

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	NUBEQA® 300 mg (Darolutamida)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido recubierto
<b>Fortaleza:</b>	300 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 7 blísteres de PVC/AL con 16 comprimidos recubiertos.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	BAYER AG, Leverkusen, Alemania.
<b>Fabricante (s) del producto ciudad (es) , país (es):</b>	1-ORION CORPORATION, ORION PHARMA, Espoo, Finlandia. Fabricante de la forma farmacéutica. 2-ORION CORPORATION, ORION PHARMA, Salo, Finlandia. Envasado primario y secundario.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-22-034-L02
<b>Fecha de Inscripción:</b>	30 de mayo de 2022.
<b>Composición:</b>	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Darolutamida molida	300,0 mg
Lactosa monohidratada	186,16 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) con alto riesgo de desarrollar cáncer con enfermedad metastásica.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección de excipientes. Mujeres que estén o puedan quedarse embarazadas (ver sección Embarazo y Lactancia).

### Precauciones:

Insuficiencia renal: Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave. Dado que la exposición podría aumentar, los pacientes se deben vigilar de cerca para detectar reacciones adversas

Insuficiencia hepática: Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada; darolutamida no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Dado que la exposición podría aumentar, los pacientes se deben vigilar de cerca para detectar reacciones adversas

Enfermedad cardiovascular reciente: En los estudios clínicos se excluyó a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa en los últimos 6 meses, incluido accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, angina de pecho grave/inestable, injerto anastomótico en arteria periférica/coronaria e insuficiencia cardíaca congestiva sintomática. Por lo tanto, en estos pacientes no se ha establecido la seguridad de darolutamida.

Si se prescribe NUBEQA, los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa se tratarán conforme a los protocolos establecidos.

Uso concomitante con otros medicamentos

El uso de inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp durante el tratamiento con darolutamida puede disminuir la concentración plasmática de darolutamida y no se recomienda, a menos que no exista ninguna alternativa terapéutica. Se debe considerar la elección de un medicamento concomitante alternativo con menos potencial de inducción del CYP3A4 o la P-gp (ver sección Interacciones).

Se deben vigilar en los pacientes las reacciones adversas a los sustratos de la BCRP, el OATP1B1 y el OATP1B3, dado que la administración conjunta con darolutamida puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos sustratos.

Se debe evitar la administración conjunta con rosuvastatina, a menos que no exista ninguna alternativa terapéutica (ver sección Interacciones).

El tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT

En los pacientes con antecedentes de factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en los pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT (ver sección Interacciones), los médicos evaluarán la relación beneficio-riesgo, incluida la posibilidad de Torsade de pointes antes de iniciar NUBEQA.

Información sobre excipientes

NUBEQA contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Efectos de otros medicamentos sobre darolutamida:

Inductores de CYP3A4 y P-gp

Darolutamida es un sustrato del CYP3A4 y la glicoproteína P (P-gp).

No se recomienda el uso de inductores potentes y moderados del CYP3A4 ni de inductores de la P-gp (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan, fenitoína y rifampicina) durante el tratamiento con darolutamida, a menos que no exista ninguna alternativa terapéutica. Se debe considerar la elección de un medicamento concomitante alternativo, con un potencial escaso o nulo de inducción del CYP3A4 o la P-gp.

La administración repetida de rifampicina (600 mg), un inductor potente del CYP3A4 y de la P-gp, con una dosis única de darolutamida (600 mg) tomada con alimentos, dio como resultado una disminución del 72% en la exposición media ( $AUC_{0-72}$ ) y una disminución del 52% en la  $C_{máx}$  de darolutamida.

Inhibidores de CYP3A4, P-gp y BCRP

Darolutamida es un sustrato del CYP3A4, la P-gp y la proteína de resistencia en cáncer de mama (BCRP).

No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante en caso de administración de inhibidores del CYP3A4, la P-gp y la BCRP. Darolutamida se puede administrar concomitantemente con inhibidores del CYP3A4, la P-gp o la BCRP.

El uso concomitante de darolutamida con una combinación de un inhibidor de P-gp y un inhibidor potente del CYP3A4 aumenta la exposición de darolutamida, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a darolutamida. Se recomienda vigilar a los pacientes más frecuentemente para detectar reacciones adversas a darolutamida y modificar la dosis de darolutamida según sea necesario. La administración de itraconazol (200 mg dos veces al día en el día 1 y una vez al día en los siguientes 7 días), un potente inhibidor del CYP3A4, la P-gp y la BCRP, con una sola dosis de darolutamida (600 mg en el día 5 tomada con alimentos) dio como resultado un aumento de 1,7 veces en la exposición media ( $AUC_{0-72}$ ) y un aumento de 1,4 veces en la  $C_{m\acute{a}x}$  de darolutamida.

#### Inhibidores de UGT1A9

Darolutamida es un sustrato de UGT1A9.

No se espera ninguna interacción farmacológica clínicamente relevante en caso de administración de inhibidores del UGT1A9.

Darolutamida puede administrarse concomitantemente con los inhibidores del UGT1A9.

Un análisis farmacocinético poblacional demostró que la administración simultánea de inhibidores del UGT1A9 con darolutamida dio lugar a un aumento de 1,2 veces la exposición ( $AUC_{0-72}$ ) a darolutamida.

Efectos de darolutamida sobre otros medicamentos:

#### Sustratos de BCRP, OATP1B1 y OATP1B3

Darolutamida es un inhibidor de la proteína de resistencia en cáncer de mama (BCRP) y de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y 1B3.

