty pečlivě sledovat z hlediska nežádoucích účinků (viz body 4.2 a 5.2).

Nedávné kardiovaskulární onemocnění

Pacienti s klinicky významným kardiovaskulárním onemocněním v průběhu posledních 6 měsíců, včetně cévní mozkové příhody, infarktu myokardu, těžké/nestabilní anginy pectoris, bypassu koronární/periferní arterie a symptomatického kongestivního srdečního selhání, byli z klinických studií vyloučeni. Proto nebyla bezpečnost darolutamidu u těchto pacientů stanovena.

Jestliže lékař předepíše přípravek NUBEQA, je třeba pacienty s klinicky významným kardiovaskulárním onemocněním léčit podle stanovených postupů.

Hepatotoxicita

V případě abnormalit jaterních testů, naznačujících idiosynkratické léky navozené poškození jater, trvale ukončete léčbu darolutamidem (viz bod 4.8).

Souběžné použití s jinými léčivými přípravky

Použití silných induktorů CYP3A4 a P-gp během léčby darolutamidem může snížit plazmatickou koncentraci darolutamidu a nedoporučuje se, pokud je k dispozici léčebná alternativa. Je třeba zvážit výběr alternativního souběžně podávaného léčivého přípravku s nižším potenciálem indukce CYP3A4 či P-gp (viz bod 4.5).

Pacienty je třeba sledovat z hlediska nežádoucích účinků substrátů BCRP, OATP1B1 a OATP1B3, protože souběžné podávání s darolutamidem může zvýšit plazmatickou koncentraci těchto substrátů. Souběžnému podávání rosuvastatinu je třeba se vyhnout, pokud je k dispozici léčebná alternativa (viz bod 4.5).

Androgenní deprivace může prodloužit QT interval

U pacientů, kteří mají v anamnéze rizikové faktory prodloužení QT intervalu, a u pacientů souběžně léčených přípravky, které mohou QT interval prodloužit (viz bod 4.5), mají lékaři před zahájením léčby přípravkem NUBEQA vyhodnotit poměr přínosů a rizik, včetně možnosti vzniku torsade de pointes.

Informace o pomocných látkách

Přípravek NUBEQA obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na darolutamid

Induktory CYP3A4 a P-gp

Darolutamid je substrátem CYP3A4 a P-glykoproteinu (P-gp).

Používání silných a středně silných induktorů CYP3A4 a P-gp (např. karbamazepinu, fenobarbitalu, třezalky tečkované, fenytoinu a rifampicinu) během léčby darolutamidem se nedoporučuje, pokud je k dispozici jiná léčebná alternativa. V takové situaci je třeba zvážit volbu jiného léčivého přípravku s nulovým nebo slabým potenciálem indukce CYP3A4 nebo P-gp.

Opakované podávání rifampicinu (600 mg), silného induktoru CYP3A4 a P-gp, s jednou dávkou darolutamidu (600 mg) současně s jídlem vedlo k 72% snížení hodnoty průměrné expozice darolutamidu (AUC_{0-72}) a 52% snížení hodnoty C_{max} darolutamidu.

Inhibitory CYP3A4, P-gp a BCRP

Darolutamid je substrátem CYP3A4, P-gp a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP).

Při podávání inhibitorů CYP3A4, P-gp nebo BCRP se nepředpokládají žádné klinicky relevantní lékové interakce. Darolutamid lze podávat souběžně s inhibitory CYP3A4, P-gp či BCRP. Souběžné podávání darolutamidu s kombinovanými P-gp a silnými CYP3A4 zvyšuje expozici darolutamidu, což může zvyšovat riziko nežádoucích účinků darolutamidu. Doporučuje se častěji sledovat u pacientů výskyt nežádoucích účinků a podle potřeby upravovat dávku darolutamidu.

Podávání itraconazolu (200 mg dvakrát denně v den 1 a jednou denně po dobu následujících 7 dní), silného inhibitoru CYP3A4, P-gp a BCRP, s jednou dávkou darolutamidu (600 mg v den 5 současně s jídlem) vedlo k 1,7násobnému zvýšení hodnoty průměrné expozice darolutamidu (AUC_{0-72}) a 1,4násobnému zvýšení hodnoty C_{max} darolutamidu.

Inhibitory UGT1A9

Darolutamid je substrátem UGT1A9.

V případě podávání inhibitoru UGT1A9 se neočekávají klinicky významné lékové (drug-drug) interakce. Darolutamid může být podáván současně s UGT1A9 inhibitory.

Populační farmakokinetická analýza ukázala, že současné podávání inhibitorů UGT1A9 s darolutamidem vedlo k 1,2násobnému zvýšení expozice (AUC_{0-72}) darolutamidu.

Docetaxel

Podávání darolutamidu v kombinaci s docetaxelem nevedlo k žádným klinicky významným změnám ve farmakokinetice darolutamidu u pacientů s mHSPC (viz bod 5.1).

Účinek darolutamidu na jiné léčivé přípravky

Substráty BCRP, OATP1B1 a OATP1B3

Darolutamid je inhibitorem proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP) a polypeptidů transportujících organické anionty (OATP) 1B1 a 1B3.

Souběžnému podávání rosuvastatinu je třeba se vyhnout, pokud je k dispozici léčebná alternativa. Je třeba zvážit výběr alternativního souběžně podávaného léčivého přípravku s nižším potenciálem inhibice BCRP, OATP1B1 a OATP1B3.

Podávání darolutamidu (600 mg dvakrát denně po dobu 5 dní) před souběžným podáním jedné dávky rosuvastatinu (5 mg) současně s jídlem vedlo k přibližně 5násobnému zvýšení průměrné hodnoty expozice (AUC) a C_{max} rosuvastatinu.

Pokud je to možné, je třeba se vyhnout souběžnému podávání darolutamidu s jinými BCRP substráty. Souběžné podávání darolutamidu může zvýšit plazmatickou koncentraci jiných souběžně podávaných

substrátů BCRP, OATP1B1 a OATP1B3 (např. methotrexátu, sulfasalazinu, fluvastatinu, atorvastatinu, pitavastatinu). Z toho důvodu se doporučuje sledovat, zda se u pacientů nedostaví nežádoucí účinky substrátů BCRP, OATP1B1 a OATP1B3. Kromě toho je třeba při souběžném podávání s darolutamidem postupovat podle příslušných doporučení uvedených v informacích o přípravku těchto substrátů.

Substráty P-gp

Při podávání substrátů P-gp se nepředpokládají žádné klinicky relevantní lékové interakce. Darolutamid lze podávat souběžně se substráty P-gp (např. digoxinem, verapamilem či nifedipinem). Souběžné podávání darolutamidu s citlivým substrátem P-gp dabigatran-etexilátem neprokázalo žádné zvýšení hodnoty expozice (AUC a C_{max}) dabigatranu.

Substráty CYP3A4

Darolutamid je slabým induktorem CYP3A4.

Při podávání substrátů CYP se nepředpokládají žádné klinicky relevantní lékové interakce. Darolutamid lze podávat souběžně se substráty CYP (např. warfarinem, levothyroxinem, omeprazolem).

Podávání darolutamidu (600 mg dvakrát denně po dobu 9 dní) před souběžným podáním jedné dávky citlivého substrátu CYP3A4 midazolamu (1 mg) současně s jídlem snížilo průměrnou hodnotu expozice (AUC) midazolamu o 29 % a hodnotu C_{max} midazolamu o 32 %.

