CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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

Indicaciones terapéuticas:

NUBEQA está indicado para el tratamiento de hombres adultos con
Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) con alto riesgo de desarrollar cáncer con enfermedad metastásica (ver sección Farmacodinamia).
Cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con docetaxel y terapia de deprivación de andrógenos (ver sección Farmcodinamia).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los 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.
Aumento de las transaminasas hepáticas En el caso de aumentos de las transaminasas hepáticas que sugieran daño hepático idiosincrático inducido por fármaco y relacionado con darolutamida, suspenda definitivamente el tratamiento con darolutamida (ver sección Reacciones Adversas).
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).
La terapia de deprivación 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 4.5), 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 $C_{máx}$ de darolutamida.

Inhibidores de UGT1A9

Darolutamida es un substrato 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.

Docetaxel La administración de darolutamida en combinación con docetaxel no dio lugar a cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de darolutamida en pacientes con CPHSm

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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$) 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 $C_{máx}$ 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.
Docetaxel
La administración de darolutamida en combinación con docetaxel no dio lugar a cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de docetaxel en pacientes con CPHSm
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).

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en pacientes con

CPRCnm que reciben darolutamida son fatiga/trastornos asténicos (15,8%).

CPHSm que reciben darolutamida en combinación con docetaxel son erupción (16,6%) e hipertensión (13,8%).

Para obtener información adicional sobre la seguridad cuando se administra darolutamida en combinación, consulte la información del producto de cada uno de los medicamentos.

Lista tabulada de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas observadas en pacientes con CPRCnm tratados con darolutamida. En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en pacientes con CPHSm tratados con darolutamida en combinación con docetaxel.

Las reacciones adversas están clasificadas según la Clasificación por Órganos y Sistemas. Se agrupan según sus frecuencias. Los grupos de frecuencias se definen mediante la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 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[a]

Clasificación por Órganos y Sistemas (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos cardíacos		Cardiopatía isquémica[b] Insuficiencia cardíaca[c]

Clasificación por Órganos y Sistemas (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos cardíacos		Cardiopatía isquémica[b] Insuficiencia cardíaca[c]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción[d]
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[e]	
Exploraciones complementarias[f]	Disminución del recuento de neutrófilos Aumento de bilirrubina en sangre Aumento de la AST	
	neutrófilos Aumento de bilirrubina en sangre Aumento de la AST	

A La mediana de la duración de la exposición fue de 14,8 meses (intervalo: 0,0 a 44,3 meses) en los pacientes tratados con darolutamida y de 11,0 meses (intervalo: 0,1 a 40,5 meses) en los pacientes tratados con placebo.

B 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.

C Incluye insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, choque cardiogénico.

D Incluye erupción, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustular, eritema, dermatitis.

E Incluye fatiga y astenia, letargia y malestar general.

F Criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos (CTCAE) versión 4.03. La incidencia está basada en los valores notificados como anomalías de laboratorio.

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas en pacientes con CPHSm tratados con darolutamida en combinación con docetaxel en el estudio ARASENSa, b

Clasificación por Órganos y Sistemas (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos vasculares	Hipertensiónc	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupciónd, e	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fracturas
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Ginecomastia
Exploraciones complementariasf	Disminución del recuento de neutrófilos Aumento de bilirrubina en sangre Aumento de la ALT Aumento de la AST	

A La mediana de duración de la exposición fue de 41,0 meses (intervalo: 0,1 a 56,5 meses) en los pacientes tratados con darolutamida + docetaxel y 16,7 meses (intervalo: 0,3 a 55.8 meses) en los pacientes tratados con placebo + docetaxel.

B Las incidencias de reacciones adversas pueden no ser atribuibles a darolutamida sola, sino que pueden contener contribuciones de otros medicamentos utilizados en combinación.

C Incluye hipertensión, presión arterial aumentada, emergencia hipertensiva.

D Incluye erupción, erupción medicamentosa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustular, erupción vesicular, eritema, dermatitis.

E La incidencia fue máxima durante los primeros 6 meses de tratamiento.

F Criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos (CTCAE) versión 4.03. La incidencia está basada en los valores notificados como anomalías de laboratorio.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

Se han notificado casos de daño hepático idiosincrásico inducido por fármacos de grado 3 y 4 con aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST) hasta ≥ 5 y ≥ 20 veces el límite superior de la normalidad (LSN) en los estudios clínicos con darolutamida incluyendo un caso de aumento de transaminasas junto con un aumento simultáneo de la bilirrubina total hasta 3 veces el límite superior de la normalidad. El tiempo hasta el inicio osciló entre 1 mes y 10,5 meses después del inicio de darolutamida. Las elevaciones de ALT y AST fueron reversibles al suspender darolutamida. Para recomendaciones específicas, ver sección Advertencias y Precauciones.

Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm)

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 en sangre

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 grupo 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 grupo 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.

Cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm)

Hipertensión

En el estudio ARASENS se notificó hipertensión en el 13,8% de los pacientes tratados con darolutamida+docetaxel y en el 9,4% de los pacientes tratados con placebo+docetaxel.

Se notificó hipertensión de grado 3 en el 6,4% de los pacientes tratados con darolutamida+docetaxel en comparación con el 3,5% de los pacientes tratados con placebo+docetaxel. Un paciente tuvo hipertensión de grado 4 en cada grupo de tratamiento.

Se notificó un caso de hipertensión de grado 5 con arteriosclerosis de grado 5 en el grupo de darolutamida+docetaxel. Este paciente tenía antecedentes de hipertensión de larga duración y tabaquismo y el caso se produjo más de 3 años después de iniciar el tratamiento con darolutamida. Los episodios de hipertensión se notificaron con mayor frecuencia en pacientes sin antecedentes médicos de hipertensión en ambos grupos de tratamiento.

Fracturas

Se produjeron fracturas en el 7,5% de los pacientes tratados con darolutamida+docetaxel y en el 5,1% de los pacientes tratados con placebo+docetaxel.

Disminución del recuento de neutrófilos

La disminución del recuento de neutrófilos se notificó como una anomalía de laboratorio en el 50,6% de los pacientes tratados con darolutamida+docetaxel y en el 45,5% de los pacientes tratados con placebo+docetaxel. Se notificó una disminución del recuento de neutrófilos de grado 3 y grado 4 en el 34,4% de los pacientes tratados con darolutamida +docetaxel y en el 31,4% de los pacientes tratados con placebo+docetaxel. En ambos grupos de tratamiento, las incidencias de disminución del recuento de neutrófilos y neutropenia fueron mayores durante los primeros meses de tratamiento, después de lo cual la incidencia y la gravedad de los acontecimientos disminuyeron.

Aumento de bilirrubina en sangre

El aumento de bilirrubina se notificó como una anomalía de laboratorio en el 19,6% de los pacientes tratados con darolutamida+docetaxel y en el 10,0% de los pacientes tratados con placebo+docetaxel. Los acontecimientos mostraron una intensidad predominante de grado 1 o 2. Se notificó un aumento de bilirrubina de grado 3 y grado 4 en el 0,5% de los pacientes tratados con darolutamida +docetaxel y en el 0,3% de los pacientes tratados con placebo+docetaxel.

Aumento de la ALT y de la AST

El aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) se notificó como una anomalía de laboratorio en el 42,3% de los pacientes tratados con darolutamida+docetaxel y en el 38,0% de los pacientes tratados con placebo+docetaxel. El aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) se notificó como una anomalía de laboratorio en el 43,9% de los pacientes tratados con darolutamida+docetaxel y en el 39,3% de los pacientes tratados con placebo+docetaxel. Los aumentos de ALT y ASTmostraron una intensidad predominante de grado 1. Se notificaron aumentos de la ALT de grado 3 y grado 4 en el 3,7% de los pacientes tratados con darolutamida+docetaxel y en el 3,0% de los pacientes tratados con placebo+docetaxel. Se notificaron aumentos de la AST de grado 3 y grado 4 en el 3,6% de los pacientes tratados con darolutamida+docetaxel y en el 2,3% de los pacientes tratados con placebo+docetaxel.

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

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 administración de darolutamida hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inacepable.

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.

Cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPHSm

Los pacientes con CPHSm deben iniciar daralutamida en combinación con docetaxel (ver Farmacodinamia). El primero de los 6 ciclos de docetaxel debe administrarse en las 6 semanas siguientes al inicio del tratamiento con darolutamida. Deben seguirse las recomendaciones de la información del producto de docetaxel. El tratamiento con darolutamida debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable, incluso si se retrasa, interrumpe o suspende un ciclo de docetaxel.

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 ≥ 3 o una reacción adversa intolerable relacionada con darolutamida (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^2) 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 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_{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 $C_{máx}$ de darolutamida.

