



NUBEQA® 300 mg Filmtabletten

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NUBEQA® 300 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 300 mg Darolutamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 186 mg Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Weiß bis weißgraue, ovale Tabletten mit einer Länge von 16 mm und einer Breite von 8 mm, mit der Prägung „300“ auf der einen und „BAYER“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

NUBEQA wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Behandlung des Prostatakarzinoms begonnen und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 600 mg Darolutamid (zwei 300-mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1200 mg (siehe Abschnitt 5.2).

Eine medikamentöse Kastration mit einem Luteinisierenden-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Analogon soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wurde, ist diese nachzuholen, sobald sich der Patient vor dem nächsten vorgesehenen Einnahmezeitpunkt daran erinnert. Der Patient sollte nicht zwei Dosen zusammen einnehmen, um die versäumte Einnahme zu ersetzen.

Dosisanpassung

Falls bei einem Patienten eine toxische Wirkung vom Schweregrad ≥ 3 oder eine nicht tolerierbare Nebenwirkung auftritt (siehe Abschnitt 4.8), sollte die Behandlung unterbrochen oder die Dosierung auf 300 mg zweimal täglich reduziert werden bis sich die Symptome verbessern. Die Behandlung kann danach mit einer Dosis von 600 mg zweimal täglich fortgesetzt werden.

Eine Dosisreduktion auf weniger als 300 mg zweimal täglich wird nicht empfohlen, weil die Wirksamkeit nicht nachgewiesen ist.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²), die keine Hämodialyse erhalten, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 300 mg zweimal täglich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die verfügbaren Daten zur Pharmakokinetik von Darolutamid bei mäßiger Leberfunktionsstörung sind begrenzt.

Darolutamid wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B und C) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 300 mg zweimal täglich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet „Behandlung des nmCRPC“ keinen relevanten Nutzen von Darolutamid bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

NUBEQA ist zum Einnehmen.

Die Tabletten müssen als Ganzes zu einer Mahlzeit geschluckt werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden können (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nierenfunktionsstörung

Die verfügbaren Daten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sind begrenzt.

Da die Exposition erhöht sein kann, sollten diese Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Die verfügbaren Daten von Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sind begrenzt. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde Darolutamid nicht untersucht.

Da die Exposition erhöht sein kann, sollten diese Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Kürzlich aufgetretene kardiovaskuläre Erkrankung

Patienten mit einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung in den vergange-

nen 6 Monaten, einschließlich Schlaganfall, Myokardinfarkt, schwerer/ instabiler Angina pectoris, koronarer oder peripher-arterieller Bypass-Operation und symptomatischer Herzinsuffizienz, waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher ist die Sicherheit von Darolutamid bei diesen Patienten nicht erwiesen.

Wenn NUBEQA verordnet wird, sollten Patienten mit einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung hinsichtlich dieser Erkrankungen entsprechend den geltenden Leitlinien behandelt werden.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Die Anwendung von starken CYP3A4- und P-gp-Induktoren während der Behandlung mit Darolutamid kann zu einer verminderten Plasmakonzentration von Darolutamid führen und wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist keine alternative Therapieoption verfügbar. Bei gleichzeitiger Anwendung sollte ein alternatives Arzneimittel mit geringerem Potential, CYP3A4 oder P-gp zu induzieren, in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Patienten sind bzgl. Nebenwirkungen von BCRP-, OATP1B1- und OATP1B3-Substraten zu überwachen, da die gleichzeitige Verabreichung von Darolutamid einen Anstieg der Plasmakonzentrationen dieser Substrate bewirken kann.

Die gleichzeitige Verabreichung von Rosuvastatin sollte vermieden werden, es sei denn, es ist keine alternative Therapieoption verfügbar (siehe Abschnitt 4.5).

Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung in der Anamnese und bei Patienten, die als Begleitmedikation Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5), sollten Ärzte vor Beginn einer Behandlung mit NUBEQA das Nutzen-Risiko-Verhältnis, einschließlich des Potentials für Torsade-de-Pointes, abschätzen.

Angaben zu sonstigen Bestandteilen

NUBEQA enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Darolutamid

CYP3A4- und P-gp-Induktoren

Darolutamid ist ein Substrat von CYP3A4 und P-Glycoprotein (P-gp).

Die Anwendung von starken und moderaten CYP3A4-Induktoren und P-gp-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut, Phenytoin und Rifampicin) während der Behandlung mit Darolutamid wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist keine alternative Therapieoption verfügbar. Bei gleichzeitiger Anwendung sollte ein alternatives Arzneimittel ohne oder mit nur schwacher Induktion von CYP3A4 oder P-gp in Erwägung gezogen werden.

Die wiederholte Verabreichung von Rifampicin (600 mg), einem starken CYP3A4- und P-gp-Induktor, mit einer Einzeldosis Darolutamid (600 mg) zusammen mit einer Mahlzeit führte zu einer Abnahme der mittleren Exposition (AUC_{0-72}) um 72 % und zu einer Abnahme der C_{max} von Darolutamid um 52 %.