V klinicky relevantních koncentracích darolutamid neinhiboval *in vitro* metabolismus vybraných substrátů CYP.

Docetaxel

Podávání darolutamidu v kombinaci s docetaxelem nevedlo k žádným klinicky významným změnám ve farmakokinetice docetaxelu u pacientů s mHSPC (viz bod 5.1).

Léčivé přípravky, které prodlužují QT interval

Protože androgen-deprivační léčba může prodlužovat QT interval, je třeba souběžné podávání s léčivými přípravky, o kterých je známo, že QT interval prodlužují, nebo s léčivými přípravky, které mohou navodit vznik torsade de pointes, pečlivě zvážit. K těmto přípravkům patří léčivé přípravky, jako jsou antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin a antipsychotika (např. haloperidol).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Tento léčivý přípravek není indikován u žen ve fertilním věku. Nesmí se používat u žen, které jsou těhotné, které mohou otěhotnět nebo které kojí (viz body 4.1 a 4.3).

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Není známo, zda jsou darolutamid nebo jeho metabolity přítomny ve spermatu. Pokud je pacient sexuálně aktivní s ženou ve fertilním věku, musí během léčby přípravkem NUBEQA a po dobu 1 týdne po jejím skončení používat vysoce účinnou antikoncepční metodu (míra selhání < 1 % za rok), aby nedošlo k otěhotnění partnerky.

Těhotenství

Na základě mechanismu účinku může darolutamid způsobit poškození plodu. Nebyly provedeny žádné neklinické studie reprodukční toxicity (viz bod 5.3).

Není známo, zda jsou darolutamid nebo jeho metabolity přítomny ve spermatu. Pokud je pacient sexuálně aktivní s těhotnou ženou, musí během léčby přípravkem NUBEQA a po dobu 1 týdne po jejím skončení používat kondom. Je nutné zabránit expozici plodu inhibitoru androgenových receptorů přenosem

spermatu na těhotnou ženu, neboť by to mohlo ovlivnit vývoj plodu.

Kojení

Není známo, zda se darolutamid nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Ke zhodnocení exkrece darolutamidu nebo jeho metabolitů do mléka nebyly provedeny žádné studie u zvířat (viz bod 5.3). Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit.

Fertilita

Údaje o účinku darolutamidu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici.

Na základě studií na zvířatech může NUBEQA u mužů s reprodukčním potenciálem narušit plodnost (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek NUBEQA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky u pacientů

- s nmCRPC užívajících darolutamid jsou únava/astenické stavy (v 15,8 %)
- s mHSPC užívajících darolutamid v kombinaci s docetaxelem jsou vyrážka (u 16,6 %) a hypertenze (u 13,8 %).

Další informace o bezpečnosti při podávání darolutamidu v kombinaci jsou uvedeny v informacích o přípravku k jednotlivým léčivým přípravkům.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Pozorované nežádoucí účinky u pacientů s nmCRPC léčených darolutamidem jsou uvedeny v tabulce 1. Nežádoucí účinky u pacientů s mHSPC léčených darolutamidem v kombinaci s docetaxelem jsou uvedeny v tabulce 2.

Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů a jsou seskupeny na základě frekvence výskytu. Skupiny nežádoucích účinků podle frekvence výskytu jsou definovány pomocí následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené ve studii ARAMIS^a

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté	Časté
Srdeční poruchy		Ischemická choroba srdeční ^b Srdeční selhání ^c
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka ^d
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Bolest v končetině Muskuloskeletální bolest Zlomeniny

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava/astenické stavy ^e	
Vyšetření ^f	Snížený počet neutrofilů Zvýšená koncentrace bilirubinu v krvi Zvýšená AST	

^a Medián trvání expozice byl 14,8 měsíců (rozmezí: 0,0 až 44,3 měsíce) u pacientů léčených darolutamidem a 11,0 měsíců (rozmezí: 0,1 až 40,5 měsíců) u pacientů, kteří dostávali placebo.

^b Zahrnuje aterosklerózu koronární tepny, onemocnění koronární tepny, okluzi koronární tepny, stenózu koronární tepny, akutní koronární syndrom, akutní infarkt myokardu, anginu pectoris, nestabilní anginu, infarkt myokardu, ischemii myokardu.

^c Zahrnuje srdeční selhání, akutní srdeční selhání, chronické srdeční selhání, kongestivní srdeční selhání, kardiogenní šok.

^d Zahrnuje vyrážku, makulózní, makulopapulózní, papulózní a pustulózní vyrážku, erytém a dermatitidu.

^e Zahrnuje únavu a astenii, letargii a malátnost.

^f Obecná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), verze 4.03. Výskyt vychází z hodnot hlášených jako výsledky laboratorních rozborů mimo běžná rozmezí.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s mHSPC léčených darolutamidem v kombinaci s docetaxelem ve studii ARASENS^{a, b}

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté	Časté
Cévní poruchy	Hypertenze ^c	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka ^{d, e}	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Zlomeniny
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Gynekomastie
Vyšetření ^f	Snížený počet neutrofilů Zvýšená koncentrace bilirubinu v krvi Zvýšená ALT Zvýšená AST	

^a Medián trvání expozice byl 41,0 měsíců (rozmezí: 0,1 až 56,5 měsíců) u pacientů léčených kombinací darolutamidu + docetaxelu a 16,7 měsíců (rozmezí: 0,3 až 55,8 měsíců) u pacientů léčených kombinací placebo + docetaxelu.

^b Výskyt nežádoucích účinků nemusí být způsoben samotným darolutamidem, ale mohou k nim přispívat i jiné léčivé přípravky používané v kombinaci.

^c Zahrnuje hypertenzi, zvýšený krevní tlak, emergentní hypertenzní krizi.

^d Zahrnuje vyrážku, polékový kožní výsev, erytematózní vyrážku, folikulární vyrážku, makulózní, makulopapulózní a papulózní vyrážku, svědivou vyrážku, pustulózní vyrážku, vezikulózní vyrážku, erytém a dermatitidu.

^e Výskyt byl nejvyšší během prvních 6 měsíců léčby.

^f Obecná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), verze 4.03. Výskyt vychází z hodnot hlášených jako výsledky laboratorních rozborů mimo běžná rozmezí.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Jaterní testy

Při léčbě darolutamidem byly hlášeny případy idiosynkratických léky navozených poškození jater stupně

3 a 4 se zvýšením koncentrace alaninaminotransferázy (ALT) a/nebo aspartátaminotransferázy (AST) na ≥ 5 násobek, resp. ≥ 20 násobek horní hranice normálního rozmezí (ULN), včetně zvýšení aminotransferáz se současným zvýšením celkového bilirubinu na $\geq 2 \times$ ULN. Projevilo se to v rozmezí od 1 měsíce do 12 měsíců po zahájení léčby darolutamidem. Po vysazení darolutamidu se v mnoha případech zvýšené hodnoty ALT i AST vrátily zpět na normální úroveň. Zvláštní doporučení viz bod 4.4.

nemetastazující kastročně rezistentní karcinom prostaty (nmCRPC)

Únava

Únava/astenické stavy byly hlášeny u 15,8 % pacientů léčených darolutamidem a u 11,4 % pacientů, jimž bylo podáváno placebo. Příhody s nejvyšším stupněm 3 byly hlášeny u 0,6 % pacientů léčených darolutamidem a u 1,1 % pacientů, jimž bylo podáváno placebo. Únava (bez zahrnutí astenie, letargie či malátnosti) se vyskytla u většiny pacientů (12,1 % pacientů léčených darolutamidem a 8,7 % pacientů, jimž bylo podáváno placebo).