Se debe evitar la administración conjunta con rosuvastatina, a menos que no exista ninguna alternativa terapéutica. Se debe considerar la elección de un medicamento concomitante alternativo con menos potencial de inhibición de la BCRP, el OATP1B1 y el OATP1B3.

La administración de darolutamida (600 mg dos veces al día durante 5 días) antes de la administración conjunta de una dosis única de rosuvastatina (5 mg) tomada con alimentos dio como resultado un aumento de aproximadamente 5 veces en la exposición media (AUC) y la  $C_{m\acute{a}x}$  de rosuvastatina.

La administración conjunta de darolutamida con otros sustratos BCRP deben evitarse en la medida de lo posible. La administración conjunta de darolutamida puede aumentar las concentraciones plasmáticas de otros sustratos concomitantes de BCRP, OATP1B1 y OATP1B3 (por ejemplo, metotrexato, sulfasalazina, fluvastatina, atorvastatina y pitavastatina). Por tanto, se recomienda vigilar a los pacientes para detectar reacciones adversas de los sustratos BCRP, OATP1B1 y OATP1B3.

Además, se debe seguir la recomendación correspondiente en la información del producto de estos sustratos cuando se administren conjuntamente con darolutamida.

#### Sustratos de P-gp

No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante en caso de administración de sustratos de la P-gp. Darolutamida se puede administrar conjuntamente con sustratos de la P-gp (por ejemplo, digoxina, verapamilo o nifedipina). La administración conjunta de darolutamida con el sustrato sensible de la P-gp, dabigatrán etexilato, no mostró ningún aumento en la exposición (AUC y  $C_{m\acute{a}x}$ ) a dabigatrán.

#### Sustratos de CYP3A4

Darolutamida es un inductor suave del CYP3A4.

No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante en caso de administración de sustratos del CYP. Darolutamida se puede administrar conjuntamente con sustratos del CYP (por ejemplo, warfarina, L-tiroxina, omeprazol).

La administración de darolutamida (600 mg dos veces al día durante 9 días) antes de la administración conjunta de una dosis única del sustrato sensible del CYP3A4, midazolam (1 mg) junto con alimentos, redujo la exposición media (AUC) y la  $C_{m\acute{a}x}$  de midazolam en un 29% y un 32%, respectivamente.

Darolutamida no inhibió el metabolismo de algunos sustratos seleccionados de CYP in vitro en concentraciones clínicamente relevantes.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Dado que el tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar de forma cuidadosa la administración conjunta con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade de pointes tales como los antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disopiramida) o de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacin y antipsicóticos (p. ej., haloperidol).

### Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes observadas son fatiga/trastornos asténicos (15,8%). Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas en la Tabla 1. Están clasificadas según el Sistema de clasificación de órganos.

Las reacciones adversas se agrupan según sus frecuencias. Los grupos de frecuencias se definen mediante la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

**Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en el estudio ARAMIS**

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos cardíacos		Cardiopatía isquémica <sup>b</sup> Insuficiencia cardíaca <sup>c</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor en las extremidades Dolor musculoesquelético Fracturas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga/trastornos asténicos <sup>a</sup>	

Exploraciones complementarias <sup>d</sup>	Disminución del recuento de neutrófilos Aumento de bilirrubina Aumento de la AST	
--	--	--

<sup>a</sup> Incluye fatiga y astenia, letargia y malestar general.

<sup>b</sup> Incluye arterioesclerosis de la arteria coronaria, arteriopatía coronaria, oclusión de la arteria coronaria, estenosis de la arteria coronaria, síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio, angina de pecho, angina inestable, infarto de miocardio, isquemia miocárdica.

<sup>c</sup> Incluye insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, choque cardiogénico.

<sup>d</sup> Criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos (CTCAE) versión 4.03.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Fatiga

Se notificaron fatiga/trastornos asténicos en el 15,8% de los pacientes tratados con darolutamida y en el 11,4% de los pacientes tratados con placebo. Se notificaron acontecimientos de grado superior a 3 en el 0,6% de los pacientes tratados con darolutamida y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. La fatiga (sin incluir astenia, letargo o malestar general) se produjo en la mayoría de estos pacientes (12,1% de los pacientes tratados con darolutamida y 8,7% de los pacientes tratados con placebo).

##### Fracturas

Se produjeron fracturas en el 4,2% de los pacientes tratados con darolutamida y en el 3,6% de los pacientes tratados con placebo.

##### Cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca

Se produjo cardiopatía isquémica en el 3,2% de los pacientes tratados con darolutamida y en el 2,5% de los pacientes tratados con placebo. Los acontecimientos de grado 5 ocurrieron en el 0,3% de los pacientes tratados con darolutamida y en el 0,2% de los pacientes tratados con placebo. Se produjo insuficiencia cardíaca en el 1,9% de los pacientes tratados con darolutamida y en el 0,9% de los pacientes tratados con placebo.

##### Disminución del recuento de neutrófilos

La disminución del recuento de neutrófilos se notificó como una anomalía de laboratorio en el 19,6% de los pacientes tratados con darolutamida y en el 9,4% de los pacientes tratados con placebo. La mediana del tiempo al nadir fue de 256 días. Las anomalías observadas en las pruebas de laboratorio fueron predominantemente de grado 1 o 2. Se notificó disminución del recuento de neutrófilos grado 3 y 4 en el 3,5% y 0,5% de los pacientes, respectivamente. Solo un paciente suspendió permanentemente darolutamida debido a neutropenia. La neutropenia fue transitoria o reversible (88% de los pacientes) y no se asoció con ningún signo o síntoma clínicamente relevante.