CYP3A4-, P-gp- und BCRP-Inhibitoren

Darolutamid ist ein Substrat von CYP3A4, P-gp und dem *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP).

Bei Verabreichung von CYP3A4-, P-gp- oder BCRP-Inhibitoren ist keine klinisch bedeutende Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten. Darolutamid kann zusammen mit CYP3A4-, P-gp- oder BCRP-Inhibitoren gegeben werden. Die gleichzeitige Anwendung von Darolutamid mit einem kombinierten P-gp- und starkem CYP3A4-Inhibitor erhöht die Darolutamid-Exposition, dies könnte das Risiko von Darolutamid-Nebenwirkungen erhöhen. Es wird empfohlen, Patienten häufiger auf Darolutamid-Nebenwirkungen hin zu überwachen und die Darolutamid-Dosis nach Bedarf zu ändern.

Die Verabreichung von Itraconazol (200 mg zweimal täglich an Tag 1 und einmal täglich an den 7 folgenden Tagen), einem starken CYP3A4-, P-gp- und BCRP-Inhibitor, mit einer Einzeldosis Darolutamid (600 mg an Tag 5 zu einer Mahlzeit) führte zu einer 1,7-fachen Zunahme der mittleren Exposition (AUC_{0-72}) und einem 1,4-fachen Anstieg der C_{max} von Darolutamid.

UGT1A9-Inhibitoren

Darolutamid ist ein Substrat von UGT1A9. Bei Verabreichung von UGT1A9-Inhibitoren ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.

Darolutamid kann zusammen mit UGT1A9-Inhibitoren verabreicht werden.

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse ergab, dass die gleichzeitige Verabreichung von UGT1A9-Inhibitoren mit Darolutamid zu einer 1,2-fachen Expositionszunahme (AUC_{0-72}) gegenüber Darolutamid führte.

Wirkungen von Darolutamid auf andere Arzneimittel

Substrate von BCRP, OATP1B1 und OATP1B3

Darolutamid hemmt das *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP) und die organischen Anion-Transporterpolypeptide (OATP) 1B1 und 1B3.

Die gleichzeitige Verabreichung von Rosuvastatin sollte vermieden werden, es sei denn, es ist keine therapeutische Alternative verfügbar. Es sollte eine andere Begleitmedikation mit schwächerer Hemmung von BCRP, OATP1B1 und OATP1B3 in Erwägung gezogen werden.

Die Verabreichung von Darolutamid (600 mg zweimal täglich über 5 Tage) vor der zusätzlichen Gabe einer Einzeldosis Rosuvastatin (5 mg) zusammen mit einer Mahlzeit führte zu einer ca. 5-fachen Zunahme der mittleren Exposition (AUC) und der C_{max} von Rosuvastatin.

Die gleichzeitige Anwendung von Darolutamid mit anderen BCRP-Substraten sollte nach Möglichkeit vermieden werden.

Die gleichzeitige Gabe von Darolutamid kann einen Anstieg der Plasmakonzentrationen anderer begleitend verabreichter Substrate

von BCRP, OATP1B1 und OATP1B3 (z. B. Methotrexat, Sulfasalazin, Fluvastatin, Atorvastatin, Pitavastatin) bewirken. Es wird daher empfohlen, die Patienten bzgl. Nebenwirkungen der Substrate von BCRP, OATP1B1 und OATP1B3 zu überwachen. Darüber hinaus sind bei der gleichzeitigen Verabreichung mit Darolutamid die entsprechenden Empfehlungen in den Produktinformationen dieser Substrate zu beachten.

P-gp-Substrate

Bei Verabreichung von P-gp-Substraten ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten. Darolutamid kann zusammen mit P-gp-Substraten (z. B. Digoxin, Verapamil oder Nifedipin) gegeben werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Darolutamid und dem sensitiven P-gp-Substrat Dabigatranetexilat ergab keinen Anstieg der Exposition (AUC und C_{max}) gegenüber Dabigatran.

CYP3A4-Substrate

Darolutamid ist ein schwacher Induktor von CYP3A4.

Bei Verabreichung eines CYP-Substrates ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten. Darolutamid kann zusammen mit CYP-Substraten (z. B. Warfarin, L-Thyroxin, Omeprazol) gegeben werden.

Die Verabreichung von Darolutamid (600 mg zweimal täglich über 9 Tage) vor der zusätzlichen Gabe einer Einzeldosis des sensitiven CYP3A4-Substrats Midazolam (1 mg) zusammen mit einer Mahlzeit führte zu einer Abnahme der mittleren Exposition (AUC) und der C_{max} von Midazolam um 29 % bzw. 32 %. Bei klinisch relevanten Konzentrationen bewirkte Darolutamid *in vitro* keine Hemmung des Stoffwechsels ausgewählter CYP-Substrate.