Zlomeniny

Zlomeniny se vyskytly u 4,2 % pacientů léčených darolutamidem a u 3,6 % pacientů, jimž bylo podáváno placebo.

Ischemická choroba srdeční a srdeční selhání

Ischemická choroba srdeční se vyskytla u 3,2 % pacientů léčených darolutamidem a u 2,5 % pacientů, jimž bylo podáváno placebo. Příhody stupně 5 se vyskytly u 0,3 % pacientů léčených darolutamidem a u 0,2 % pacientů, jimž bylo podáváno placebo. Srdeční selhání se vyskytlo u 1,9 % pacientů léčených darolutamidem a u 0,9 % pacientů, jimž bylo podáváno placebo.

Snížený počet neutrofilů

Snížený počet neutrofilů byl hlášen jako laboratorní abnormalita u 19,6 % pacientů léčených darolutamidem a u 9,4 % pacientů, jimž bylo podáváno placebo. Medián doby do dosažení minima byl 256 dnů. Abnormality v laboratorních vyšetřeních se manifestovaly převážně s intenzitou stupně 1 nebo 2. Snížený počet neutrofilů stupně 3, resp. 4, byl hlášen u 3,5 %, resp. u 0,5 % pacientů. Darolutamid byl z důvodu neutropenie trvale vysazen pouze jednomu pacientovi. Neutropenie byla buď přechodná nebo reverzibilní (88 % pacientů) a nebyla spojena se žádnými klinicky relevantními známkami či příznaky.

Zvýšená koncentrace bilirubinu v krvi

Zvýšený bilirubin byl hlášen jako laboratorní abnormalita u 16,4 % pacientů léčených darolutamidem a u 6,9 % pacientů, jimž bylo podáváno placebo. Epizody měly převážně intenzitu stupně 1 nebo 2, nebyly spojeny se žádnými klinicky relevantními známkami či příznaky a byly po vysazení darolutamidu reverzibilní. Zvýšení hladiny bilirubinu stupně 3 bylo hlášeno u 0,1 % pacientů léčených darolutamidem a u 0 % pacientů, jimž bylo podáváno placebo.

V ramenu pacientů, kterým byl podáván darolutamid, byla průměrná doba do prvního nástupu zvýšení bilirubinu 153 dní a průměrné trvání první epizody bylo 182 dní. U žádného pacienta nebyla léčba ukončena kvůli zvýšení bilirubinu.

Zvýšená AST

Zvýšená AST byla hlášena jako laboratorní abnormalita u 22,5 % pacientů léčených darolutamidem a u 13,6 % pacientů, jimž bylo podáváno placebo. Epizody měly převážně intenzitu stupně 1 nebo 2, nebyly spojeny se žádnými klinicky relevantními známkami či příznaky a byly po vysazení darolutamidu reverzibilní. Zvýšení hladiny AST stupně 3 bylo hlášeno u 0,5 % pacientů léčených darolutamidem a u 0,2 % pacientů, jimž bylo podáváno placebo. V ramenu pacientů, kterým byl podáván darolutamid, byla průměrná doba do prvního nástupu zvýšení AST 258 dní a průměrné trvání první epizody bylo 118 dní. U žádného z pacientů nebyla léčba ukončena z důvodu zvýšené hladiny AST.

metastazující hormonálně senzitivní karcinom prostaty (mHSPC)

Hypertenze

Ve studii ARASENS byla hypertenze hlášena u 13,8 % pacientů léčených darolutamidem + docetaxelem a u 9,4 % pacientů léčených placebem + docetaxelem.

Hypertenze 3. stupně byla hlášena u 6,4 % pacientů léčených darolutamidem + docetaxelem oproti 3,5 % pacientů léčených placebem + docetaxelem. V každém ramenu léčby byl jeden pacient s hypertenzí 4. stupně.

Ve skupině darolutamid + docetaxel byl hlášen jeden případ hypertenze 5. stupně s arteriosklerózou 5. stupně. Pacient měl dlouhodobou anamnézu hypertenze a kouření a k případu došlo po více než 3 letech od zahájení léčby darolutamidem. V obou ramenech léčby byly případy hypertenze hlášeny častěji u pacientů bez hypertenze v anamnéze.

Zlomeniny

Zlomeniny se vyskytly u 7,5 % pacientů léčených darolutamidem + docetaxelem a u 5,1 % pacientů léčených placebem + docetaxelem.

Snížený počet neutrofilů

Snížený počet neutrofilů byl hlášen jako laboratorní abnormalita u 50,6 % pacientů léčených darolutamidem + docetaxelem a u 45,5 % pacientů léčených placebem + docetaxelem. Snížení počtu neutrofilů 3. a 4. stupně závažnosti bylo hlášeno u 34,4 % pacientů léčených darolutamidem + docetaxelem a u 31,4 % pacientů léčených placebem + docetaxelem. V obou léčebných ramenech byla incidence snížení počtu neutrofilů a neutropenie nejvyšší během prvních měsíců léčby, poté se incidence a závažnost příhod snížily.

Zvýšená koncentrace bilirubinu v krvi

Zvýšená koncentrace bilirubinu byla jako výsledek laboratorních rozborů mimo běžná rozmezí hlášena u 19,6 % pacientů léčených darolutamidem + docetaxelem a u 10,0 % pacientů léčených placebem + docetaxelem. Jednalo se převážně o příhody 1. nebo 2. stupně závažnosti. Zvýšená koncentrace bilirubinu 3. a 4. stupně závažnosti byla hlášena u 0,5 % pacientů léčených darolutamidem + docetaxelem a u 0,3 % pacientů léčených placebem + docetaxelem.

Zvýšené hodnoty ALT a AST

Zvýšené hodnoty alaninaminotransferázy (ALT) byly jako laboratorní abnormalita hlášeny u 42,3 % pacientů léčených darolutamidem + docetaxelem a u 38,0 % pacientů léčených placebem + docetaxelem. Zvýšené hodnoty aspartátaminotransferázy (AST) byly jako laboratorní abnormalita hlášeny u 43,9 % pacientů léčených darolutamidem + docetaxelem a u 39,3 % pacientů léčených placebem + docetaxelem. Zvýšení hodnot ALT a AST bylo převážně 1. stupně závažnosti. Zvýšené hodnoty ALT 3. a 4. stupně závažnosti byly hlášeny u 3,7 % pacientů léčených darolutamidem + docetaxelem a u 3,0 % pacientů léčených placebem + docetaxelem. Zvýšené hodnoty AST 3. a 4. stupně závažnosti byly hlášeny u 3,6 % pacientů léčených darolutamidem + docetaxelem a u 2,3 % pacientů léčených placebem + docetaxelem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48*

4.9 Předávkování

Nejvyšší dávka darolutamidu zkoumaná klinicky byla 900 mg dvakrát denně, což odpovídá celkové denní dávce 1 800 mg. U této dávky nebyla pozorována žádná toxicita limitující dávku.