##### Aumento de bilirrubina

El aumento de bilirrubina se notificó como una anomalía de laboratorio en el 16,4% de los pacientes tratados con darolutamida y en el 6,9% de los pacientes tratados con placebo. Los episodios mostraron una intensidad predominante de grado 1 o 2, no se asociaron con ningún signo o síntoma clínicamente relevante y fueron reversibles después de la interrupción de darolutamida. Se notificó un aumento de bilirrubina de grado 3 en el 0,1% de los pacientes tratados con darolutamida y en el 0% de los pacientes tratados con placebo. En el brazo de darolutamida, el tiempo medio hasta el inicio de aumento de bilirrubina fue de

153 días, y la duración media del primer episodio fue de 182 días. En ningún paciente se suspendió el tratamiento debido al aumento de bilirrubina.

#### Aumento de la AST

El aumento de la AST se notificó como una anomalía de laboratorio en el 22,5% de los pacientes tratados con darolutamida y en el 13,6% de los pacientes tratados con placebo. Los episodios mostraron una intensidad predominante de grado 1 o 2, no se asociaron con ningún signo o síntoma clínicamente relevante y fueron reversibles después de la interrupción de darolutamida. Se notificó un aumento de la AST de grado 3 en el 0,5% de los pacientes tratados con darolutamida y en el 0,2% de los pacientes tratados con placebo. En el brazo de darolutamida, el tiempo medio hasta el inicio de aumento de la AST fue de 258 días, y la duración media del primer episodio fue de 118 días. En ningún paciente se suspendió el tratamiento debido al aumento de la AST.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas

Para Perú: También puede comunicarlos directamente a través de la siguiente dirección electrónica [farmacovigilancia.peru@bayer.com](mailto:farmacovigilancia.peru@bayer.com).

#### **Posología y modo de administración:**

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de cáncer de próstata.

#### Posología

La dosis recomendada es de 600 mg de darolutamida (dos comprimidos de 300 mg) tomados dos veces al día, lo que equivale a una dosis diaria total de 1200 mg (ver sección Farmacocinética).

Se debe continuar la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

#### Dosis olvidada

Si se omite una dosis, la dosis debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde antes de la siguiente dosis programada. El paciente no debe tomar dos dosis juntas para compensar la dosis omitida.

#### Modificación de la dosis

Si el paciente sufre una toxicidad de grado  $\geq 3$  o una reacción adversa intolerable (ver sección Reacciones adversas), se debe interrumpir o reducir la administración a 300 mg dos veces al día hasta que los síntomas mejoren. Después se puede reanudar el tratamiento con una dosis de 600 mg dos veces al día.

No se recomienda reducir la dosis por debajo de 300 mg dos veces al día porque no se ha establecido la eficacia.

## Poblaciones especiales

### Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección Farmacocinética).

### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Para pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) que no recibían hemodiálisis, la dosis inicial recomendada es de 300 mg dos veces al día (ver las secciones Advertencias y Precauciones y Farmacocinética).

### Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Se dispone de datos limitados sobre la farmacocinética de darolutamida en casos de insuficiencia hepática moderada. Darolutamida no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Para pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (clases B y C de la escala Child-Pugh), la dosis inicial recomendada es de 300 mg dos veces al día (ver las secciones Advertencias y Precauciones y Farmacocinética).

### Población pediátrica

El uso de darolutamida en la población pediátrica para la indicación del tratamiento del CPRCnm no es apropiado.

### Forma de administración

NUBEQA se administra por vía oral.

Los comprimidos se deben tragar enteros con alimentos (ver sección Farmacocinética).

## **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

### Efectos de otros medicamentos sobre darolutamida

#### Inductores de CYP3A4 y P-gp

Darolutamida es un sustrato del CYP3A4 y la glicoproteína P (P-gp).

No se recomienda el uso de inductores potentes y moderados del CYP3A4 ni de inductores de la P-gp (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan, fenitoína y rifampicina) durante el tratamiento con darolutamida, a menos que no exista ninguna alternativa terapéutica. Se debe considerar la elección de un medicamento concomitante alternativo, con un potencial escaso o nulo de inducción del CYP3A4 o la P-gp.

La administración repetida de rifampicina (600 mg), un inductor potente del CYP3A4 y de la P-gp, con una dosis única de darolutamida (600 mg) tomada con alimentos, dio como resultado una disminución del 72% en la exposición media (AUC<sub>0-72</sub>) y una disminución del 52% en la C<sub>máx</sub> de darolutamida.

### Inhibidores de CYP3A4, P-gp y BCRP

Darolutamida es un sustrato del CYP3A4, la P-gp y la proteína de resistencia en cáncer de mama (BCRP).

No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante en caso de administración de inhibidores del CYP3A4, la P-gp y la BCRP. Darolutamida se puede administrar concomitantemente con inhibidores del CYP3A4, la P-gp o la BCRP.

El uso concomitante de darolutamida con una combinación de un inhibidor de P-gp y un inhibidor potente del CYP3A4 aumenta la exposición de darolutamida, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a darolutamida. Se recomienda vigilar a los pacientes más frecuentemente para detectar reacciones adversas a darolutamida y modificar la dosis de darolutamida según sea necesario.

La administración de itraconazol (200 mg dos veces al día en el día 1 y una vez al día en los siguientes 7 días), un potente inhibidor del CYP3A4, la P-gp y la BCRP, con una sola dosis de darolutamida (600 mg en el día 5 tomada con alimentos) dio como resultado un aumento de 1,7 veces en la exposición media ( $AUC_{0-72}$ ) y un aumento de 1,4 veces en la  $C_{m\acute{a}x}$  de darolutamida.

### Inhibidores de UGT1A9

Darolutamida es un sustrato de UGT1A9.

No se espera ninguna interacción farmacológica clínicamente relevante en caso de administración de inhibidores del UGT1A9.

Darolutamida puede administrarse concomitantemente con los inhibidores del UGT1A9.

Un análisis farmacocinético poblacional demostró que la administración simultánea de inhibidores del UGT1A9 con darolutamida dio lugar a un aumento de 1,2 veces la exposición ( $AUC_{0-72}$ ) a darolutamida.

### Efectos de darolutamida sobre otros medicamentos

#### Sustratos de BCRP, OATP1B1 y OATP1B3

Darolutamida es un inhibidor de la proteína de resistencia en cáncer de mama (BCRP) y de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y 1B3.

Se debe evitar la administración conjunta con rosuvastatina, a menos que no exista ninguna alternativa terapéutica. Se debe considerar la elección de un medicamento concomitante alternativo con menos potencial de inhibición de la BCRP, el OATP1B1 y el OATP1B3.

La administración de darolutamida (600 mg dos veces al día durante 5 días) antes de la administración conjunta de una dosis única de rosuvastatina (5 mg) tomada con alimentos dio como resultado un aumento de aproximadamente 5 veces en la exposición media (AUC) y la  $C_{m\acute{a}x}$  de rosuvastatina.

La administración conjunta de darolutamida con otros sustratos BCRP deben evitarse en la medida de lo posible. La administración conjunta de darolutamida puede aumentar las concentraciones plasmáticas de otros sustratos concomitantes de BCRP, OATP1B1 y OATP1B3 (por ejemplo, metotrexato, sulfasalazina, fluvastatina, atorvastatina y pitavastatina). Por tanto, se recomienda vigilar a los pacientes para detectar reacciones adversas de los sustratos BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. Además, se debe seguir la recomendación correspondiente en la información del producto de estos sustratos cuando se administren conjuntamente con darolutamida.

#### Sustratos de P-gp

No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante en caso de administración de sustratos de la P-gp. Darolutamida se puede administrar conjuntamente con sustratos de la P-gp (por ejemplo, digoxina, verapamilo o nifedipina). La administración

conjunta de darolutamida con el sustrato sensible de la P-gp, dabigatrán etexilato, no mostró ningún aumento en la exposición (AUC y  $C_{m\acute{a}x}$ ) a dabigatrán.

#### Sustratos de CYP3A4

Darolutamida es un inductor suave del CYP3A4.

No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante en caso de administración de sustratos del CYP. Darolutamida se puede administrar conjuntamente con sustratos del CYP (por ejemplo, warfarina, L-tiroxina, omeprazol).

La administración de darolutamida (600 mg dos veces al día durante 9 días) antes de la administración conjunta de una dosis única del sustrato sensible del CYP3A4, midazolam (1 mg) junto con alimentos, redujo la exposición media (AUC) y la  $C_{m\acute{a}x}$  de midazolam en un 29% y un 32%, respectivamente.

Darolutamida no inhibió el metabolismo de algunos sustratos seleccionados de CYP in vitro en concentraciones clínicamente relevantes.

#### Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Dado que el tratamiento de deprivación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar de forma cuidadosa la administración conjunta con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade de pointes tales como los antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disopiramida) o de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino y antipsicóticos (p. ej., haloperidol).

#### Uso en Embarazo y lactancia:

##### Fertilidad, embarazo y lactancia

Este medicamento no está indicado en mujeres en edad fértil. No se debe usar en mujeres embarazadas, que puedan quedarse embarazadas o que estén en periodo de lactancia (ver las secciones Indicaciones y Contraindicaciones).

##### Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si darolutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, se debe utilizar un método anticonceptivo de alta eficacia (tasa de fallo por año < 1%) durante el tratamiento con NUBEQA y durante una semana posterior a la finalización del tratamiento para evitar un embarazo.

##### Embarazo:

Por su mecanismo de acción, darolutamida puede provocar daños al feto. No se han realizado estudios preclínicos de toxicidad para la reproducción (ver la sección Preclínica).

Se desconoce si darolutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe usar un preservativo durante el tratamiento y hasta 1 semana después de la finalización del tratamiento con NUBEQA. Se debe evitar la exposición del feto a un inhibidor del receptor de andrógenos a través de la transferencia seminal a la mujer embarazada, dado que esto podría afectar al desarrollo del feto.

##### Lactancia

Se desconoce si darolutamida o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se han realizado estudios en animales para evaluar la excreción de darolutamida o sus metabolitos en la leche materna (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en lactantes.

##### Fertilidad

No se dispone de datos en seres humanos relativos al efecto de darolutamida sobre la fertilidad.

En base a los estudios realizados en animales, NUBEQA puede perjudicar la fertilidad de los hombres con potencial reproductivo (ver sección Preclínica).

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

La influencia de NUBEQA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### **Sobredosis:**

La dosis máxima de darolutamida estudiada clínicamente fue de 900 mg dos veces al día, equivalente a una dosis diaria total de 1800 mg. No se observaron toxicidades limitantes de dosis con esta dosis. Teniendo en cuenta la absorción saturable (ver sección Farmacocinética) y la ausencia de pruebas de toxicidad aguda, no se espera que la ingesta de una dosis de darolutamida superior a la recomendada produzca toxicidad.