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, sollte die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder von Arzneimitteln, die Torsade-de-Pointes verursachen können, sorgfältig abgewogen werden. Hierzu zählen Arzneimittel wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin und Antipsychotika (z. B. Haloperidol).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Dieses Arzneimittel ist nicht zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter bestimmt. Es darf nicht bei Frauen angewendet werden, die schwanger sind oder sein könnten bzw. stillen (siehe Abschnitte 4.1 und 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter/ Kontrazeption bei Männern und Frauen

Es ist nicht bekannt, ob Darolutamid oder dessen Metabolite in das Sperma übergehen. Hat der Patient Geschlechtsverkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter, muss während der Behandlung und für eine Woche nach Beenden der Behandlung mit NUBEQA eine hochwirksame Empfängnisverhütungsmethode (jährliche Versagerquote < 1 %) angewendet werden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Schwangerschaft

Aufgrund seines Wirkmechanismus' kann Darolutamid das ungeborene Kind schädigen. Es wurden keine präklinischen Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3.).

Es ist nicht bekannt, ob Darolutamid oder seine Metabolite in das Sperma übergehen. Hat der Patient Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau, müssen während der Behandlung und für eine Woche nach Beenden der Behandlung mit NUBEQA Kondome verwendet werden. Die Exposition des Fetus gegenüber einem Androgenrezeptorhemmer mittels Übertragung von Samen an die schwangere Frau muss vermieden werden, da so die Entwicklung des Fetus beeinträchtigt werden könnte.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Darolutamid oder dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen. Es wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt, um die Ausscheidung von Darolutamid oder dessen Metabolite in die Muttermilch zu bewerten (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Auswirkungen von Darolutamid auf die Fertilität beim Menschen vor. Basierend auf tierexperimentellen Studien kann NUBEQA die Fruchtbarkeit bei Männern mit Fortpflanzungspotential beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

NUBEQA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung ist Fatigue/ Erschöpfungszustand (15,8 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die beobachteten Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle 1 aufgeführt. Sie werden nach Systemorganklasse angegeben. Die Nebenwirkungen werden nach ihrer Häufigkeit geordnet aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, < 1/10); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, < 1/100); selten ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitskategorien sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Fatigue

Fatigue/ Erschöpfungszustände wurden von 15,8 % der mit Darolutamid behandelten Patienten und von 11,4 % der mit Placebo



NUBEQA® 300 mg Filmtabletten

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die in der ARAMIS-Studie berichtet wurden

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig	Häufig
Herzerkrankungen		Ischämische Herzerkrankung ^b Herzinsuffizienz ^c
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Schmerzen in einer Extremität Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems Frakturen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue/ Erschöpfungszustände ^a	
Untersuchungen ^d	Neutrophilenzahl erniedrigt Bilirubin erhöht AST erhöht	

- ^a Umfasst Fatigue sowie Asthenie, Lethargie und Unwohlsein.
- ^b Umfasst Arteriosklerose der Koronararterien, koronare Herzerkrankung, Koronararterienverschluss, Stenose der Koronararterien, akutes Koronarsyndrom, akuter Myokardinfarkt, Angina pectoris, instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt, myokardiale Ischämie.
- ^c Umfasst Herzinsuffizienz, akute Herzinsuffizienz, chronische Herzinsuffizienz, Stauungsinsuffizienz, kardiogener Schock.
- ^d Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03.

behandelten Patienten berichtet. Ereignisse bis zum 3. Schweregrad wurden von 0,6 % der mit Darolutamid behandelten Patienten und von 1,1 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Bei den meisten der Patienten trat Fatigue (ohne Asthenie, Lethargie oder Unwohlsein) auf (12,1 % der mit Darolutamid behandelten Patienten und 8,7 % der mit Placebo behandelten Patienten).

Frakturen

Frakturen traten bei 4,2 % der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 3,6 % der mit Placebo behandelten Patienten auf.

Ischämische Herzkrankheit und Herzinsuffizienz

Eine ischämische Herzkrankheit trat bei 3,2 % der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 2,5 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. Ereignisse vom Schweregrad 5 traten bei 0,3 % der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 0,2 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. Herzinsuffizienz trat bei 1,9 % der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 0,9 % der mit Placebo behandelten Patienten auf.

Neutrophilenzahl verringert

Bei 19,6 % der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 9,4 % der mit Placebo behandelten Patienten wurde eine verringerte Neutrophilenzahl als auffälliger Laborwert berichtet. Die mediane Zeit bis zum Nadir betrug 256 Tage. Die auffälligen Laborwerte waren überwiegend vom Schweregrad 1 oder 2. Eine verringerte Neutrophilenzahl vom Grad 3 und 4 wurde bei 3,5 % bzw. 0,5 % der Patienten berichtet. Die Behandlung mit Darolutamid wurde bei lediglich einem Patienten aufgrund von Neutropenie dauerhaft abgesetzt. Die Neutropenie war bei 88 % der Patienten entweder vorübergehend oder reversibel und nicht mit klinisch bedeutsamen Anzeichen oder Symptomen verbunden.