Inhibidores de UGT1A9

Darolutamida es un substrato 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.

Docetaxel

La administración de darolutamida en combinación con docetaxel no dio lugar a cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de darolutamida en pacientes con CHPSm (ver Farmacodinamia)

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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$) 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 $C_{máx}$ 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.

Docetaxel

La administración de darolutamida en combinación con docetaxel no dio lugar a cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de darolutamida en pacientes con CHPSm (ver Farmacodinamia)

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:

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 y seguridad).
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 Preclínica y Seguridad). 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 y Seguridad).

Efectos sobre la conducciòn de vehìculos/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: 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 se establecieron en dos estudios multicéntricos de fase III aleatorizados y controlados con placebo en pacientes con CPRCnm (ARAMIS) y CPHSm (ARASENS). Todos los pacientes recibieron un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) simultáneamente o se sometieron a una orquiectomía bilateral.

Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm

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 ≤ 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 ≥ 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 (≤ 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 3 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 3 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 3).

En el momento del análisis final, la mediana de la duración del tratamiento en los pacientes tratados con darolutamida fue de 33,3 meses (intervalo: 0,0 a 74,0 meses) durante el periodo combinado de doble enmascaramiento y abierto.

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

Tabla 3: Resultados de eficacia del estudio ARAMIS

Parámetro de eficacia	**Número (%)de pacientes con eventos**		**Mediana (meses) (IC 95%)**		**Hazard Ratio[b] (intervalo de confianza del 95%[IC]) Valor p (bilateral)**
	Darolutamida (n=955)	**Placebo**a **(n=554)**	**Darolutamida (n=955)**	**Placebo**a **(n=554)**	
Supervivencia libre de metástasisc	221 (23,1%)	216 (39,0%)	40,4 (34,3, NA)	18,4 (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 dolorc,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
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, 0,815)

evento esquelético sintomático					0,005294

[a] incluyendo 170 pacientes que pasaron a recibir darolutamida

[b] un hazard ratio < 1 favorece a darolutamida

[c] para la SLP y el tiempo hasta progresión del dolor, el análisis realizado en el tiempo del análisis completo se considera como el análisis final

[d] El paciente comunicó el resultado mediante el cuestionario Brief Pain Inventory-Short Form

NA: No alcanzado.

El tratamiento con darolutamida se tradujo en una supervivencia libre de progresión más larga (SLP, mediana de 36,8 frente a 14,8 meses, HR = 0,380, p < 0,000001 nominal) y tiempo hasta la progresión del PSA (mediana 29,5 frente a 7,2 meses, HR = 0,164, p < 0,000001 nominal) más largo. Se observó consistencia en el efecto en todas las medidas de la supervivencia (SLM, SG y SL

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de metástasis (ARAMIS)

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de metástasis (ARAMIS)