En caso de ingesta de una dosis superior a la recomendada, el tratamiento con darolutamida puede continuar con la siguiente dosis según lo programado.

No existe un antídoto específico para darolutamida y no se han establecido los síntomas de una sobredosis.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L02BB06

Grupo farmacoterapéutico:

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Terapia endocrina, Antagonistas de hormonas y agentes relacionados, Antiandrógenos.

Mecanismo de acción

Darolutamida es un inhibidor del receptor androgénico (RA) con una estructura flexible de pirazol sustituido polar, que se une con alta afinidad directamente al dominio de unión de ligando del receptor. Darolutamida inhibe competitivamente la unión de los andrógenos, la translocación nuclear del RA y la transcripción mediada por el RA. Keto darolutamida, un metabolito principal, exhibió una actividad in vitro similar a la de darolutamida. El tratamiento con darolutamida reduce la proliferación de las células tumorales de la próstata consiguiendo una potente actividad antitumoral.

Efectos farmacodinámicos

No se observó ninguna prolongación del intervalo QTcF medio (es decir, mayor de 10 ms) después de la administración por vía oral de 600 mg de darolutamida dos veces al día en comparación con el placebo.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de darolutamida fueron evaluadas en un estudio en fase III multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo (ARAMIS) en pacientes con cáncer de próstata no metastásico (según la evaluación realizada por TC convencional, gammagrafía ósea, RM) resistente a la castración, con un tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (PSADT) de  $\leq 10$  meses.

Los pacientes fueron incluidos en el ensayo si tenían 3 valores crecientes de antígeno prostático específico (PSA) después de la cifra mínima, tomados con al menos 1 semana de diferencia durante la terapia de privación androgénica, un PSA  $\geq 2$  ng/ml en la determinación y un nivel de castración de testosterona sérica  $< 1,7$  nmol/l.

A los pacientes con antecedentes de convulsiones se les permitió entrar en el estudio. En el grupo de darolutamida había 12 pacientes (0,21%) con antecedentes de convulsiones.

Los pacientes con hipertensión no controlada o accidente cerebrovascular reciente (en los últimos 6 meses), infarto de miocardio, angina de pecho grave/inestable, revascularización coronaria o arterial periférica, insuficiencia cardíaca congestiva de Clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA) fueron excluidos del estudio.

Los pacientes que habían recibido tratamiento previo con inhibidores de la RA de segunda generación como enzalutamida, apalutamida y darolutamida, o con inhibidores de la enzima CYP17 como el acetato de abiraterona, así como los pacientes que habían recibido corticosteroides sistémicos a dosis superiores a la equivalente a 10 mg de prednisona/día en los 28 días anteriores a la asignación al azar fueron excluidos del estudio.

En total, 1509 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir 600 mg de darolutamida vía oral dos veces al día (n = 955) o un placebo equivalente (n = 554).

Todos los pacientes recibieron un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) simultáneamente o se sometieron a una orquiectomía bilateral. A los pacientes con presencia de ganglios linfáticos pélvicos < 2 cm en el eje corto por debajo de la bifurcación aórtica se les permitió entrar en el estudio. La ausencia o presencia de metástasis se evaluó mediante una revisión radiológica central independiente. En estos análisis hubo 89 pacientes que fueron identificados retrospectivamente con metástasis al inicio del estudio. La aleatorización se estratificó según el PSADT ( $\leq$  6 meses o  $>$  6 meses) y el uso de tratamiento dirigido a los osteoclastos al entrar en el estudio (sí o no).

Las siguientes características demográficas de los pacientes y de la enfermedad se equilibraron entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue de 74 años (intervalo 48-95) y el 9% de los pacientes tenían 85 años de edad o más. La distribución por razas fue un 79% de raza caucásica, un 13% asiática y un 3% negra. La mayoría de los pacientes tenían una puntuación de Gleason de 7 o más en el momento del diagnóstico (73%). La mediana del PSADT fue de 4,5 meses. El nueve por ciento (9%) de los pacientes se habían sometido a una orquiectomía previa, el 25% de los pacientes se habían sometido a una prostatectomía previa y el 50% de los pacientes se habían sometido al menos a un tratamiento de radioterapia anterior. El setenta y seis por ciento (76%) de los pacientes había recibido más de un tratamiento antihormonal previo. Los pacientes presentaron una puntuación de 0 (69%) o 1 (31%) del estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) en el momento de la incorporación al estudio.

El tratamiento con darolutamida continuó hasta la progresión radiográfica de la enfermedad según evaluación por imagen convencional (TC, gammagrafía ósea, RM) mediante revisión central ciega, hasta toxicidad inaceptable o la retirada del estudio.

El criterio de valoración primario de la eficacia fue la supervivencia libre de metástasis (SLM). Los criterios de valoración secundarios fueron la supervivencia global (SG), el tiempo hasta la progresión del dolor, el tiempo hasta el inicio de la primera quimioterapia citotóxica para el cáncer de próstata, y el tiempo hasta los primeros acontecimientos esqueléticos sintomáticos (definidos como la aparición de cualquiera de los siguientes: radioterapia externa para aliviar los síntomas esqueléticos, una fractura ósea patológica sintomática nueva, la compresión de la médula espinal o la intervención quirúrgica ortopédica relacionada con tumores).

El tratamiento con darolutamida obtuvo una mejoría en la SLM en comparación con el placebo (ver Tabla 2 y Figura 1).