Vezmeme-li v úvahu saturabilní absorpci (viz bod 5.2) a skutečnost, že neexistují důkazy akutní toxicity, neočekává se, že by požití vyšší dávky darolutamidu, než je dávka doporučená, způsobilo toxicitu. Pokud pacient požije vyšší než doporučenou dávku, lze v léčbě darolutamidem pokračovat následující dávkou, jak bylo plánováno.

Specifické antidotum darolutamidu neexistuje a příznaky předávkování darolutamidem nebyly zjištěny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormonální léčiva používaná v onkologii, antiandrogeny, ATC kód: L02BB06

Mechanismus účinku

Darolutamid je inhibitor androgenových receptorů (AR) s flexibilní polárně substituovanou pyrazolovou strukturou, která se s vysokou afinitou váže přímo na vazebnou doménu receptorového ligandu. Kompetitivně inhibuje vazbu androgenů na receptory, nukleární translokaci androgenových receptorů a transkripci zprostředkovanou androgenovými receptory. Hlavní metabolit ketodarolutamid vykazoval *in vitro* podobnou aktivitu jako darolutamid. Léčba darolutamidem snižuje proliferaci prostatických nádorových buněk, což způsobuje silnou protinádorovou aktivitu.

Farmakodynamické účinky

Při perorálním podávání 600 mg darolutamidu dvakrát denně nebylo v porovnání s placebem pozorováno prodloužení průměrné hodnoty intervalu QTcF (tj. větší než 10 ms).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost byla ověřena ve dvou randomizovaných, placebem kontrolovaných multicentrických studiích fáze III u pacientů s nmCRPC (studie ARAMIS) a mHSPC (studie ARASENS). Všichni pacienti současně dostávali analog hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH) nebo podstoupili oboustrannou orchiektomii.

nemetastazující kastročně rezistentní karcinom prostaty (nmCRPC)

Účinnost a bezpečnost darolutamidu byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované multicentrické studii fáze III (ARAMIS) u pacientů s nemetastazujícím (posouzeným konvenčními zobrazovacími metodami – CT, kostním skenem, MRI) kastročně rezistentním karcinomem prostaty s dobou do zdvojnásobení hodnoty prostatického specifického antigenu (prostate-specific antigen doubling time, PSA DT) ≤ 10 měsíců.

Pacienti byli do klinického hodnocení zařazeni, pokud jim byly během androgen-deprivační terapie po nejnižší hodnotě zjištěny 3 zvyšující se hodnoty prostatického specifického antigenu (PSA), a to

s odstupem minimálně 1 týdne, pokud měli ve screeningu PSA ≥ 2 ng/ml a měli kastační hladinu testosteronu v séru $< 1,7$ nmol/l.

Do studie bylo možno zařadit pacienty s epileptickými záchvaty v anamnéze. Do ramena s darolutamidem bylo zařazeno 12 pacientů (0,21 %) s epileptickými záchvaty v anamnéze.

Ze studie byli vyloučeni pacienti s nekontrolovanou hypertenzí nebo recentní (v uplynulých 6 měsících) cévní mozkovou příhodou, infarktem myokardu, těžkou/nestabilní anginou pectoris, bypassem koronární/periferní arterie a kongestivním srdečním selháním třídy III nebo IV dle klasifikace New York Heart Association (NYHA).

Ze studie byli vyloučeni pacienti, kteří již byli v minulosti léčeni inhibitory androgenových receptorů druhé generace, jako je enzalutamid, apalutamid a darolutamid, nebo inhibitory enzymu CYP17, jako je abirateron-acetát, a také pacienti, kterým byly během 28 dní před randomizací podávány systémové kortikosteroidy v dávce vyšší, než je ekvivalent 10 mg prednisonu/den.

Celkem bylo v poměru 2:1 randomizováno 1 509 pacientů k užívání buď 600 mg darolutamidu perorálně dvakrát denně ($n = 955$) nebo odpovídajícího placeba ($n = 554$).

Pacienti s pánevními lymfatickými uzlinami o velikosti < 2 cm v krátké ose pod bifurkací aorty mohli do studie vstoupit. Přítomnost či nepřítomnost metastáz byla hodnocena na základě nezávislého centrálního radiologického přezkumu. Do těchto analýz bylo zařazeno 89 pacientů, u nichž byly ve výchozím stavu retrospektivně zjištěny metastázy. Randomizace byla stratifikována podle doby do zdvojnásobení prostatického specifického antigenu (PSADT ≤ 6 měsíců nebo > 6 měsíců) a použití terapie cílené na osteoklasty při vstupu do studie (ano či ne).

V léčebných ramenech byly rovnoměrně zastoupeny následující demografické údaje pacientů a charakteristiky onemocnění. Medián věku byl 74 let (rozmezí 48-95), 9 % pacientů bylo ve věku 85 let nebo starších. Z hlediska rasové distribuce bylo 79 % pacientů bělošské rasy, 13 % pacientů byli Asiaté a 3 % černoši. U většiny pacientů (73 %) bylo při stanovení diagnózy zjištěno Gleasonovo skóre v hodnotě 7 nebo vyšší. Medián hodnoty PSADT byl 4,5 měsíce. Devět procent (9 %) pacientů mělo předchozí orchiektomii, 25 % pacientů mělo předchozí prostatektomii a 50 % pacientů absolvovalo alespoň jednu předchozí radioterapii. Sedmdesát šest procent (76 %) pacientů podstoupilo více než jeden předchozí cyklus anti-hormonální terapie. Při vstupu do studie měli pacienti skóre výkonnostního stavu dle kritérií ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) v hodnotě 0 (69 %) nebo 1 (31 %).

Léčba darolutamidem pokračovala až do radiograficky potvrzené progresy onemocnění posuzované zaslepeným centrálním hodnocením pomocí konvenčních zobrazovacích metod (CT, kostní sken, MRI), nepřijatelné toxicity nebo odstoupení ze studie.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez výskytu metastáz (metastasis free survival, MFS). Sekundárními cílovými parametry bylo celkové přežití (OS), doba do progresy bolesti, doba do zahájení první cytotoxické chemoterapie karcinomu prostaty a doba do výskytu prvních symptomatických skeletálních příhod (definovaných jako výskyt kterékoli z následujících příhod: externí radioterapie k úlevě od skeletálních příznaků, nová symptomatická patologická fraktura kosti, komprese míchy nebo ortopedická chirurgická intervence související s nádorem).

V porovnání s placebem vedla léčba darolutamidem ke zlepšení hodnot přežití bez výskytu metastáz (viz tabulka 3 a obrázek 1).

Výsledné hodnoty přežití bez výskytu metastáz byly v jednotlivých podskupinách pacientů konzistentní bez ohledu na PSADT, předchozí použití přípravků cílených na kosti či lokoregionální onemocnění. Další podskupiny s konzistentními výsledky hodnot přežití bez výskytu metastáz zahrnovaly hodnotu PSA ve výchozím stavu, Gleasonovo skóre při stanovení diagnózy, věk, geografický region, skóre ECOG PS ve výchozím stavu, rasu a počet předchozích cyklů hormonální terapie.

Po primární analýze MFS po odslepení studie byla pacientům, kteří dostávali placebo, nabídnuta léčba darolutamidem v otevřené fázi s možností zkřížení (cross-over). Z 554 pacientů randomizovaných do

placebo skupiny přešlo 170 (31 %) při zkřížení na léčbu darolutamidem. Analýza OS nebyla upravena pro zkreslující vlivy zkřížení.