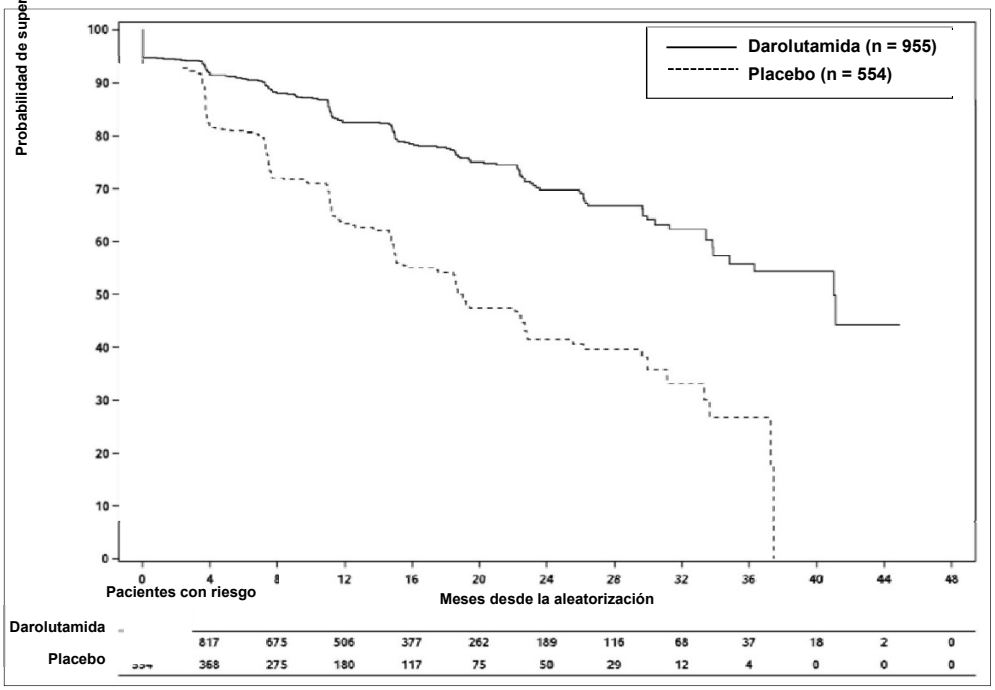
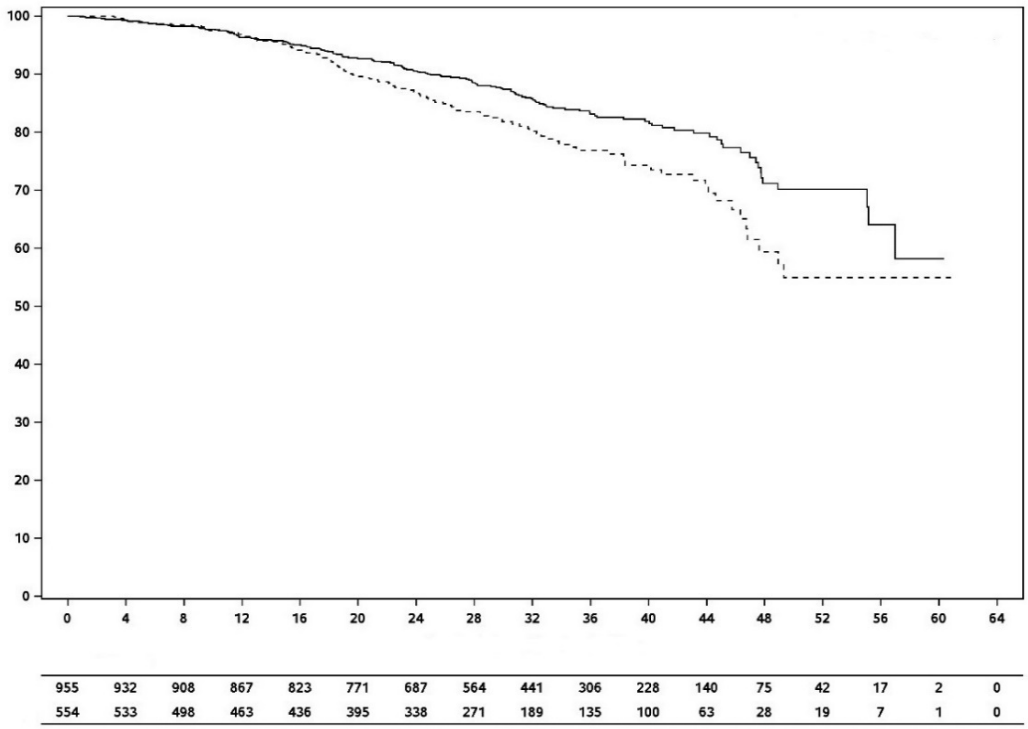


Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global (ARAMIS)



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

Cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm)

La eficacia y la seguridad de darolutamida en combinación con docetaxel fueron evaluadas en un estudio de fase III multicéntrico, con doble enmascaramiento y controlado con placebo (ARASENS) en pacientes con CPHSm. En total, 1306 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a recibir 600 mg de darolutamida vía oral dos veces al día (n=651) o un placebo equivalente (n=655), de forma concomitante con 75 mg/m^2 de docetaxel durante 6 ciclos. El tratamiento con darolutamida o placebo continuó hasta la enfermedad progresiva sintomática, cambio de tratamiento antineoplásico, toxicidad inaceptable, muerte o la retirada del estudio.