Los resultados en la SLM fueron consistentes entre los subgrupos de pacientes, independientemente del PSADT, el uso previo de fármacos dirigidos al hueso o la presencia de enfermedad locorregional. Otros subgrupos con resultados consistentes de SLM incluyeron el PSA al inicio del estudio, la puntuación de Gleason en el momento del diagnóstico, la edad, la región geográfica, el ECOG PS al inicio del estudio, la raza y el número de tratamientos hormonales previos.

Tras el análisis primario de la SLM, una vez que el estudio fue desenmascarado, a los pacientes que recibieron placebo se les ofreció tratamiento con darolutamida (opción de cruce). De 554 pacientes que recibieron placebo, 170 (31%) pasaron a recibir tratamiento con darolutamida. El análisis de la SG no se ajustó por los efectos de confusión de este cruce.

En el momento del análisis final, el tratamiento con darolutamida resultó en una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia global en comparación con el placebo (no se había alcanzado la mediana en ninguno de los dos grupos, ver Tabla 2 y Figura 2).

El tratamiento con darolutamida también resultó en retrasos en el tiempo hasta la progresión del dolor, el tiempo hasta el inicio de la primera quimioterapia citotóxica y el tiempo hasta el primer acontecimiento esquelético sintomático en comparación con el placebo (ver Tabla 2).

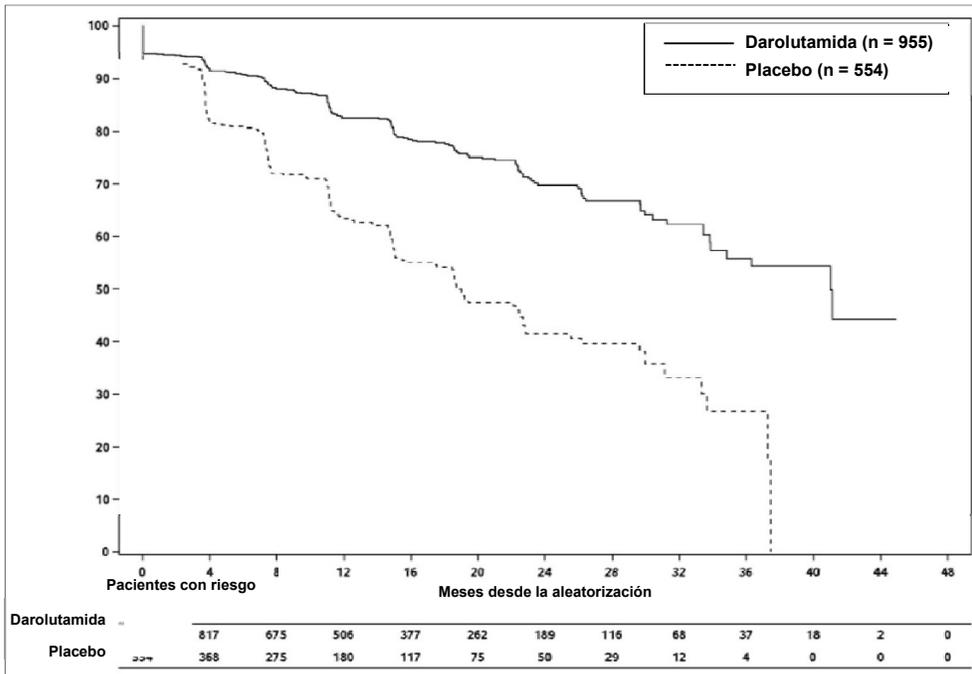
Todos los análisis se realizaron en el conjunto de todos pacientes randomizados ("full set analysis").

**Tabla 2: Resultados de eficacia del estudio ARAMIS**

Parámetro de eficacia	Número de acontecimientos (%)		Mediana (IC 95%)		Hazard Ratio (intervalo de confianza del 95%[IC]) Valor p (bilateral)
	Darolutamida (n=955)	Placebo (n=554)	Darolutamida (n=955)	Placebo (n=554)	
Supervivencia libre de metástasis	221 (23,1%)	216 (39,0%)	40,4 meses (34,3, NA)	18,4 meses (15,5, 22,3)	0,413 (0,341, 0,500) <0,000001
Supervivencia global	148 (15,5%)	106 (19,1%)	NA (56,1, NA)	NA (46,9, NA)	0,685 (0,533, 0,881) 0,003048
Tiempo hasta la progresión del dolor	251 (26,3%)	178 (32,1%)	40,3 meses (33,2, 41,2)	25,4 meses (19,1, 29,6)	0,647 (0,533, 0,785) 0,000008
Tiempo hasta el inicio de la primera quimioterapia citotóxica	127 (13,3%)	98 (17,7%)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	0,579 (0,444, 0,755) 0,000044
Tiempo hasta el primer	29 (3,0%)	28 (5,1%)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	0,484 (0,287,

evento esquelético sintomático					0,815)
					0,005294

- <sup>a</sup> Un hazard ratio < 1 favorece a darolutamida
- <sup>b</sup> El valor p para la SG no alcanzó el umbral predefinido de significación estadística en el momento del análisis provisional de la SG. Por lo tanto (por metodología jerárquica) no se llevó a cabo una prueba formal de la significación de los tres criterios de valoración secundarios restantes.
- <sup>c</sup> El paciente comunicó el resultado mediante el cuestionario Brief Pain Inventory-Short Form NA: No alcanzado.