V době konečné analýzy vedla léčba darolutamidem k statisticky významnému zlepšení hodnoty celkového přežití ve srovnání s placebem (mediánu nebylo dosaženo v žádném rameni, viz tabulka 3 a obrázek 2). Léčba darolutamidem vedla také ke statisticky významnému prodloužení doby do progresu bolesti, doby do zahájení první cytotoxické chemoterapie a doby do výskytu první symptomatické skeletální příhody ve srovnání s placebem (viz tabulka 3).

V době závěrečné analýzy byl medián délky léčby v kombinovaném dvojité zaslepeném a otevřeném období u pacientů léčených darolutamidem 33,3 měsíce (rozmezí: 0,0 až 74,0 měsíce).

Všechny analýzy byly provedeny v celém souboru analýz.

Tabulka 3: Výsledky hodnocení účinnosti ve studii ARAMIS

Parametr účinnosti	Počet pacientů (%) s příhodami		Medián (v měsících) (95% CI)		Poměr rizik ^a (95% interval spolehlivosti [CI]) p-hodnota (oboustranná)
	Darolutamid (n = 955)	Placebo (n = 554)	Darolutamid (n = 955)	Placebo (n = 554)	
Přežití bez výskytu metastáz	221 (23,1 %)	216 (39,0 %)	40,4 (34,3; NR)	18,4 (15,5; 22,3)	0,413 (0,341; 0,500) < 0,000001
Celkové přežití	148 (15,5 %)	106 (19,1 %)	NR (56,1; NR)	NR (46,9; NR)	0,685 (0,533; 0,881) 0,003048 ^b
Doba do progresu bolesti ^{c,d}	251 (26,3 %)	178 (32,1 %)	40,3 (33,2; 41,2)	25,4 (19,1; 29,6)	0,647 (0,533; 0,785) 0,000008 ^b
Doba do zahájení první cytotoxické chemoterapie	127 (13,3 %)	98 (17,7 %)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	0,579 (0,444; 0,755) < 0,000044 ^b
Doba do první symptomatické skeletální příhody	29 (3,0 %)	28 (5,1 %)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	0,484 (0,287; 0,815) 0,005294

^a Včetně 170 pacientů, kteří při zkřížení přešli na léčbu darolutamidem

^b Poměr rizik < 1 svědčí ve prospěch darolutamidu.

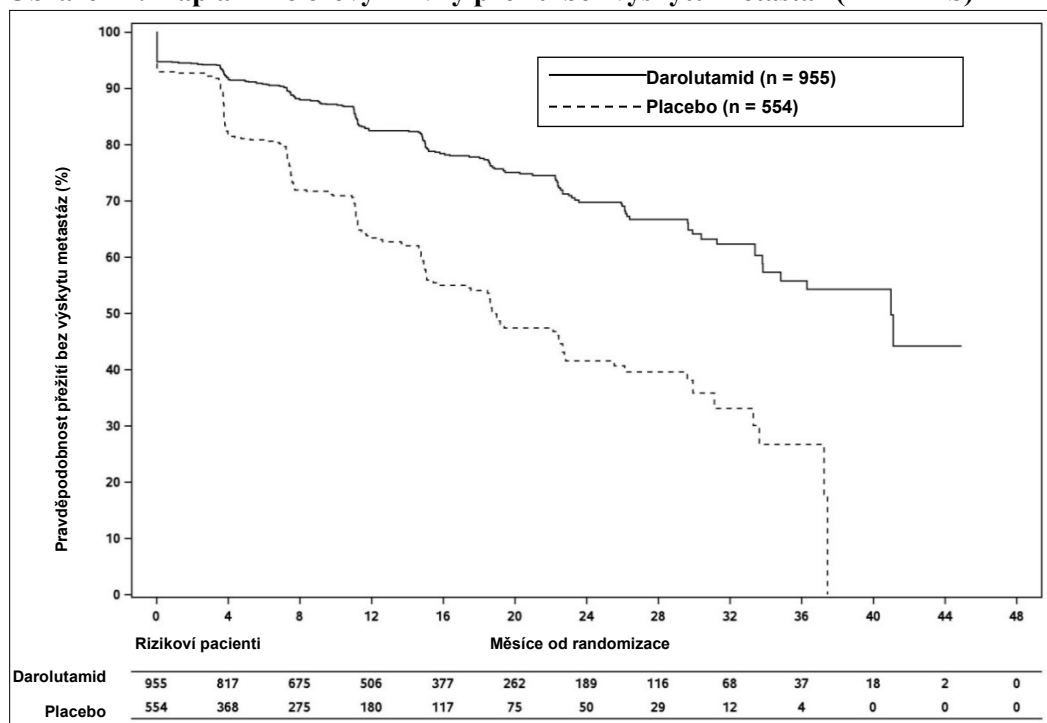
^c V případě MFS a doby do progresu bolesti se za konečnou analýzu považuje analýza provedená v době primárního ukončení.

^d Výsledky hlášené pacientem hodnocené na základě krátkého formuláře hodnocení bolesti (Brief Pain Inventory-Short Form).

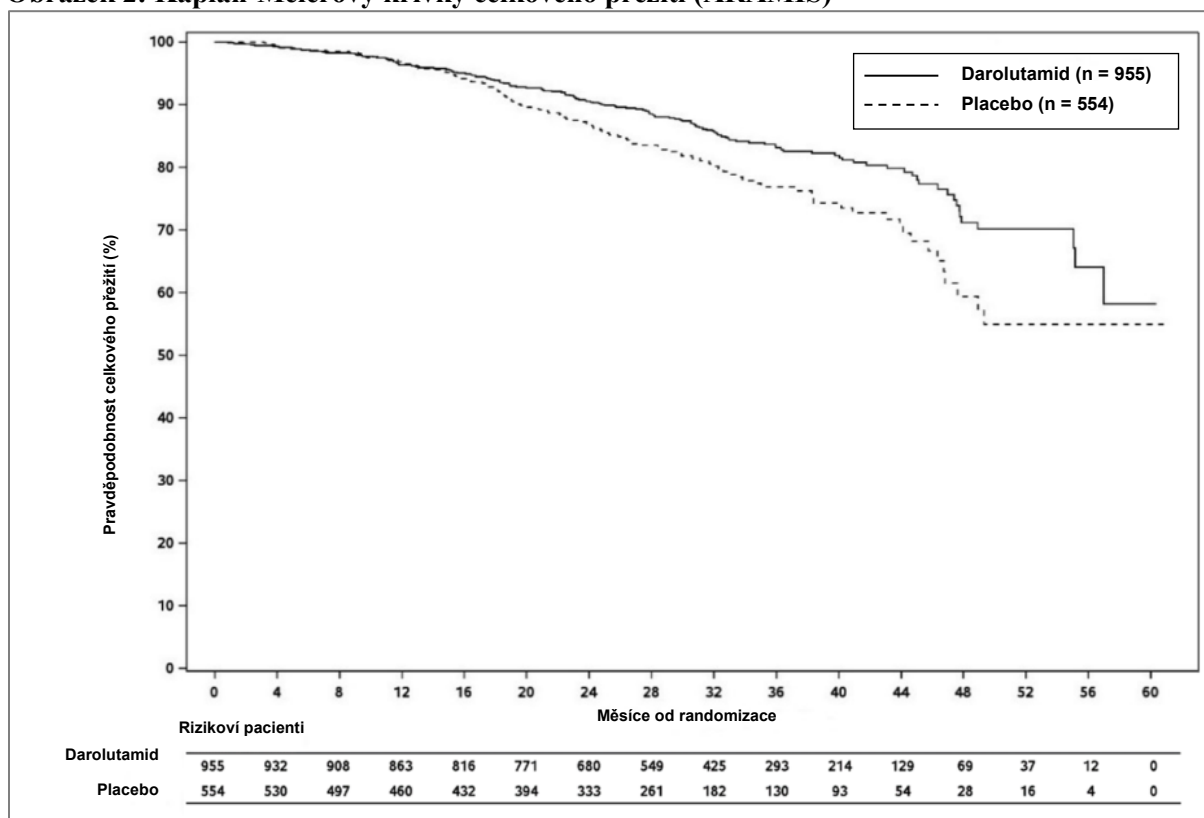
NR: Nedosaženo (not reached).