Bilirubin erhöht

Bei 16,4 % der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 6,9 % der mit Placebo behandelten Patienten wurde ein erhöhter Bilirubinspiegel als auffälliger Laborwert berichtet. Die Episoden waren überwiegend vom Schweregrad 1 oder 2, nicht mit klinisch bedeutsamen Anzeichen oder Symptomen verbunden und nach dem Absetzen von Darolutamid reversibel. Ein erhöhter Bilirubinspiegel 3. Grades wurde bei 0,1 % der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 0 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Im Darolutamid-Arm betrug die mittlere Zeit bis zum ersten Auftreten erhöhten Bilirubins 153 Tage, und die mittlere Dauer der ersten Episode betrug 182 Tage. Bei keinem der Patienten wurde die Behandlung mit Darolutamid aufgrund eines erhöhten Bilirubinspiegels abgesetzt.

AST erhöht

Bei 22,5 % der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 13,6 % der mit Placebo behandelten Patienten wurde ein erhöhter AST-Wert als auffälliger Laborwert berichtet. Die Episoden waren überwiegend vom Schweregrad 1 oder 2, nicht mit klinisch bedeutsamen Anzeichen oder Symptomen verbunden und nach dem Absetzen von Darolutamid reversibel. Ein AST-Anstieg 3. Grades wurde bei 0,5 % der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 0,2 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Im Darolutamid-Arm betrug die mittlere Zeit bis zum ersten Auftreten eines erhöhten AST-Wertes 258 Tage, und die mittlere Dauer der ersten Episode betrug 118 Tage. Bei keinem der Patienten wurde die Behandlung mit Darolutamid aufgrund eines AST-Anstiegs abgesetzt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von

Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die höchste klinisch untersuchte Dosis von Darolutamid betrug 900 mg zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1800 mg. Bei dieser Dosis wurden keine dosislimitierenden Toxizitäten beobachtet. Unter Berücksichtigung der sättigbaren Resorption (siehe Abschnitt 5.2) und fehlenden Hinweisen auf eine akute Toxizität ist nicht zu erwarten, dass die Einnahme einer höheren als der empfohlenen Dosis von Darolutamid toxische Wirkungen nach sich zieht.

Bei Einnahme einer höheren als der empfohlenen Dosis kann die Behandlung mit Darolutamid wie geplant mit der nächsten Dosis fortgesetzt werden.

Es gibt kein spezifisches Antidot für Darolutamid und die Symptome einer Überdosierung sind nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie, Antiandrogene; ATC-Code: L02BB06

Wirkmechanismus

Darolutamid ist ein Androgenrezeptor (AR)-Inhibitor mit einer flexiblen, polar substituierten Pyrazolstruktur, der mit hoher Affinität direkt an die Liganden-bindende Domäne des Rezeptors bindet.

Darolutamid hemmt kompetitiv die Androgenbindung, die Translokation des AR in den Zellkern sowie die AR-vermittelte Transkription. Ein Hauptmetabolit, Keto-Darolutamid, zeigte ähnliche *In-vitro*-Aktivität wie Darolutamid. Die Behandlung mit Darolutamid vermindert die Proliferation der Prostatakarzinomzellen, wodurch es zu einer ausgeprägten antitumoralen Aktivität kommt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach zweimal täglicher oraler Gabe von 600 mg Darolutamid wurde im Vergleich zu Placebo keine Verlängerung (d. h. mehr als 10 ms) des mittleren QTcF-Intervalls beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Darolutamid wurden in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Studie der Phase III (ARAMIS) bei Patienten mit nicht-metastasiertem (beurteilt mittels konventioneller CT-, KnochenScanner oder MRT-Aufnahmen) kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit einer Verdopplungszeit des prostataspezifischen Antigens (PSADT) von ≤ 10 Monaten beurteilt. Patienten wurden in die Studie aufgenommen, wenn während der Androgendeprivationstherapie nach dem Nadir in mindestens 1-wöchigen Abständen drei ansteigende Werte für das prostataspezifische Antigen (PSA) festgestellt wurden, der PSA-Spiegel beim Screening ≥ 2 ng/ml und der Kastrati-

NUBEQA® 300 mg Filmtabletten



onsspiegel für Testosteron im Serum < 1,7 nmol/l betrug.

Patienten mit einer Vorgeschichte von Krampfanfällen konnten in die Studie aufgenommen werden. In der Darolutamid-Behandlungsgruppe waren 12 Patienten (0,21 %) mit einer Vorgeschichte von Krampfanfällen.

Patienten mit unkontrollierter Hypertonie oder Patienten mit kürzlich (in den letzten 6 Monaten) erlittenem Schlaganfall, Myokardinfarkt, schwerer/ instabiler Angina pectoris, koronarer oder peripher-arterieller Bypass-Operation, Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV (NYHA = *New York Heart Association*) waren von der Studie ausgeschlossen.

Patienten, die zuvor bereits mit AR-Inhibitoren der zweiten Generation wie Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid oder CYP17-Enzyminhibitoren wie Abirateronacetat behandelt wurden, sowie Patienten, die innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung eine systemische Corticosteroid-Therapie mit einem Dosisäquivalent von mehr als 10 mg Prednison/Tag erhalten hatten, waren von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt erhielten 1509 Patienten, randomisiert im Verhältnis 2:1, entweder zweimal täglich 600 mg Darolutamid oral (n = 955) oder Placebo (n = 554).