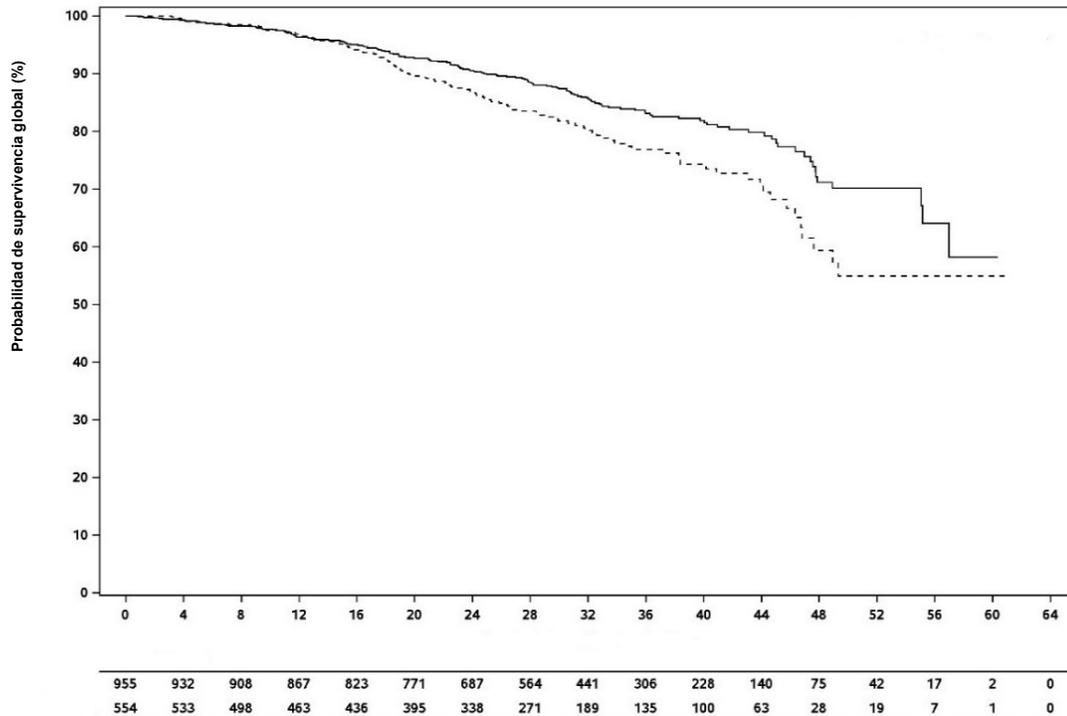
El tratamiento con darolutamida también se tradujo en una supervivencia libre de progresión más prolongada (SLP, mediana de 36,8 frente a 14,8 meses, HR =

0,380,  $p < 0,000001$  nominal) y el tiempo hasta la progresión del PSA (mediana 33,2 frente a 7,3 meses, HR = 0,130,  $p < 0,000001$  nominal). Se observó una coherencia en el efecto en todas las medidas de la supervivencia (SLM, SG y SLP).

**Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de metástasis**



**Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global**



Los pacientes que recibieron darolutamida en el estudio ARAMIS mostraron una tasa de respuesta de PSA confirmada significativamente más alta (definida como una reducción  $\geq$  del 50% del valor inicial), en comparación con los pacientes que recibieron placebo, 83,6% frente al 7,6% (diferencia = 76%,  $p < 0,000001$ ).

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con darolutamida en neoplasias malignas de próstata en todos los subgrupos de población pediátrica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

##### Introducción general

Darolutamida consta de dos diastereómeros [(S,R)-darolutamida y (S,S)-darolutamida] que se interconvierten a través del principal metabolito circulante denominado keto-darolutamida. In vitro, las tres sustancias muestran una actividad farmacológica similar. Darolutamida es muy poco soluble en disolventes acuosos en un amplio rango de pH y en general más soluble en disolventes orgánicos.

##### Absorción

Después de la administración oral de 600 mg (2 comprimidos de 300 mg), suelen alcanzarse unas concentraciones plasmáticas máximas de darolutamida de 4,79 mg/l (coeficiente de

variación: 30,9%) alrededor de 4 horas después de la administración. La proporción de los dos diastereómeros, (S,R)-darolutamida a (S,S)-darolutamida, cambió de una proporción de 1:1 en el comprimido, a una proporción de aproximadamente 1:9 en el plasma basada en los datos del AUC<sub>0-12</sub> en estado estacionario. Después de la administración oral con alimentos, se alcanza el estado estacionario al cabo de 2-5 días de la dosificación repetida dos veces al día.

La biodisponibilidad absoluta en comparación con la inyección intravenosa es de aproximadamente el 30% tras la administración oral de un comprimido de NUBEQA con 300 mg de darolutamida en ayunas. La biodisponibilidad de darolutamida aumentó de 2,0 a 2,5 veces cuando se administró con alimentos. Se observó un aumento similar de la exposición para el metabolito principal, la keto-darolutamida.

#### Distribución

El volumen aparente de distribución de darolutamida tras la administración intravenosa es de 119 l, lo que indica que darolutamida se distribuye ampliamente en todo el organismo, tanto en el espacio líquido intracelular como extracelular.

Darolutamida se une de forma moderada (92%) a las proteínas plasmáticas humanas, sin diferencia alguna entre los dos diastereómeros. El metabolito principal de darolutamida, keto-darolutamida, se une en gran medida (99,8%) a las proteínas plasmáticas.

El paso de darolutamida a través de la barrera hematoencefálica no se ha estudiado clínicamente. Sin embargo, las exposiciones cerebrales a darolutamida en términos del AUC<sub>0-24</sub> son muy bajas, con un 4,5% de exposición plasmática después de una sola dosis en ratas y un 1,9-3,9% después de administrar dosis repetidas en ratones. Esto indica un paso reducido de darolutamida a través de la barrera hematoencefálica intacta en ratas y ratones y una baja probabilidad de que darolutamida atraviese la barrera hematoencefálica intacta en humanos en un grado clínicamente relevante.