La presencia de metástasis se evaluó mediante una revisión radiológica central independiente. Se excluyó del estudio a los pacientes que solo presentaban afectación de los ganglios linfáticos regionales (M0). La aleatorización se estratificó según la extensión de la enfermedad (solo metástasis en los ganglios linfáticos no regionales (M1a), metástasis óseas con o sin metástasis en los ganglios linfáticos (M1b) o metástasis viscerales con o sin metástasis en los ganglios linfáticos o con o sin metástasis óseas (M1c)) y según el nivel de fosfatasa alcalina (< o ≥ límite superior de la normalidad) al entrar en el estudio. A los pacientes con metástasis cerebrales se les permitió participar en el estudio, pero no se incluyó a ningún paciente con metástasis cerebrales

Las siguientes características demográficas de los pacientes y de la enfermedad se equilibraron entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 67 años (intervalo 41-89) y el 0,5% de los pacientes tenían 85 años de edad o más. La distribución por razas fue un 52% de raza caucásica, un 36% asiática y un 4% negra. La mayoría de los pacientes tenían una puntuación de Gleason de 8 o más en el momento del diagnóstico (78%). El 71%

de los pacientes presentaron una puntuación de ECOG PS de 0 y el 29% de los pacientes presentaron una puntuación de ECOG PS de 1. Había un 86,1% de pacientes con enfermedad *de novo* y un 12,9% de pacientes con enfermedad recurrente. Al entrar en el estudio, el 3% de los pacientes tenía M1a, el 79,5% tenía M1b y el 17,5% tenía M1c; la fosfatasa alcalina era < LSN en el 44,5% de los pacientes y ≥ LSN en el 55,5% de los pacientes; la mediana del nivel de PSA al inicio era de 30,3 µg/l y 24,2 µg/l para darolutamida frente al grupo de placebo, respectivamente. Se permitió la entrada en el estudio de pacientes con antecedentes médicos de convulsiones, y se incluyó a 4 pacientes (0,6%) en el grupo de darolutamida+docetaxel.
El 77% de los pacientes tenía alto volumen de enfermedad y el 23,0% tenía bajo volumen de enfermedad. La enfermedad de alto volumen se definió como la presencia de metástasis viscerales o 4 o más lesiones óseas, con al menos 1 metástasis más allá de la columna vertebral y los huesos pélvicos. Alrededor de un 25% de los pacientes recibieron tratamiento concomitante con bisfosfonatos o denosumab.
La variable primaria de la eficacia fue la supervivencia global (SG). Las variables secundarias fueron el tiempo hasta el cáncer de próstata resistente a la castración, el tiempo hasta la progresión del dolor, la supervivencia libre de eventos esqueléticos sintomáticos (SL-EES), el tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático (EES), el tiempo hasta el inicio del tratamiento antineoplásico posterior, el tiempo hasta el empeoramiento de los síntomas físicos relacionados con la enfermedad y el tiempo hasta el inicio del uso de opiáceos durante ≥ 7 días consecutivos. La progresión del dolor se evaluó por los resultados percibidos por el paciente (RPP) mediante el Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF), definido como un empeoramiento de al menos 2 puntos desde el nadir y el inicio del uso de opiáceos de acción corta o prolongada para el dolor durante ≥ 7 días consecutivos.
La mediana de la duración del tratamiento fue de 41,0 meses (intervalo: 0,1 a 56,5 meses) en los pacientes tratados con darolutamida+docetaxel y de 16,7 meses (intervalo: 0,3 a 55,8 meses) en los pacientes tratados con placebo+docetaxel.
El 87,6% y el 85,5% de los pacientes recibieron 6 ciclos completos de docetaxel y el 1,5% y el 2,0% de los pacientes no recibieron docetaxel en el grupo de darolutamida+docetaxel y en el de placebo+docetaxel, respectivamente.

Tabla 4: Resultados de eficacia del estudio ARASENS

Parámetro de eficacia	**Número (%) de pacientes con eventos**		**Mediana (meses) (IC 95%)**		**Hazard Ratio[b] (intervalo de confianza del 95%[IC]) Valor p (unilateral)[c]**
	Darolutamida + docetaxel (N=651)	**Placebo + docetaxel (N=654)[a]**	**Darolutamida + docetaxel (N=651)**	**Placebo + docetaxel (N=654)[a]**	
Supervivencia global [d]	229 (35,2%)	304 (46,5%)	NA (NA, NA)	48,9 (44,4, NA)	0,675 (0,568, 0,801) < 0,0001