Alle Patienten erhielten begleitend ein Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analogon oder hatten sich zuvor einer bilateralen Orchiectomie unterzogen. Patienten mit Beckenlymphknoten von < 2 cm Größe in der kurzen Achse unterhalb der Aortenbifurkation konnten in die Studie aufgenommen werden. Das Vorliegen oder Fehlen von Metastasen wurde durch eine unabhängige zentrale radiologische Beurteilung festgestellt. Eingeschlossen in diese Analysen waren 89 Patienten, bei denen retrospektiv Metastasen zu Studienbeginn identifiziert

wurden. Die Randomisierung war nach PSADT (≤ 6 Monate oder > 6 Monate) und Anwendung einer zielgerichteten Therapie gegen Osteoklasten bei Studieneintritt (ja oder nein) stratifiziert.

Die folgenden demografischen Merkmale der Patienten und ihre Krankheitscharakteristika waren in den Behandlungsgruppen ausgewogen. Das mediane Alter betrug 74 Jahre (Spanne: 48–95) und 9 % der Patienten waren 85 Jahre oder älter. Die Verteilung nach ethnischer Zugehörigkeit war wie folgt: 79 % kaukasisch, 13 % asiatisch und 3 % schwarz. Die meisten Patienten (73 %) wiesen bei der Diagnose einen Gleason-Score von 7 oder höher auf. Die mediane PSADT betrug 4,5 Monate. Neun Prozent (9 %) der Patienten hatten sich zuvor einer Orchiectomie, 25 % der Patienten einer Prostatektomie und 50 % der Patienten mindestens einer Strahlentherapie unterzogen. Sechszwanzig Prozent (76 %) der Patienten hatten zuvor mehr als eine hormonablativ Therapie erhalten. Bei Studieneintritt wiesen die Patienten einen Performance-Status nach der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG PS) von 0 (69 %) oder 1 (31 %) auf.

Die Behandlung mit Darolutamid wurde fortgeführt, bis eine verblindete zentrale Beurteilung mittels konventioneller Bildgebungsverfahren (CT, Knochenscan, MRT) eine radiologische Krankheitsprogression feststellte, eine unzumutbare Toxizität auftrat oder die Einwilligung zurückgezogen wurde. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war das metastasenfrem Überleben (MFS). Sekundäre Endpunkte umfassten Gesamtüberleben (OS), Zeit bis zur Schmerzprogression, Zeit bis zur Einleitung einer ersten zytotoxischen Chemotherapie gegen das Prostatakarzinom und Zeit bis zu den ersten symptomatischen Knochenereignissen (definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse: externe Bestrahlung zur Linderung der skelettbezoge-

nen Symptome, neue symptomatische pathologische Knochenfraktur, Rückenmarkskompression oder tumorbedingte orthopädische Operation).

Die Behandlung mit Darolutamid führte im Vergleich zu Placebo zu einer Verbesserung des MFS (siehe Tabelle 2 und Abbildung 1). Die Ergebnisse zu MFS stimmen über alle Subgruppen der Patienten hinweg überein, unabhängig von PSADT, vorheriger Anwendung von Osteoprotektiva oder lokoregionärer Erkrankung. Weitere Subgruppen mit einheitlichen MFS-Ergebnissen waren PSA-Ausgangswert, Gleason-Score bei Diagnose, Alter, geographische Region, ECOG-PS-Ausgangswert, ethnische Zugehörigkeit und Anzahl vorheriger Hormontherapien.

Die Behandlung mit Darolutamid führte im Vergleich zu Placebo außerdem zu einem positiven Trend hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Median war zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens in beiden Gruppen noch nicht erreicht) und einer Verlängerung der Zeit bis zur Schmerzprogression (siehe Tabelle 2 und Abbildung 2). Die Daten in Bezug auf die Zeit bis zur Einleitung einer ersten zytotoxischen Chemotherapie und die Zeit bis zum ersten symptomatischen Skelett ereignis waren zum Zeitpunkt der Primäranalysen noch nicht reif (siehe Tabelle 2).

Siehe Tabelle 2

Die Behandlung mit Darolutamid führte auch zu einem längeren progressionsfreien Überleben (PFS; Median 36,8 vs. 14,8 Monate, HR = 0,380, nominaler p-Wert < 0,000001) und einer längeren Zeit bis zur PSA-Progression (Median 33,2 Monate vs. 7,3 Monate, HR = 0,130, nominaler p-Wert < 0,000001). Über alle Überlebensparameter (MFS, OS und PFS) hinweg wurde eine konsistente Wirkung beobachtet.

Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse aus der ARAMIS-Studie

Wirksamkeitsparameter	Anzahl der Ereignisse (%)		Median (95 % KI)		Hazard Ratio ^a (95 % Konfidenzintervall [KI]) p-Wert (zweiseitig)
	Darolutamid (n = 955)	Placebo (n = 554)	Darolutamid (n = 955)	Placebo (n = 554)	
Metastasenfreies Überleben	221 (23,1 %)	216 (39,0 %)	40,4 Monate (34,3; NE)	18,4 Monate (15,5; 22,3)	0,413 (0,341; 0,500) < 0,000001
Gesamtüberleben	78 (8,2 %)	58 (10,5 %)	NE (44,5; NE)	NE (NE; NE)	0,706 (0,501; 0,994) 0,045210 ^b
Zeit bis zur Schmerzprogression ^c	251 (26,3 %)	178 (32,1 %)	40,3 Monate (33,2; 41,2)	25,4 Monate (19,1; 29,6)	0,647 (0,533; 0,785) 0,000008 ^b
Zeit bis zum Einleiten einer ersten zytotoxischen Chemotherapie	73 (7,6 %)	79 (14,3 %)	NE (NE; NE)	38,2 Monate (35,6; 41,9)	0,433 (0,314; 0,595) < 0,000001 ^b
Zeit bis zum ersten symptomatischen Skelett ereignis	16 (1,7 %)	18 (3,2 %)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)	0,428 (0,218; 0,842) 0,011262 ^b

^a Hazard Ratio < 1 zugunsten Darolutamid

^b Der p-Wert für das OS hatte zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse die vordefinierte statistische Signifikanzgrenze nicht erreicht. Daher (gemäß hierarchischer Methodologie) wurden keine formalen Signifikanztests für die verbleibenden drei sekundären Endpunkte durchgeführt.

^c Von den Patienten berichtete Ergebnisse gemäß dem Fragebogen *Brief Pain Inventory-Short Form*.

NE: Nicht erreicht



NUBEQA® 300 mg Filmtabletten

Siehe Abbildungen 1 und 2

Patienten, die in der ARAMIS-Studie Darolutamid erhielten, zeigten eine signifikant höhere bestätigte PSA-Ansprechrates (definiert als Reduktion um $\geq 50\%$ gegenüber dem Ausgangswert) als Patienten, die Placebo erhielten: 83,6 % vs. 7,6 % (Differenz = 76 %, $p < 0,000001$).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Darolutamid eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zu malignen Neoplasmen der Prostata gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Einführung

Darolutamid besteht aus zwei Diastereomeren [(S,R)-Darolutamid und (S,S)-Darolutamid], die über den im Blutkreislauf vorkommenden Hauptmetaboliten Keto-Darolutamid ineinander umgewandelt werden. *In vitro* zeigen alle drei Substanzen eine ähnliche pharmakologische Aktivität. Darolutamid ist in wässrigen Lösungsmitteln über einen großen pH-Bereich nur schwer löslich und in organischen Lösungsmitteln im Allgemeinen besser löslich.

Resorption

Nach oraler Gabe von 600 mg (2 Tabletten zu 300 mg) wurden maximale Darolutamid-Plasmakonzentrationen von 4,79 mg/l (Variationskoeffizient: 30,9 %) üblicherweise ungefähr 4 Stunden nach Verabreichung erreicht. Auf Basis von AUC_{0-12} -Daten im Steady-State veränderte sich das Verhältnis der beiden Diastereomere, (S,R)-Darolutamid und (S,S)-Darolutamid, von 1:1 in der Tablette zu einem ungefähren Verhältnis von 1:9 im Plasma. Nach oraler Gabe zusammen mit einer Mahlzeit wird der Steady-State nach 2–5 Tagen wiederholter zweimal täglicher Dosisgabe erreicht.

Die absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe einer Tablette NUBEQA mit 300 mg Darolutamid im Nüchternzustand beträgt im Vergleich zu einer intravenösen Injektion ca. 30 %. Bei Gabe zusammen mit einer Mahlzeit war die Bioverfügbarkeit von Darolutamid um den Faktor 2,0 bis 2,5 erhöht. Für den Hauptmetaboliten Keto-Darolutamid wurde ein ähnlicher Anstieg der Exposition beobachtet.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Darolutamid nach intravenöser Verabreichung beträgt 119 l, was darauf hindeutet, dass Darolutamid umfassend über den gesamten Körper sowohl in intrazelluläre als auch extrazelluläre Flüssigkeitsräume verteilt wird. Darolutamid ist mäßig stark (zu 92 %) an humane Plasmaproteine gebunden, wobei es zwischen den beiden Diastereomeren keine Unterschiede gibt. Der Hauptmetabolit von Darolutamid, Keto-Darolutamid, ist stark (zu 99,8 %) an Plasmaproteine gebunden.