#### Biotransformación

Los diastereómeros (S,R)-darolutamida y (S,S)-darolutamida pueden interconvertirse a través del metabolito keto-darolutamida, con preferencia por (S,S)-darolutamida.

Después de una sola administración oral de 300 mg de <sup>14</sup>C-darolutamida como solución oral, keto-darolutamida fue el único metabolito principal, con una exposición plasmática total aproximadamente dos veces mayor que la de darolutamida. Darolutamida y keto-darolutamida representaron conjuntamente el 87,4% de la radiactividad del <sup>14</sup>C en el plasma, lo que indica que todos los demás metabolitos son de menor importancia.

Darolutamida se metaboliza fundamentalmente mediante metabolismo oxidativo mediado principalmente por el CYP3A4, así como por glucuronidación directa mediada preferentemente por UGT1A9 y UGT1A1. Además, se demostró que principalmente las isoformas AKR1C catalizan la reducción de keto-darolutamida a la sustancia de los diastereómeros.

#### Eliminación

La semivida efectiva de darolutamida y keto-darolutamida en el plasma de los pacientes es de aproximadamente 20 horas. De los dos diastereómeros que componen darolutamida, (S,R)-darolutamida tiene una semivida efectiva más corta, de 9 horas, en comparación con (S,S)-darolutamida, con una semivida efectiva de 22 horas. El aclaramiento de darolutamida después de la administración intravenosa fue de 116 ml/min (CV: 39,7%). Un total de 63,4% del material relacionado con la sustancia se excreta por la orina (inalterado aproximadamente el 7%), y el 32,4% se excreta por las heces. Más del 95% de la dosis se eliminó en los 7 días siguientes a la administración.

Linealidad/No linealidad

En el intervalo de dosis de 100 a 700 mg (después de una sola dosis y en estado estacionario), la exposición a los dos diastereómeros y al metabolito principal keto-darolutamida aumenta prácticamente de manera lineal en función de la dosis. Debido a una saturación de la absorción, a 900 mg dos veces al día, no se observó un aumento adicional en la exposición a darolutamida.

#### Poblaciones especiales

##### Personas de edad avanzada

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de darolutamida (65-95 años).

##### Insuficiencia renal

En un estudio clínico de farmacocinética, el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de darolutamida fueron 2,5 y 1,6 veces más altas en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] de 15 a 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en comparación con los voluntarios sanos.

Un análisis farmacocinético poblacional indicó una exposición 1,1, 1,3 y aproximadamente 1,5 veces mayor (AUC) a darolutamida en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave (TFGe de 15 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en comparación con pacientes con una función renal normal.

No se ha estudiado la farmacocinética de darolutamida en pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis (TFGe < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

##### Insuficiencia hepática

En un estudio clínico de farmacocinética, la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de darolutamida fueron 1,5 y 1,9 veces más altos en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) en comparación con los voluntarios sanos. No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

##### Diferencias étnicas

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de darolutamida según el origen étnico (caucásico, japonés, asiático no japonés, negro o afroamericano). Un análisis farmacocinético poblacional indicó un aumento de 1,4 veces la exposición (AUC) en los pacientes japoneses en comparación con los pacientes de todas las demás regiones.

#### Datos preclínicos sobre seguridad

##### Toxicidad sistémica

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y perros, los principales hallazgos fueron alteraciones en los órganos reproductores masculinos (disminución del peso de los órganos con atrofia de la próstata y los epidídimos). Estos efectos se presentaron con exposiciones sistémicas del orden o por debajo de la exposición humana prevista (basado en una comparación del AUC). Otros cambios en los tejidos reproductivos incluyeron un aumento mínimo de la vacuolización de la glándula pituitaria, atrofia y reducción secretora en las vesículas seminales y glándulas mamarias en las ratas, así como hipospermia testicular, dilatación y degeneración de los túbulos seminíferos en perros. Los cambios en los órganos reproductores masculinos en ambas especies fueron consistentes con la actividad farmacológica de darolutamida y revirtieron o se resolvieron parcialmente después de períodos de recuperación de 4 a 8 semanas.

##### Embriotoxicidad / Teratogenicidad

No se han realizado estudios sobre toxicidad para el desarrollo

##### Toxicidad para la reproducción

No se han realizado estudios sobre toxicidad para la reproducción. No obstante, es probable que la fertilidad masculina se vea afectada en base a los hallazgos en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y perros, lo que es coherente con la actividad farmacológica de darolutamida.

#### Genotoxicidad y carcinogenicidad

Darolutamida no indujo mutaciones en la prueba de mutagénesis microbiana (Ames). En concentraciones elevadas, darolutamida indujo aberraciones cromosómicas estructurales in vitro en cultivos de linfocitos humanos. Sin embargo, en el ensayo in vivo combinado de micronúcleos en médula ósea y el ensayo Comet en el hígado y el duodeno de la rata, no se observó genotoxicidad en exposiciones superiores a la exposición humana máxima. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de darolutamida.

#### Farmacología de seguridad

In vitro, darolutamida inhibió débilmente la corriente de potasio hERG y el canal de calcio tipo L. In vivo, en perros anestesiados, darolutamida disminuyó ligeramente la duración del intervalo QT, pero este efecto no se encontró en perros conscientes.

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de mayo de 2022.