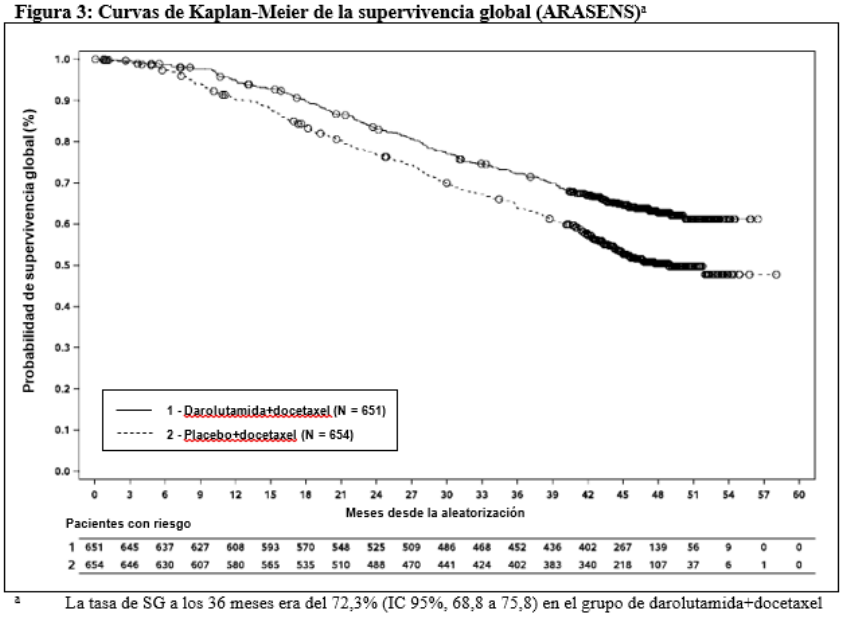
[a] se excluyó de todos los análisis a un paciente del grupo del placebo
[b] un hazard ratio < 1 favorece a darolutamida
[c] basado en la estratificación por el test log rank
[d] los resultados de la SG fueron consistentes en todos los subgrupos de pacientes, incluyendo la extensión de la enfermedad y los niveles de fosfatasa alcalina
NA: no alcanzado

Las siguientes variables secundarias de eficacia mostraron una ventaja estadísticamente significativa a favor de los pacientes del grupo darolutamida+docetaxel en comparación con los pacientes del grupo placebo+docetaxel: tiempo hasta el cáncer de próstata resistente a la castración (mediana NR frente a 19,1 meses; HR=0,357, p< 0,0001); tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático (mediana NR vs NR meses; HR=0,712, p=0,0081); tiempo hasta el inicio de la quimioterapia antineoplásica posterior (mediana de NR frente a

25,3 meses; HR=0,388, p<0,0001); tiempo hasta la progresión del dolor (mediana NR vs 27,5 meses; HR=0,792, p=0,0058); tiempo de supervivencia libre de eventos esqueléticos sintomáticos (mediana 51,2 frente a 39,7 meses; HR=0,609, p<0,0001).

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global (ARASENS)[a]

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global (ARASENS)[a]



[a] La tasa de SG a los 36 meses era del 72,3% (IC 95%, 68,8 a 75,8) en el grupo de darolutamida+docetaxel frente al 63,8% (IC 95%, 60,1 a 67,6) en el grupo de placebo+docetaxel.
La tasa de SG a los 48 meses era del 62,7% (IC 95%, 58,7 a 66,7) en el grupo de darolutamida+docetaxel frente al 50,4% (IC 95%, 46,3 a 54,6) en el grupo de placebo+docetaxel.

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) dos veces al día, las concentraciones plasmáticas máximas de darolutamida en estado estacionario fueron de 4,79 mg/l (coeficiente de variación: 30,9%) en los pacientes CPRCnm del ensayo ARAMIS y de 3,84 mg/l (coeficiente de variación: 35,6%) en los pacientes CPHSm del ensayo ARASENS. La mediana de tiempo en alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas fue de 3 a 4 horas. 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 AUC0-12 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_{0-24} 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 ^{14}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 ^{14}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 18 a 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 $C_{máx}$ 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^2) 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^2) 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^2).
Insuficiencia hepática
En un estudio clínico de farmacocinética, la $C_{máx}$ 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 medio geométrico en la exposición (AUC) de hasta 1,56 veces (90% CI: 1,43 a 1,70) en los pacientes japoneses en comparación con los pacientes de todas las demás regiones en ambos ensayos ARAMIS y ARASENS.

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, daroluta?mida 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

La administración oral de darolutamida a ratones transgénicos rasH2 macho durante 6 meses no mostró potencial carcinogénico a dosis de hasta 1000 mg/kg/día, lo que supone 0,9-1,3 veces para darolutamida y 2,1-2,3 veces para ceto-darolutamida la exposición clínica (AUC) a la dosis clínica diaria recomendada de 1200 mg/día. Sobre la base de este estudio no puede excluirse completamente el riesgo 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: 31 de octubre de 2023**.**