Ob Darolutamid die Blut-Hirn-Schranke passiert, wurde klinisch nicht untersucht. Expositionen gegenüber Darolutamid im Gehirn

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für das metastasenfrem Überleben

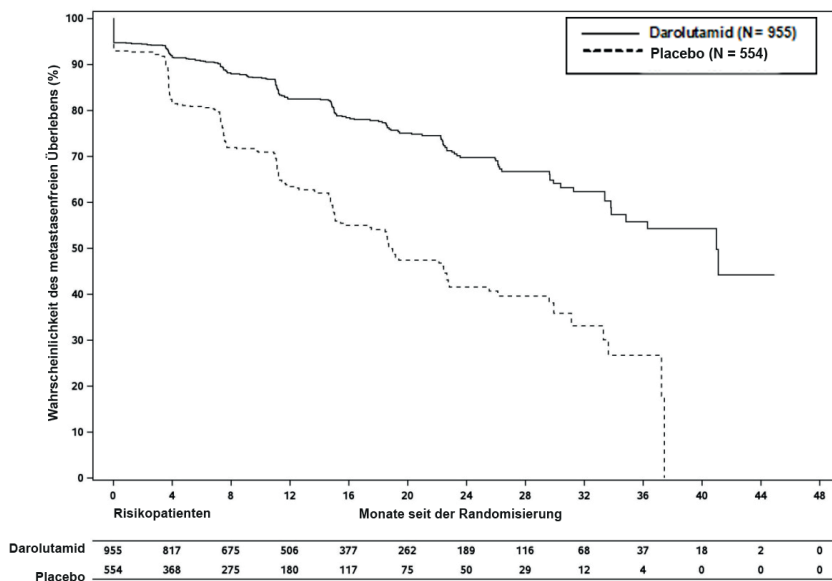
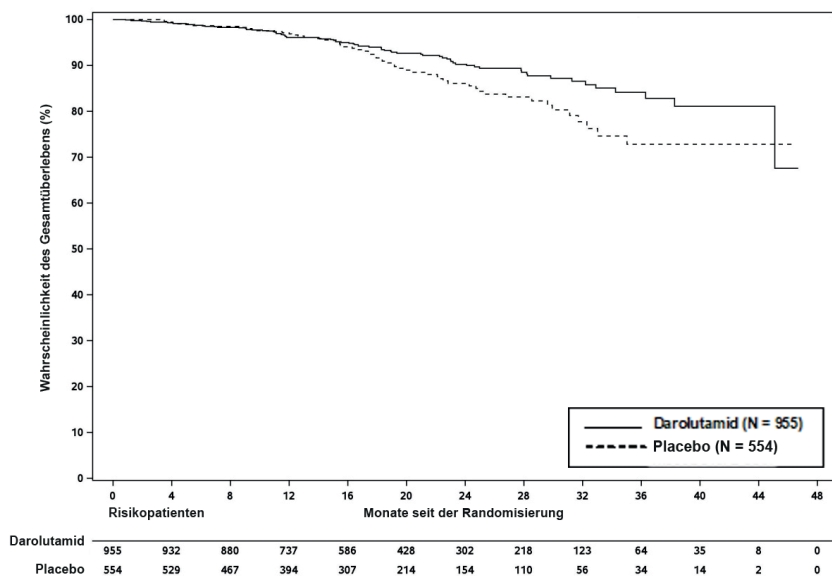


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben



sind jedoch hinsichtlich der AUC_{0-24} sehr niedrig: 4,5 % der Plasmaexposition nach einer Einzeldosis bei Ratten und 1,9–3,9 % nach wiederholter Gabe an Mäusen. Dies weist auf eine geringe Passage von Darolutamid über die intakte Blut-Hirn-Schranke bei Ratten und Mäusen hin und auf eine geringe Wahrscheinlichkeit, dass Darolutamid die intakte Blut-Hirn-Schranke beim Menschen in einem klinisch bedeutsamen Umfang passiert.

Biotransformation

Die Diastereomere (S,R)-Darolutamid und (S,S)-Darolutamid können über den Metaboliten Keto-Darolutamid ineinander umgewandelt werden, wobei bevorzugt (S,S)-Darolutamid entsteht.

Nach oraler Einzelgabe von 300 mg ^{14}C -markiertem Darolutamid als Lösung zum Einnehmen ist Keto-Darolutamid der einzige Hauptmetabolit mit einer ca. zweifach höheren Gesamtexposition im Plasma im Vergleich zu Darolutamid. Darolutamid und Keto-Darolutamid sind zusammen für 87,4 % der ^{14}C -Radioaktivität im Plasma verantwortlich, was darauf hindeutet, dass allen anderen Metaboliten nur eine untergeordnete Bedeutung zukommt.

Darolutamid wird hauptsächlich über einen oxidativen Stoffwechselweg abgebaut, der im Wesentlichen von CYP3A4 vermittelt wird, wie auch durch direkte Glucuronidierung, die vor allem durch UGT1A9 und UGT1A1 erfolgt. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass hauptsächlich die AKR1C-Isoformen die

Reduktion von Keto-Darolutamid zu den Wirkstoffdiastereomeren katalysieren.