Léčba darolutamidem vedla k delší době přežití bez progresu (PFS, medián 36,8 vs. 14,8 měsíce, HR = 0,380, nominální p < 0,000001) a době do progresu PSA (medián 29,5 vs. 7,2 měsíce, HR = 0,164, nominální p < 0,000001). Ve všech parametrech přežití (MFS, OS a PFS) byl pozorován konzistentní účinek.

Obrázek 1: Kaplan-Meierovy křivky přežití bez výskytu metastáz (ARAMIS)



Obrázek 2: Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití (ARAMIS)



Pacienti užívající ve studii ARAMIS (ve dvojité zaslepené části) darolutamid vykázali v porovnání

s pacienty, jimž bylo podáváno placebo, významně vyšší potvrzený výskyt odpovědi PSA (definovanou jako $\geq 50\%$ snížení hodnoty od výchozího stavu); šlo o hodnoty 84,0 % vs. 7,9 % (rozdíl = 76,1 %, $p < 0,000001$) (nominální hodnota p , pouze pro informaci).

metastazující hormonálně senzitivní karcinom prostaty (mHSPC)

Účinnost a bezpečnost darolutamidu v kombinaci s docetaxelem byla hodnocena v multicentrické, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III (studie ARASENS) u pacientů s mHSPC. V poměru 1:1 bylo randomizováno celkem 1306 pacientů, kteří pak po dobu 6 cyklů dostávali současně se 75 mg/m² docetaxelu buď 600 mg darolutamidu perorálně dvakrát denně ($n = 651$), nebo odpovídající placebo ($n = 655$). Léčba darolutamidem nebo placebem pokračovala až do symptomatické progresse onemocnění, změny onkologické léčby, nepřijatelné toxicity, úmrtí nebo vyřazení ze studie.

Přítomnost metastáz byla posuzována podle nezávislého centrálního radiologického vyšetření. Pacienti s postižením pouze regionálních lymfatických uzlin (M0) byli ze studie vyloučeni. Randomizace byla stratifikována podle rozsahu onemocnění (metastázy pouze v neregionálních lymfatických uzlinách (M1a), kostní metastázy s metastázami v lymfatických uzlinách nebo bez nich (M1b), nebo viscerální metastázy s metastázami v lymfatických uzlinách nebo bez nich nebo s kostními metastázami nebo bez nich (M1c)) a podle hladiny alkalické fosfatázy ($<$, nebo $\geq$ než horní hranice normálního rozmezí) při zařazování do studie. Pacienti s metastázami do mozku mohli být zařazeni do studie, ale žádný pacient s metastázami do mozku zařazen nebyl.

Následující demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly v obou skupinách léčby vyvážené. Medián věku byl 67 let (rozmezí 41–89) a 0,5 % pacientů bylo starších 85 let. Rasové rozložení bylo 52 % bělochů, 36 % Asiatů a 4 % černochů. Většina pacientů měla v době diagnózy Gleasonovo skóre 8 nebo vyšší (78 %). Celkem 71 % pacientů mělo skóre výkonnosti 0 podle ECOG a 29 % pacientů mělo skóre výkonnosti 1 podle ECOG. U 86,1 % pacientů bylo zjištěno *de novo* onemocnění a u 12,9 % pacientů recidivující onemocnění. Při zařazování do studie měly 3 % pacientů onemocnění ve stadiu M1a, 79,5 % ve stadiu M1b a 17,5 % ve stadiu M1c; 44,5 % pacientů mělo hodnotu alkalické fosfatázy $<$ ULN, 55,5 % pacientů $\geq$ ULN; medián hodnoty PSA na začátku studie byl 30,3 µg/l ve skupině s darolutamidem a 24,2 µg/l ve skupině s placebem. Do studie bylo možné zařazovat pacienty s anamnézou epileptických záchvatů. Do skupiny darolutamid + docetaxel byli zařazeni 4 takoví pacienti (0,6 %).

Celkem 77,0 % pacientů mělo onemocnění s velkým objemem (high-volume disease) a 23 % mělo nemoc s malým objemem (low-volume disease). Onemocnění s velkým objemem bylo definováno jako přítomnost viscerálních metastáz nebo 4 nebo více kostních lézí s nejméně 1 metastázou mimo páteř a pánevní kosti. Asi 25 % pacientů dostávalo souběžnou léčbu bisfosfonáty nebo denosumabem.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití (OS). Sekundárními cílovými parametry byly doba do rozvoje kastrálně rezistentního karcinomu prostaty, doba do progresse bolesti, doba přežití bez symptomatické skeletální příhody (SSE-FS), doba do první symptomatické skeletální příhody (SSE), doba do zahájení následné onkologické léčby, doba do zhoršení fyzických symptomů souvisejících s onemocněním a doba do zahájení užívání opioidů po dobu ≥ 7 dnů po sobě. Progrese bolesti byla hodnocena podle pacientem hlášených výsledků (PRO) ve zkráceném dotazníku hodnocení bolesti (Brief Pain Inventory-Short Form, BPI-SF) definovaných jako zhoršení oproti nadiru minimálně o 2 body a zahájení užívání krátkodobě nebo dlouhodobě působících opioidů na bolest ≥ 7 dnů po sobě.

Medián délky léčby byl 41,0 měsíce (rozmezí: 0,1 až 56,5 měsíce) u pacientů léčených darolutamidem + docetaxelem a 16,7 měsíce (rozmezí: 0,3 až 55,8 měsíce) u pacientů léčených placebem + docetaxelem. Ve skupině darolutamid + docetaxel podstoupili celých 6 cyklů docetaxelu

87,6 % pacientů, ve skupině placebo + docetaxel 85,5 % pacientů. Žádný docetaxel nedostalo 1,5 % ve skupině darolutamid+docetaxel a 2,0 % pacientů ve skupině placebo+docetaxel.

Tabulka 4: Výsledky hodnocení účinnosti ve studii ARASENS

Parametr účinnosti	Počet pacientů (%) s příhodami		Medián (v měsících) (95% CI)		Poměr rizik ^b (95% interval spolehlivosti [CI]) Hodnota p (jednostranná) ^c
	Darolutamid + docetaxel (n = 651)	Placebo + docetaxel (n = 654) ^a	Darolutamid + docetaxel (n = 651)	Placebo + docetaxel (n = 654) ^a	
Celkové přežití ^d	229 (35,2 %)	304 (46,5 %)	NR (NR, NR)	48,9 (44,4, NR)	0,675 (0,568; 0,801) < 0,0001

^a Jeden pacient v ramenu s placebem byl vyloučen ze všech analýz.

^b Poměr rizik < 1 svědčí ve prospěch darolutamidu.

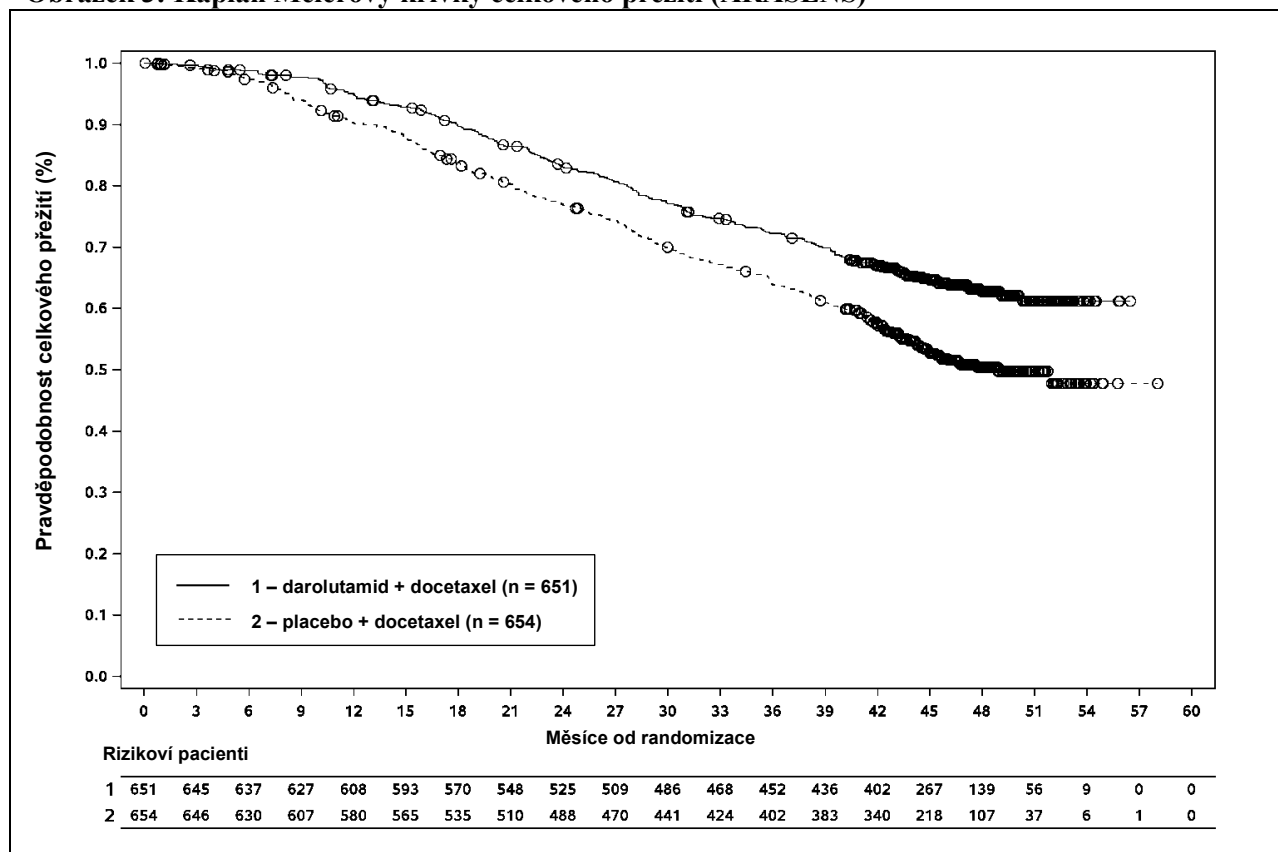
^c Na základě stratifikovaného log-rank testu.

^d Výsledky OS byly konzistentní napříč podskupinami pacientů, např. podle rozsahu onemocnění nebo hladiny alkalické fosfatázy.

NR: nedosaženo (not reached)

Následující sekundární cílové parametry účinnosti ukázaly statisticky významnou výhodu ve prospěch pacientů v rameni darolutamid+docetaxel ve srovnání s pacienty v rameni placebo+docetaxel: doba do rozvoje kastročně rezistentního karcinomu prostaty (medián NR vs 19,1 měsíce; HR=0,357, p< 0,0001); doba do první symptomatické skeletální příhody (medián NR vs. NR měsíců; HR=0,712, p=0,0081); doba do zahájení následné protinádorové chemoterapie (medián NR vs 25,3 měsíce; HR=0,388, p<0,0001); doba do progresu bolesti (medián NR vs 27,5 měsíce; HR=0,792, p=0,0058); doba přežití bez symptomatické skeletální příhody (medián 51,2 vs 39,7 měsíce; HR=0,609, p<0,0001).

Obrázek 3: Kaplan Meierovy křivky celkového přežití (ARASENS)^a



^a Podíl pacientů s OS po 36 měsících byl 72,3 % (95% CI, 68,8 až 75,8) v ramenu darolutamid + docetaxel oproti 63,8 % (95% CI, 60,1 až 67,6) v ramenu placebo + docetaxel.
Podíl pacientů s OS po 48 měsících byl 62,7 % (95% CI, 58,7 až 66,7) v ramenu darolutamid + docetaxel oproti 50,4 % (95% CI, 46,3 až 54,6) v ramenu placebo + docetaxel.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s darolutamidem u všech podskupin pediatrické populace v indikaci maligních novotvarů prostaty (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecný úvod

Darolutamid tvoří dva diastereomery [(*S,R*)-darolutamid a (*S,S*)-darolutamid], které interkonvertují prostřednictvím hlavního cirkulujícího metabolitu zvaného ketodarolutamid. Všechny tři látky vykazují *in vitro* podobnou farmakologickou aktivitu. Ve vodných rozpouštědlech se širokým rozmezím pH se darolutamid špatně rozpouští; obecně je lépe rozpustný v organických rozpouštědlech.

Absorpce

Po perorálním podání 600 mg darolutamidu (dvě 300mg tablety) dvakrát denně byly maximální plazmatické koncentrace v ustáleném stavu 4,79 mg/l (variační koeficient 30,9 %) u pacientů s nmCRPC ve studii ARAMIS a 3,84 mg/l (variační koeficient 35,6 %) u pacientů s mHSCP v studii ARASENS.

Medián doby k dosažení maximální plasmatické koncentrace byl 3 až 4 hodiny. Bylo zjištěno, že při hodnotě AUC_{0-12} v ustáleném stavu se poměr dvou diastereomerů, (*S,R*)-darolutamidu k (*S,S*)-darolutamidu, změnil z poměru 1:1 v tabletě na poměr přibližně 1:9 v plazmě. Při perorálním podávání současně s jídlem je ustáleného stavu dosaženo po 2-5 dnech opakovaného užívání dvakrát denně.

Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání jedné tablety přípravku NUBEQA obsahující 300 mg darolutamidu nalačno je v porovnání s intravenózním podáním přibližně 30 %. Při podávání s jídlem se biologická dostupnost darolutamidu zvýšila 2,0 až 2,5násobně. Podobné zvýšení expozice bylo pozorováno u hlavního metabolitu ketodarolutamidu.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem darolutamidu po intravenózním podání je 119 l, což poukazuje na skutečnost, že darolutamid je v organismu rozsáhle distribuován jak do intracelulární, tak extracelulární tekutiny. Darolutamid se ve střední míře váže na lidské plasmatické proteiny (92 %); mezi oběma diastereomery není žádný rozdíl. Hlavní metabolit darolutamidu, ketodarolutamid, se na plasmatické proteiny váže ve vysoké míře (99,8 %).

Průnik darolutamidu hematoencefalickou bariérou nebyl klinicky zkoumán. Expozice mozku darolutamidu při hodnotě AUC_{0-24} je však velmi nízká – 4,5 % plasmatické expozice po podání jedné dávky u potkanů a 1,9-3,9 % po podávání opakovaných dávek u myši. Z toho vyplývá, že průnik darolutamidu neporušenou hematoencefalickou bariérou u potkanů a myši je nízký a že i pravděpodobnost průniku darolutamidu neporušenou hematoencefalickou bariérou u člověka je v klinicky relevantním rozsahu nízká.

Biotransformace

Diastereomery (*S,R*)-darolutamid a (*S,S*)-darolutamid jsou schopny interkonvertovat prostřednictvím metabolitu ketodarolutamidu; existuje přitom preference pro (*S,S*)-darolutamid.

Po jednom perorálním podání 300 mg darolutamidu označeného ^{14}C ve formě perorálního roztoku je ketodarolutamid jediným významným metabolitem s přibližně 2násobně vyšší celkovou plasmatickou expozicí v porovnání s darolutamidem. Darolutamid a ketodarolutamid společně představovaly 87,4 % radioaktivity ^{14}C v plazmě. To ukazuje, že všechny další metabolity jsou jen malého významu.

Darolutamid je primárně metabolizován oxidačním metabolismem zprostředkovaným především CYP3A4 a rovněž přímou glukuronidací zprostředkovanou zejména UGT1A9 a UGT1A1. Kromě toho bylo prokázáno, že redukci ketodarolutamidu na diastereomery látky katalyzují především izoformy AKR1C.

Eliminace

Efektivní poločas darolutamidu a ketodarolutamidu v plazmě pacientů je přibližně 18 až 20 hodin. Ze dvou diastereomerů, které tvoří darolutamid, má (*S,R*)-darolutamid kratší efektivní poločas 9 hodin v porovnání s (*S,S*)-darolutamidem s efektivním poločasem 22 hodin. Clearance darolutamidu po intravenózním podání byla 116 ml/min (CV: 39,7 %). Celkem 63,4 % derivátů této látky se vylučuje močí (přibližně 7 % v nezměněné podobě), 32,4 % se vylučuje stolicí. Během 7 dní po podání bylo zachyceno více než 95 % dávky.

Linearita/nelinearita

V rozmezí dávky 100 až 700 mg (po podání jedné dávky a v ustáleném stavu) se expozice uvedeným dvěma diastereomery a hlavnímu metabolitu ketodarolutamidu zvyšuje s rostoucí dávkou téměř lineárně. Při dávce 900 mg dvakrát denně nebylo na základě saturevané absorpce pozorováno žádné další

zvýšení expozice darolutamidu.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice darolutamidu (65-95 let).

Porucha funkce ledvin

V klinické farmakokinetické studii byly hodnoty AUC a $C_{\max}$ darolutamidu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] 15 až 29 ml/min/1,73 m²) v porovnání se zdravými dobrovolníky 2,5krát, resp. 1,6krát vyšší.

Populační farmakokinetická analýza ukazuje, že pacienti s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 15 až 89 ml/min/1,73 m²) mají 1,1násobně, 1,3násobně a přibližně 1,5násobně vyšší expozici (AUC) darolutamidu než pacienti s normální funkcí ledvin.

Farmakokinetika darolutamidu nebyla zkoumána u pacientů v terminálním stadiu renálního onemocnění léčených dialýzou (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²).

Porucha funkce jater

V klinické farmakokinetické studii byly hodnoty $C_{\max}$ a AUC darolutamidu u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) v porovnání se zdravými dobrovolníky 1,5krát, resp. 1,9krát vyšší. Údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) nejsou k dispozici.

Etnické rozdíly

Na základě etnicity (bělošští, japonští, nejaponští, asijské, černošští nebo afroameričtí pacienti) nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice darolutamidu. Populační farmakokinetická analýza ukázala geometrický průměr zvýšení expozice (AUC) až 1,56krát (90% CI: 1,43 až 1,70) u japonských pacientů ve srovnání s pacienty ze všech ostatních oblastí jak ve studii ARAMIS, tak ve studii ARASENS.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Systémová toxicita

Hlavním zjištěním ve studiích toxicity po opakovaném podávání u potkanů a psů byly změny samčích reprodukčních orgánů (snížení hmotnosti orgánů s atrofií prostaty a nadvarlat). Tyto účinky se vyskytly při systémových expozicích v rozmezí expozice předpokládané u člověka nebo nižších (na základě srovnání hodnot AUC). Další změny tkání reprodukčních orgánů zahrnovaly minimální zvýšení vakuolizace v hypofýze, atrofii a snížení sekrece semenných váčků a prsních žláz u potkanů a testikulární hypospermii a dilataci a degeneraci semenotvorných kanálků u psů. Změny samčích reprodukčních orgánů u obou druhů byly konzistentní s farmakologickou aktivitou darolutamidu a po 4 až 8týdenním období zotavení došlo k jejich reverzi nebo částečné úpravě.

Embryotoxická/teratogenita

Studie vývojové toxicity nebyly provedeny.

Reprodukční toxicita

Studie reprodukční toxicity nebyly provedeny. Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u potkanů a psů byla narušena samčí fertilita, což koresponduje s farmakologickou aktivitou darolutamidu.

Genotoxicita a kancerogenita

V testu mikrobiální mutagenese (Amesův test) darolutamid nezpůsobil mutace. Ve vysoké koncentraci indukoval darolutamid *in vitro* strukturální chromozomové aberace u kultivovaných lidských lymfocytů. V kombinovaném testu kostní dřeně a mikrojadra provedeném *in vivo* a v kometovém testu jater a duodena u potkanů však nebyla genotoxicita prokázána při expozici přesahující maximální expozici u člověka. Perorální podávání darolutamidu samcům rasH2 transgenních myší po dobu 6 měsíců nevykazovalo kancerogenní potenciál při dávkách až 1000 mg/kg/den, což je 0,9–1,3násobek klinické expozice (AUC) pro darolutamid, resp. 2,1–2,3násobek klinické expozice pro keto-darolutamid při doporučené klinické denní dávce 1200 mg/den. Na základě této studie nelze kancerogenní riziko darolutamidu zcela vyloučit.

Farmakologické studie bezpečnosti

In vitro má darolutamid slabý inhibiční účinek na draslíkový proud hERG a vápníkový kanál typu L. *In vivo* na EKG psů pod anestézií darolutamid mírně snižoval trvání QT intervalu, u psů při vědomí však tento účinek nalezen nebyl.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Hydrogenfosforečnan vápenatý (E 341)
Sodná sůl kroskarmelózy
Monohydrát laktózy
Magnesium-stearát (E 470b)
Povidon (E 1201)

Potahová vrstva

Hypromelóza
Monohydrát laktózy
Makrogol (E 1521)
Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry z fólie PVC/Al obsahující 16 potahovaných tablet.

Balení obsahuje 112 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1432/001 112 potahovaných tablet

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. března 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 24. října 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

11.3.2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.