Elimination

Die effektive Halbwertszeit von Darolutamid und Keto-Darolutamid im Plasma von Patienten beträgt ca. 20 Stunden. Von den beiden Diastereomeren, aus denen Darolutamid besteht, hat (S,R)-Darolutamid mit 9 Stunden eine kürzere effektive Halbwertszeit als (S,S)-Darolutamid mit 22 Stunden. Die Clearance von Darolutamid nach intravenöser Verabreichung betrug 116 ml/min (VK: 39,7 %). Insgesamt 63,4 % der wirkstoffbezogenen Stoffe werden mit dem Urin (ungefähr 7 % in unveränderter Form) und 32,4 % mit dem Stuhl ausgeschieden. Mehr als 95 % der Dosis wurden innerhalb von 7 Tagen nach der Verabreichung wiedergefunden.

Linearität/ Nicht-Linearität

Im Dosisbereich von 100 bis 700 mg (nach Einzeldosis und im Steady-State) steigt die Exposition gegenüber den beiden Diastereomeren und dem Hauptmetaboliten Keto-Darolutamid nahezu dosisproportional linear an. Aufgrund der gesättigten Resorption wurde bei 900 mg zweimal täglich kein weiterer Anstieg der Exposition gegenüber Darolutamid beobachtet.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten zwischen 65 und 95 Jahren wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Darolutamid beobachtet.

Nierenfunktionsstörung

In einer klinischen Studie zur Pharmakokinetik waren AUC und C_{max} von Darolutamid bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] 15–29 ml/min/1,73 m²) im Vergleich zu gesunden Probanden um das 2,5- bzw. 1,6-Fache erhöht.

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse deutet darauf hin, dass die Exposition (AUC) gegenüber Darolutamid bei Patienten mit leichter, mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 15–89 ml/min/1,73 m²) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um das 1,1-, 1,3- bzw. ca. 1,5-Fache erhöht ist.

Die Pharmakokinetik von Darolutamid wurde bei Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

In einer klinischen Studie zur Pharmakokinetik waren C_{max} und AUC von Darolutamid bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) im Vergleich zu gesunden Probanden um das 1,5- bzw. 1,9-Fache erhöht. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Daten vor.

Unterschiede in Bezug auf die ethnische Zugehörigkeit

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Darolutamid in Bezug auf die ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch, japanisch, asiatisch außer japanisch, schwarz oder afroamerikanisch) beobachtet. Eine pharmakokinetische Populationsanalyse ergab einen 1,4-fachen

Anstieg der Exposition (AUC) bei japanischen Patienten im Vergleich zu Patienten aus allen anderen Regionen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Systemische Toxizität

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten und Hunden waren die wichtigsten Ergebnisse Veränderungen der männlichen Reproduktionsorgane (Abnahme des Organgewichts mit Atrophie der Prostata und der Nebenhoden). Diese Effekte traten bei systemischen Expositionen auf, die im Bereich oder unterhalb der erwarteten humantherapeutischen Exposition liegen (auf der Basis von AUC-Vergleichen). Zusätzliche Veränderungen im Reproduktionsgewebe umfassten einen minimalen Anstieg der Vakuolisierung in der Hypophyse, Atrophie und reduzierte Sekretion der Samenbläschen und Brustdrüsen bei Ratten sowie testikuläre Hypospermie, Dilatation und Degeneration der Hodenkanälchen bei Hunden. Die in den männlichen Reproduktionsorganen beider Tierspezies festgestellten Veränderungen standen im Einklang mit der pharmakologischen Aktivität von Darolutamid und hatten sich nach 4- bis 8-wöchigen Erholungsphasen ganz oder teilweise zurückgebildet.

Embryotoxizität/ Teratogenität

Es wurden keine Studien zur Entwicklungstoxizität durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Es wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt. Basierend auf Studienergebnissen zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten und Hunden wird die männliche Fertilität wahrscheinlich beeinträchtigt. Dies steht im Einklang mit der pharmakologischen Aktivität von Darolutamid.

Genotoxizität und Karzinogenität

Darolutamid induzierte im mikrobiologischen Mutagenesetest (Ames-Test) keine Mutationen. Bei hohen Konzentrationen induzierte Darolutamid *in vitro* strukturelle Chromosomenaberrationen bei kultivierten Humanlymphozyten. *In vivo* wurde jedoch im kombinierten Knochenmark-Mikronukleus-Test und Comet-Assay in Leber und Duodenum der Ratte keine Genotoxizität bei Expositionen höher als die maximale Exposition beim Menschen beobachtet. Es wurden keine Langzeit-Tierstudien zur Untersuchung des kanzerogenen Potentials von Darolutamid durchgeführt.

Sicherheitspharmakologie

In vitro führte Darolutamid zu einer schwachen Hemmung des hERG-vermittelten Kaliumstroms und des L-Typ-Calciumkanals. *In vivo* bewirkte Darolutamid bei narkotisierten Hunden eine geringfügige Verkürzung der QT-Intervalldauer, dieser Effekt wurde jedoch bei wachen Hunden nicht festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Calciumhydrogenphosphat (E 341)
Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat

Magnesiumstearat (E 470b)
Povidon (E 1201)

Filmüberzug

Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Macrogol (E 1521)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen mit 16 Filmtabletten.
Jede Packung enthält 96 oder 112 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1432/001 112 Filmtabletten
EU/1/20/1432/002 96 Filmtabletten

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. März 2020

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt