



RCP disponibile a pag. 3

NUBEQA® (Darolutamide) è il nuovo inibitore del recettore degli androgeni **rimborsato e disponibile per i pazienti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione non metastatico (nmCRPC)** ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica¹.

SINTESI

Nubeqa è disponibile in confezione da 112 compresse rivestite con film ed è in classe H con un regime di fornitura RNRL (Ricetta Non Ripetibile Limitativa)⁹

La prescrizione di Nubeqa non determina un incremento dei costi rispetto alla prescrizione degli altri ARI attualmente rimborsati, ma porta un beneficio per il paziente in termini di incremento della sopravvivenza², ritardo della comparsa di metastasi³, mantenimento della qualità di vita, limitato numero di eventi avversi^{4,5} e basso potenziale di interazioni farmacologiche⁶.*

BACKGROUND

Il tumore della prostata metastatico resistente alla castrazione è uno stadio avanzato e incurabile di malattia, in cui la presenza di metastasi è associata ad un peggioramento progressivo della qualità della vita, ad una riduzione della sua durata³ e ad un incremento dell'impegno clinico ed economico per migliorare le condizioni del paziente.

Non esistono, ad oggi, trattamenti con intento curativo per i pazienti nmCRPC e quindi l'obiettivo più importante per questi pazienti è ritardare la progressione allo stadio metastatico e le relative conseguenze, prolungando la sopravvivenza e mantenendo la qualità della vita.²

RISULTATI

Nello studio ARAMIS, **NUBEQA® (Darolutamide)** ha dimostrato efficacia nel **prolungare la sopravvivenza libera da metastasi e la sopravvivenza globale dei pazienti trattati (Aramis)**. NUBEQA® (Darolutamide) ha aumentato significativamente la mediana della sopravvivenza libera da metastasi **ritardando la comparsa della malattia metastatica di 22 mesi** rispetto al placebo al braccio placebo+ADT e **riducendo il rischio di morte del 31%**, mantenendo allo stesso tempo la qualità di vita^{2,3}. Considerando la rilevanza della qualità di vita in questi pazienti, essendo anziani

e molto spesso con diverse comorbidità, la scelta del trattamento deve considerare anche gli eventi avversi correlati. **NUBEQA® (Darolutamide) è unico dal punto di vista farmacologico** e attraversa solo minimamente la barriera emato-encefalica, quindi **ha una potenziale inferiore tossicità centrale rispetto ad altri ARI di seconda generazione approvati per il trattamento di nmCRPC** ^{1,4,5,7}. Il tasso e il numero di AE emergenti durante il trattamento sono risultati inferiori per Darolutamide rispetto agli altri ARI di seconda generazione⁸. Infine, poiché ha un'elevata affinità per il recettore degli androgeni ma una bassa affinità per i recettori del GABA, **NUBEQA® (Darolutamide) ha un basso potenziale di interazioni farmacologiche** ^{1,6}

La dose raccomandata è di 600 mg di Darolutamide (due compresse da 300 mg) due volte al giorno, equivalenti a una dose giornaliera totale di 1200 mg¹.

E' disponibile nella confezione da 112 compresse rivestite con film ed è stato inserito in Classe: H con un regime di fornitura RNRL (Ricetta Non Ripetibile Limitativa)⁹. Come riportato in Gazzetta Ufficiale NUBEQA® (Darolutamide) è prescrivibile dagli specialisti Oncologo e Urologo. NUBEQA® (Darolutamide) infine, risulta avere un prezzo ex-factory in linea con gli altri inibitori del recettore per gli androgeni.^{9,10,11}

*Confronto tra i prezzi ex-factory indicati in Gazzetta Ufficiale ^{9,10,11}

Bibliografia

1. Nubeqa®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
2. Fizazi K et al. N Engl J Med 2020;383:1040-1049
3. Fizazi K et al. N Engl J Med 2019;380:1235-1246.
4. Ito Y, Sadar MD. Res Rep Urol. 2018;10:23-32.
5. Moilanen AM et al. Sci Rep 2015;5:12007
6. Shore N et al. Targeted Oncology 2019;14:527-539.
7. Halabi et al., The Journal Of Urology Vol. 206, 298-307, August 2021
8. Palmieri VE et al. Expert Rev Clin Pharmacol 2021;1-10
9. GU Serie Generale n.44 del 22-02-2021
10. GU Serie Generale n.289 del 10-12-2019
11. GU Serie Generale n. 248 del 16-10-2021

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale.
Prezzo ex-factory (iva esclusa): € 3.593,07 al lordo delle riduzioni temporanee di legge | Classe di rimborsabilità: H, Regime RNRL.

Questo materiale viene distribuito solo unitamente ad RCP di prodotto.

PP-NUB-IT-0101-1 | Depositato presso AIFA in data 25/10/2021



NUBEQA®

(darolutamide) 300 mg tablets

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NUBEQA 300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 300 mg di darolutamide.

Eccipiente con effetti noti

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 186 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Comprese ovali da bianco a biancastro con lunghezza di 16 mm e larghezza di 8 mm, con inciso "300" su un lato e "BAYER" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NUBEQA è indicato per il trattamento degli uomini adulti con carcinoma prostatico non metastatico resistente alla castrazione (nmCRPC) che sono ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico specialista esperto nel trattamento del carcinoma prostatico.

Posologia

La dose raccomandata è di 600 mg di darolutamide (due compresse da 300 mg) due volte al giorno, equivalenti a una dose giornaliera totale di 1200 mg (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti non sottoposti a castrazione chirurgica, è necessario proseguire la castrazione medica con un analogo dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone-Releasing Hormone*, LHRH) durante il trattamento.

Dose dimenticata

Se una dose viene dimenticata, questa deve essere assunta non appena il paziente se lo ricorda, prima della successiva dose programmata. Il paziente non deve assumere due dosi contemporaneamente per compensare la dose dimenticata.

Modifica della dose

Se un paziente manifesta una tossicità di Grado ≥ 3 o una reazione avversa intollerabile (vedere paragrafo 4.8), la somministrazione deve essere sospesa o la dose ridotta a 300 mg due volte al giorno fino al miglioramento dei sintomi. Il trattamento potrà quindi essere ripreso a una dose di 600 mg due volte al giorno.

Una riduzione della dose al di sotto di 300 mg non è raccomandata, perché l'efficacia non è stata stabilita.

Popolazioni speciali

Anziani

Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose. Per i pazienti con insufficienza renale severa (eGFR 15-29 mL/min/1,73 m²) ma non in emodialisi, la dose di inizio raccomandata è di 300 mg due volte al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica lieve non è necessario alcun aggiustamento della dose.

I dati disponibili sulla farmacocinetica di darolutamide nell'insufficienza epatica moderata sono limitati.

Darolutamide non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica severa.

Per i pazienti con insufficienza epatica moderata e severa (Classi Child-Pugh B e C), la dose iniziale raccomandata è di 300 mg due volte al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di darolutamide nella popolazione pediatrica per l'indicazione del trattamento di nmCRPC.

Modo di somministrazione

NUBEQA è per uso orale.

Le compresse devono essere deglutite intere durante i pasti (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Donne in età fertile o in stato di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Insufficienza renale

I dati disponibili nei pazienti con grave insufficienza renale sono limitati.

Poiché l'esposizione potrebbe essere aumentata, questi pazienti devono essere strettamente monitorati per controllare l'eventuale insorgenza di reazioni avverse (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Insufficienza epatica

I dati disponibili nei pazienti con insufficienza epatica moderata sono limitati e darolutamide non è stata studiata nei pazienti con insufficienza epatica severa.

Poiché l'esposizione potrebbe essere aumentata, questi pazienti devono essere strettamente monitorati per controllare l'eventuale insorgenza di reazioni avverse (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Malattia cardiovascolare recente

I pazienti con malattia cardiovascolare clinicamente significativa negli ultimi 6 mesi, compreso ictus, infarto miocardico, angina pectoris grave/instabile, posizionamento di bypass coronarico/periferico e insufficienza cardiaca congestizia sintomatica sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, la sicurezza di darolutamide in questi pazienti non è stata stabilita.

Qualora venisse prescritto NUBEQA, i pazienti con malattia cardiovascolare clinicamente significativa devono essere trattati per questa condizione secondo le linee guida stabilite.

Uso concomitante con altri medicinali

L'uso di potenti induttori di CYP3A4 e P-gp durante il trattamento con darolutamide può diminuire la concentrazione plasmatica di darolutamide e non è, quindi, raccomandato se non in assenza di alternativa terapeutica. Deve essere presa in considerazione la scelta di un medicinale concomitante alternativo con ridotto potenziale di induzione di CYP3A4 o P-gp (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti dovrebbero essere monitorati per controllare l'eventuale insorgenza di reazioni avverse dei substrati BCRP, OATP1B1 e OATP1B3, in quanto la co-somministrazione con darolutamide può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questi substrati.

La co-somministrazione con rosuvastatina dovrebbe essere evitata se non in assenza di alternativa terapeutica (vedere paragrafo 4.5).

La terapia con deprivazione androgenica potrebbe prolungare l'intervallo QT

Nei pazienti con anamnesi positiva per i fattori di rischio in grado d'indurre il prolungamento QT e nei pazienti che ricevono medicinali concomitanti che potrebbero prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5), i medici dovrebbero valutare il rapporto beneficio/rischio, inclusa la possibilità d'insorgenza della torsione di punta, prima di iniziare il trattamento con NUBEQA.

Informazioni sugli eccipienti

NUBEQA contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su darolutamide

Induttori di CYP3A4 e di P-gp

Darolutamide è un substrato del CYP3A4 e della P-glicoproteina (P-gp).

L'uso di induttori di CYP3A4 e di P-gp potenti e moderati (ad esempio carbamazepina, fenobarbital, iperico, fenitoina e rifampicina) durante il trattamento con darolutamide non è raccomandato se non in assenza di alternativa terapeutica. Deve essere preso in considerazione un medicinale concomitante alternativo, con potenziale di induzione di CYP3A4 o P-gp nullo o debole.

La somministrazione ripetuta di rifampicina (600 mg), un potente induttore di CYP3A4 e di P-gp, con una dose singola di darolutamide (600 mg) durante i pasti ha determinato una diminuzione del 72% nell'esposizione media (AUC_{0-72}) e una diminuzione del 52% nella C_{max} di darolutamide.

Inibitori di CYP3A4, di P-gp e di BCRP

Darolutamide è un substrato di CYP3A4, P-gp e della proteina di resistenza del carcinoma mammario (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP).

Non si prevede alcuna interazione farmaco-farmaco clinicamente rilevante in caso di somministrazione degli inibitori di CYP3A4, P-gp o BCRP. Darolutamide può essere somministrata in concomitanza con gli inibitori di CYP3A4, P-gp o BCRP. L'uso concomitante di darolutamide con un potente inibitore CYP3A4 e P-gp combinati aumenta l'esposizione di darolutamide che può incrementare il rischio di reazioni

avverse a darolutamide. Si raccomanda di monitorare più frequentemente i pazienti per verificare la possibile comparsa di reazioni avverse a darolutamide e modificare la dose di darolutamide, se necessario.

La somministrazione di itraconazolo (200 mg due volte al giorno il giorno 1 e una volta al giorno nei 7 giorni successivi), un potente inibitore di CYP3A4, P-gp e BCRP, con una singola dose di darolutamide (600 mg il giorno 5 insieme al cibo) ha determinato un aumento di 1,7 volte dell'esposizione media (AUC_{0-72}) e un aumento di 1,4 volte della C_{max} di darolutamide.

Inibitori UGT1A9

Darolutamide è un substrato UGT1A9.

Non sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente rilevanti nel caso della somministrazione di un inibitore del UGT1A9.

Darolutamide può essere somministrata in concomitanza ad inibitori UGT1A9.

Un'analisi farmacocinetica della popolazione ha mostrato che la co-somministrazione di inibitori UGT1A9 con darolutamide causa un aumento di 1,2 volte l'esposizione (AUC_{0-72}) di darolutamide.

Effetti di darolutamide su altri medicinali

Substrati di BCRP, OATP1B1 e OATP1B3

Darolutamide è un inibitore della proteina di resistenza del carcinoma mammario (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) e dei polipeptidi trasportatori di anioni organici (*Organic Anion Transporting Polypeptides*, OATP) 1B1 e 1B3. La co-somministrazione di rosuvastatina deve essere evitata se non in assenza di alternativa terapeutica. Deve essere presa in considerazione la scelta di un medicinale concomitante alternativo con minor potenziale di inibizione di BCRP, OATP1B1 e OATP1B3.

La somministrazione di darolutamide (600 mg due volte al giorno per 5 giorni) prima della co-somministrazione di una singola dose di rosuvastatina (5 mg) durante i pasti ha determinato un aumento di circa 5 volte dell'esposizione media (AUC) e della C_{max} di rosuvastatina.

La co-somministrazione di darolutamide con altri substrati BCRP dovrebbe essere evitata quando possibile. La co-somministrazione di darolutamide può aumentare le concentrazioni plasmatiche di altri substrati concomitanti di BCRP, OATP1B1 e OATP1B3 (ad esempio metotressato, sulfasalazina, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina). Pertanto si raccomanda di monitorare i pazienti per verificare la comparsa di eventuali reazioni avverse dei substrati di BCRP, OATP1B1 e OATP1B3. Inoltre, quando questi substrati sono co-somministrati con darolutamide occorre seguire le relative raccomandazioni riportate nelle rispettive informazioni di prodotto.

Substrati di P-gp

Non si prevede alcuna interazione farmaco-farmaco clinicamente rilevante in caso di somministrazione del substrato di P-gp. Darolutamide può essere somministrata in concomitanza con i substrati di P-gp (ad esempio digossina, verapamil o nifedipina). La co-somministrazione di darolutamide assieme al substrato sensibile di P-gp dabigatran etexilato non ha rivelato alcun aumento dell'esposizione (AUC e C_{max}) di dabigatran.

Substrati di CYP3A4

Darolutamide è un debole induttore di CYP3A4.

Non si prevede alcuna interazione farmaco-farmaco clinicamente rilevante in caso di somministrazione dei substrati di CYP. Darolutamide può essere somministrata in concomitanza con i substrati di CYP (ad es. warfarin, L-tirosina e omeprazolo).

La somministrazione di darolutamide (600 mg due volte al giorno per 9 giorni), prima della co-somministrazione di una singola dose del substrato sensibile di CYP3A4 midazolam (1 mg) durante i pasti, ha diminuito l'esposizione media (AUC) e la C_{max} di midazolam rispettivamente del 29% e del 32%.

Darolutamide non ha inibito il metabolismo di substrati CYP selezionati *in vitro* a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Medicinali che prolungano l'intervallo QT

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica potrebbe prolungare l'intervallo QT, l'uso concomitante con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o i medicinali in grado d'indurre la torsione di punta come i medicinali antiaritmici di classe IA (ad esempio chinidina, disopiramide) o di classe III (ad esempio amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina e antipsicotici (ad esempio aloperidolo) deve essere attentamente valutato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Questo medicinale non è indicato nelle donne in età fertile. Non deve essere utilizzato nelle donne che sono o che potrebbero essere in gravidanza o in allattamento (vedere paragrafi 4.1 e 4.3).

Donne in età fertile/contraccezione negli uomini e nelle donne

Non è noto se darolutamide o i suoi metaboliti siano presenti nel liquido seminale. Se il paziente ha rapporti sessuali con una donna in età fertile, occorre adottare un metodo contraccettivo altamente efficace (tasso di insuccesso <1% per anno) durante il trattamento con NUBEQA e per 1 settimana dopo il suo completamento per prevenire la gravidanza.

Gravidanza

In base al suo meccanismo di azione darolutamide può causare danni al feto. Non sono stati condotti studi pre-clinici sulla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Non è noto se darolutamide o i suoi metaboliti siano presenti nel liquido seminale. Se il paziente ha rapporti sessuali con una donna incinta, è necessario utilizzare il preservativo durante il trattamento con NUBEQA e per 1 settimana dopo il suo completamento. L'esposizione del feto a un inibitore del recettore degli androgeni tramite il liquido seminale deve essere evitato, in quanto ciò potrebbe influenzare lo sviluppo del feto.

Allattamento

Non è noto se darolutamide o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Non sono stati condotti studi sugli animali per valutare l'escrezione di darolutamide o dei suoi metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per il bambino allattato al seno non può essere escluso.

Fertilità

Non sono disponibili nell'uomo dati relativi all'effetto di darolutamide sulla fertilità.

Sulla base degli studi sugli animali, NUBEQA può compromettere la fertilità nei maschi con potenziale riproduttivo (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

NUBEQA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più frequentemente osservata è stanchezza/stato di astenia (15,8%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate sono elencate nella tabella 1 riportata di seguito e sono classificate secondo la classificazione per sistemi e organi.

Le reazioni avverse sono raggruppate in base alla loro frequenza. I gruppi di frequenza sono definiti in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1. Reazioni avverse segnalate nello studio ARAMIS

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Molto comune	Comune
Patologie cardiache		Cardiopatía ischemica ^b Insufficienza cardiaca ^c
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore alle estremità Dolore muscoloscheletrico Fratture
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza/stato di astenia ^a	
Esami diagnostici ^d	Diminuzione della conta dei neutrofili Aumento della bilirubina Aumento di AST	

a Comprende stanchezza e astenia, letargia e malessere.

b Comprende arteriosclerosi coronarica, malattia coronarica, occlusione dell'arteria coronarica, stenosi dell'arteria coronarica, sindrome coronarica acuta, infarto miocardico acuto, angina pectoris, angina instabile, infarto miocardico, ischemia miocardica.

c Comprende insufficienza cardiaca, insufficienza cardiaca acuta, insufficienza cardiaca cronica, insufficienza cardiaca congestizia, shock cardiogenico.

d Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (CTCAE) versione 4.03.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Stanchezza

Stanchezza/stato di astenia sono stati segnalati nel 15,8% dei pazienti trattati con darolutamide e nell'11,4% dei pazienti trattati con placebo. Tossicità di grado più elevato 3 sono stati segnalati nello 0,6% dei pazienti trattati con darolutamide e nell'1,1% dei pazienti trattati con placebo. La stanchezza (senza includere astenia, letargia o malessere) si è verificata nella maggior parte dei pazienti (12,1% dei pazienti trattati con darolutamide e 8,7% dei pazienti trattati con placebo).

Fratture

Le fratture si sono verificate nel 4,2% dei pazienti trattati con darolutamide e nel 3,6% dei pazienti trattati con placebo.

Cardiopatía ischemica e insufficienza cardiaca

La cardiopatía ischemica si è verificata nel 3,2% dei pazienti trattati con darolutamide e nel 2,5% dei pazienti trattati con placebo. Eventi avversi di grado 5 si sono verificati nello 0,3% dei pazienti trattati con darolutamide e nello 0,2% di pazienti trattati con placebo. L'insufficienza cardiaca si è verificata nell'1,9% dei pazienti trattati con darolutamide e nello 0,9% dei pazienti trattati con placebo.

Diminuzione della conta dei neutrofili

La diminuzione della conta dei neutrofili è stata segnalata come alterazione degli esami di laboratorio nel 19,6% dei pazienti trattati con darolutamide e nel 9,4% dei pazienti trattati con placebo. Il tempo mediano al nadir era di 256 giorni. Tali alterazioni nelle analisi di laboratorio si sono manifestate prevalentemente come grado 1 o 2. La diminuzione della conta dei neutrofili di grado 3 e 4 è stata segnalata rispettivamente nel 3,5% e nello 0,5% di pazienti. Solo un paziente ha interrotto darolutamide permanentemente a causa di neutropenia. La neutropenia era transitoria o reversibile (88% dei pazienti) e non era associata ad alcun segno o sintomo clinicamente rilevante.

Aumento della bilirubina

L'aumento della bilirubina è stato segnalato come anomalia di laboratorio nel 16,4% dei pazienti trattati con darolutamide e nel 6,9% dei pazienti trattati con placebo. Gli eventi

avversi erano prevalentemente di grado 1 o 2, non associati a segni o sintomi clinicamente rilevanti e reversibili dopo l'interruzione di darolutamide. L'aumento della bilirubina di grado 3 è stato segnalato nello 0,1% dei pazienti trattati con darolutamide e nello 0% dei pazienti trattati con placebo. Nel braccio trattato con darolutamide, il tempo medio di prima insorgenza dell'aumento della bilirubina era di 153 giorni e la durata media del primo episodio era di 182 giorni. A nessun paziente è stato sospeso il trattamento a causa dell'aumento della bilirubina.

Aumento di AST

L'aumento di AST è stato segnalato come anomalia di laboratorio nel 22,5% dei pazienti trattati con darolutamide e nel 13,6% dei pazienti trattati con placebo. Gli eventi avversi erano prevalentemente di grado 1 o 2, non associati a segni o sintomi clinicamente rilevanti e reversibili dopo l'interruzione di darolutamide. L'aumento di AST di grado 3 è stato segnalato nello 0,5% dei pazienti trattati con darolutamide e nello 0,2% dei pazienti trattati con placebo. Nel braccio trattato con darolutamide, il tempo medio di prima insorgenza dell'aumento di AST era di 258 giorni e la durata media del primo episodio era di 118 giorni. A nessun paziente è stato sospeso il trattamento a causa dell'aumento di AST.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

La dose più elevata di darolutamide studiata clinicamente era di 900 mg due volte al giorno, equivalente a una dose giornaliera totale di 1800 mg. Con questa dose non sono state osservate tossicità dose limitanti.

Considerando l'assorbimento saturabile (vedere paragrafo 5.2) e l'assenza di evidenza di tossicità acuta, non si prevede che l'assunzione di una dose di darolutamide superiore a quella raccomandata possa rivelarsi tossica.

Nel caso di assunzione di una dose superiore a quella raccomandata, il trattamento con darolutamide può essere continuato con la dose successiva come programmato.

Non esiste un antidoto specifico per darolutamide e i sintomi di sovradosaggio non sono stabiliti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: terapia endocrina, anti-androgeni; codice ATC: L02BB06

Meccanismo d'azione

Darolutamide è un inibitore del recettore degli androgeni (*Androgen Receptor*, AR) con una struttura pirazolica polar-sostituita flessibile che si lega con alta affinità direttamente al dominio di legame al ligando del recettore.

Darolutamide inibisce competitivamente il legame degli androgeni, la traslocazione nucleare di AR e la trascrizione mediata dal recettore. Il maggior metabolita, keto-darolutamide, mostra un'attività *in vitro* simile a darolutamide. Il trattamento con darolutamide riduce la proliferazione delle cellule tumorali prostatiche con conseguente potente attività anti-tumorale.

Effetti farmacodinamici

Non è stato osservato alcun prolungamento dell'intervallo QTcF medio (cioè superiore a 10 ms) dopo la somministrazione orale di 600 mg di darolutamide due volte al giorno rispetto al placebo.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di darolutamide sono state valutate

in uno studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (ARAMIS) in pazienti con carcinoma prostatico non metastatico resistente alla castrazione (secondo la valutazione con imaging convenzionale: TAC, scintigrafia ossea, RM), con un tempo di raddoppiamento dell'antigene prostata-specifico (*Prostate Specific Antigen Doubling Time*, PSADT) ≤ 10 mesi.

I pazienti sono stati inclusi nella sperimentazione se presentavano 3 valori crescenti dell'antigene prostata-specifico (*Prostate Specific Antigen*, PSA) dopo il rilevamento del nadir, ad almeno 1 settimana di distanza, durante la terapia di deprivazione androgenica, PSA ≥ 2 ng/mL allo screening e livello di testosterone da castrazione nel siero $< 1,7$ nmol/L.

I pazienti con anamnesi di convulsioni sono stati ammessi allo studio. Nel braccio trattato con darolutamide vi erano 12 pazienti arruolati (0,21%) con anamnesi di convulsioni.

I pazienti con ipertensione non controllata o ictus recente (negli ultimi 6 mesi), infarto miocardico, angina pectoris grave/instabile, posizionamento di bypass coronarico/periferico, insufficienza cardiaca congestizia di Classe III o IV secondo la New York Heart Association (NYHA) sono stati esclusi dallo studio.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti trattati in precedenza con inibitori di AR di seconda generazione come enzalutamide, apalutamide e darolutamide, o con inibitori dell'enzima CYP17 come abiraterone acetato, nonché i pazienti che ricevevano corticosteroidi sistemici a una dose superiore a 10 mg di prednisone/die (o farmaci equivalenti) nei 28 giorni antecedenti la randomizzazione.

In totale sono stati randomizzati, con un rapporto 2:1, 1.509 pazienti a ricevere 600 mg di darolutamide per via orale due volte al giorno (n=955) o placebo (n=554).

Tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento concomitante con analogo dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (*Gonadotropin Releasing Hormone*, GnRH), o sono stati sottoposti a orchiectomia bilaterale. I pazienti con presenza di linfonodi pelvici < 2 cm sull'asse corto sotto la biforcazione aortica sono stati ammessi allo studio. L'assenza o la presenza di metastasi è stata valutata mediante revisione radiologica centrale indipendente. In queste analisi sono stati inclusi 89 pazienti identificati retrospettivamente con metastasi al basale. La randomizzazione è stata stratificata per PSADT (≤ 6 mesi o > 6 mesi) e uso di terapia mirata anti-riassorbimento osseo al momento dell'arruolamento allo studio (sì o no).

I dati demografici e le caratteristiche della malattia riportati di seguito sono stati bilanciati tra i bracci di trattamento. L'età mediana era di 74 anni (intervallo 48-95) e il 9% dei pazienti aveva un'età superiore o uguale a 85 anni. La distribuzione razziale era la seguente: 79% bianchi, 13% asiatici e 3% neri. La maggior parte dei pazienti presentava un punteggio Gleason ≥ 7 alla diagnosi (73%). La PSADT mediana era di 4,5 mesi. Il nove per cento (9%) dei pazienti era stato sottoposto in precedenza a orchiectomia, il 25% dei pazienti era stato sottoposto in precedenza a prostatectomia e il 50% dei pazienti era stato sottoposto in precedenza ad almeno una radioterapia. Il settantasei per cento (76%) dei pazienti aveva ricevuto in precedenza più di un trattamento antiormonale. I pazienti presentavano un Performance Status ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) di 0 (69%) o 1 (31%) all'ingresso nello studio.

Il trattamento con darolutamide è proseguito fino a progressione radiografica della malattia valutata mediante esami convenzionali di diagnostica per immagini (TAC, scintigrafia ossea, RM) con revisione centralizzata in cieco, fino a tossicità inaccettabile o fino al ritiro dallo studio.

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da metastasi (MFS). Gli endpoint secondari erano la sopravvivenza globale (OS), il tempo alla progressione del dolore, il tempo all'inizio della prima chemioterapia citotossica per il carcinoma prostatico e il tempo al primo evento scheletrico sintomatico (definito come il verificarsi di uno qualunque dei seguenti eventi: radioterapia a fasci

esterni per alleviare i sintomi scheletrici, nuova frattura ossea patologica sintomatica, compressione del midollo spinale o intervento chirurgico ortopedico correlato al tumore).

Il trattamento con darolutamide ha determinato un miglioramento della MFS rispetto al placebo (vedere Tabella 2 e Figura 1).

I risultati della MFS erano coerenti nei diversi sottogruppi di pazienti indipendentemente dal PSADT, dal precedente impiego di terapie a target osseo, o dalla presenza di malattia loco-regionale. Ulteriori sottogruppi in cui i risultati di MFS venivano confermati comprendevano: PSA al basale, Gleason alla diagnosi, età, regione geografica di appartenenza, PS ECOG al basale, razza e numero di terapie ormonali precedenti.

A seguito dell'analisi primaria di MFS, quando lo studio è proseguito in aperto, ai pazienti che hanno ricevuto il placebo

è stato offerto il trattamento con darolutamide (opzione crossover). Tra i 554 pazienti randomizzati al placebo, 170 (31%) sono passati a ricevere il trattamento con darolutamide. L'analisi dell'OS non è stata corretta per gli effetti confondenti del crossover.

Al tempo dell'analisi finale, il trattamento con darolutamide ha determinato un aumento statisticamente significativo nella sopravvivenza globale rispetto al placebo (la mediana non è stata raggiunta in nessuno dei due bracci, vedere Tabella 2 e Figura 2).

Il trattamento con darolutamide ha anche determinato ritardi statisticamente significativi del tempo alla progressione del dolore, del tempo all'inizio della prima chemioterapia citotossica e del tempo al primo evento scheletrico sintomatico rispetto al placebo (vedere Tabella 2).

Tutte le analisi sono state eseguite sul dataset completo.

Tabella 2. Risultati di efficacia dello studio ARAMIS

Parametro di efficacia	Numero di eventi (%)		Mediana (95% IC)		Rapporto di rischio ^b (Intervallo di confidenza [IC] del 95%) Valore p (a due code)
	Darolutamide (n=955)	Placebo ^a (n=554)	Darolutamide (n=955)	Placebo ^a (n=554)	
Sopravvivenza libera da metastasi ^c	221 (23,1%)	216 (39,0%)	40,4 mesi (34,3, NR)	18,4 mesi (15,5, 22,3)	0,413 (0,341, 0,500) < 0,000001
Sopravvivenza globale	148 (15,5%)	106 (19,1%)	NR (56,1, NR)	NR (46,9, NR)	0,685 (0,533, 0,881) 0,003048
Tempo alla progressione del dolore ^{c,d}	251 (26,3%)	178 (32,1%)	40,3 mesi (33,2, 41,2)	25,4 mesi (19,1, 29,6)	0,647 (0,533, 0,785) 0,000008
Tempo all'inizio della prima chemioterapia citotossica	127 (13,3%)	98 (17,7%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,579 (0,444, 0,755) 0,000044
Tempo al primo evento scheletrico sintomatico	29 (3,0%)	28 (5,1%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,484 (0,287, 0,815) 0,005294

a includendo 170 pazienti che sono passati a darolutamide in aperto.

b Un rapporto di rischio < 1 favorisce darolutamide.

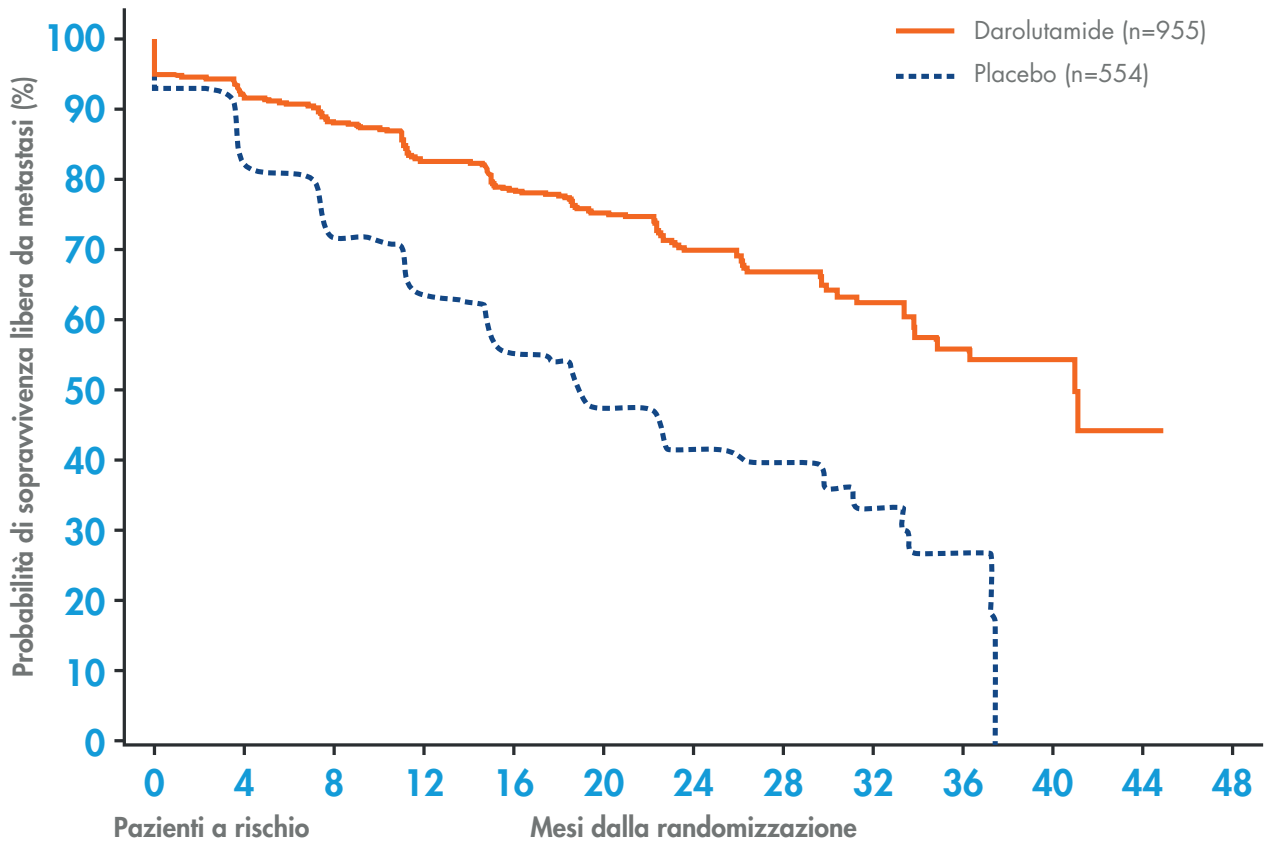
c per la MFS e il tempo alla progressione del dolore, l'analisi effettuata al tempo della analisi primaria è considerata come l'analisi finale.

d Esito riferito dai pazienti come valutato tramite il Questionario di valutazione del dolore-Modulo breve (Brief Pain Inventory-Short Form)

NR: Non raggiunto.

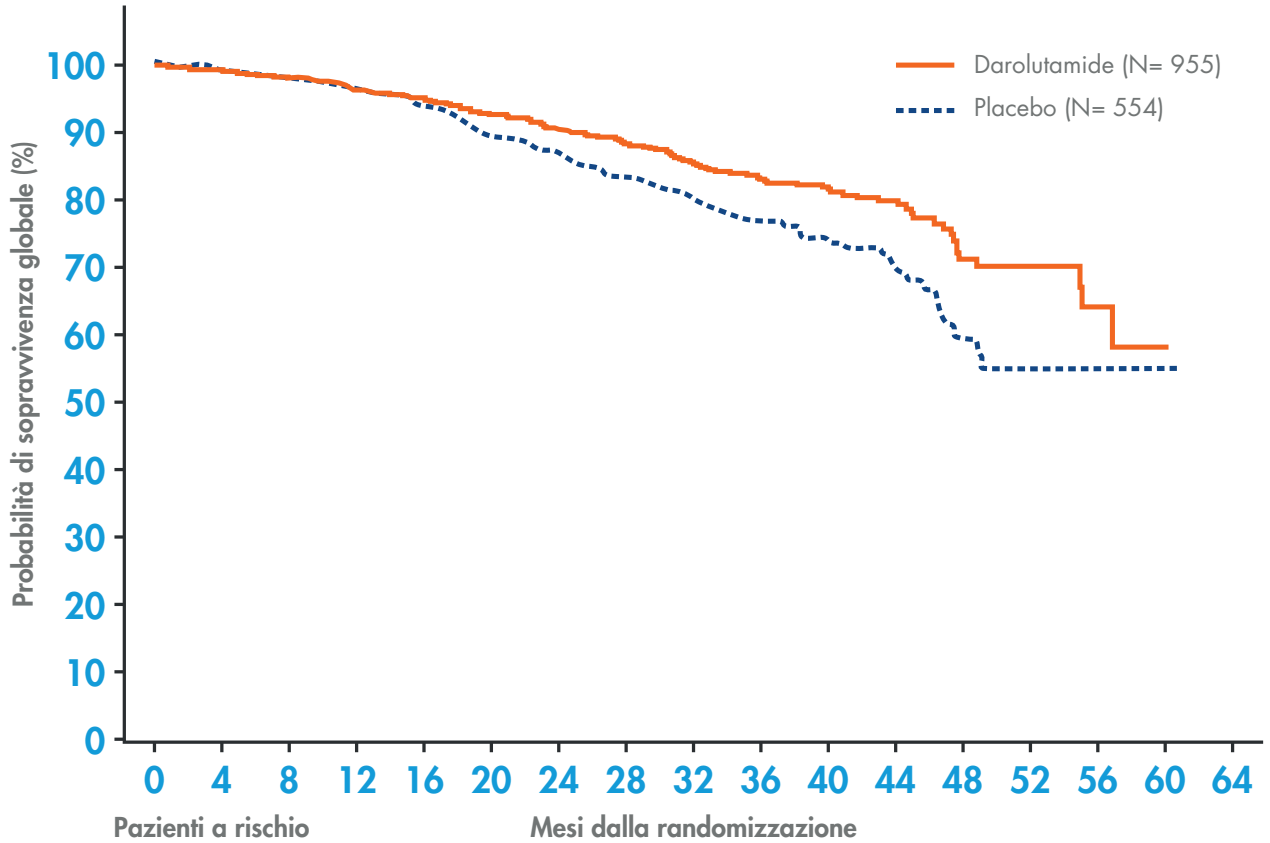
Il trattamento con darolutamide ha portato ad un aumento della sopravvivenza libera da progressione (PFS, mediana 36,8 vs. 14,8 mesi, HR=0,380, p nominale <0,000001) e del tempo alla progressione PSA (mediana 29,5 vs. 7,2 mesi, HR=0,164, p nominale <0,000001). La coerenza dei risultati è stata osservata in tutti gli indicatori di sopravvivenza (MFS, OS e PFS).

Figura 1. Curve Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da metastasi



Darolutamide	955	817	675	506	377	262	189	116	68	37	18	2	0
Placebo	554	368	275	180	117	75	50	29	12	4	0	0	0

Figura 2. Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale



Darolutamide	955	932	908	867	823	771	687	564	441	306	228	140	75	42	17	2	0
Placebo	554	533	498	463	436	395	338	271	189	135	100	63	28	19	7	1	0

I pazienti che hanno ricevuto darolutamide nello studio ARAMIS (periodo in doppio cieco) hanno presentato un tasso di risposta del PSA confermato (definito come una riduzione $\geq 50\%$ dal basale) significativamente superiore rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo 84,0% rispetto a 7,9% (differenza= 76,1%, $p < 0,000001$ (solo per informazione, valore p nominale)).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con darolutamide in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per le neoplasie maligne della prostata (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Introduzione generale

Darolutamide consiste di due diastereomeri [(S,R)-darolutamide e (S,S)-darolutamide] che si interconvertono attraverso il principale metabolita in circolo chiamato cheto-darolutamide. *In vitro* tutte e tre le sostanze mostrano un'attività farmacologica simile. Darolutamide è scarsamente solubile in solventi acquosi in un ampio intervallo di pH e, in generale, è più solubile nei solventi organici.

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale di 600 mg (2 compresse da 300 mg), le concentrazioni plasmatiche di picco di darolutamide di 4,79 mg/L (coefficiente di variazione: 30,9%) vengono in genere raggiunte circa 4 ore dopo la somministrazione. In base ai dati dell' AUC_{0-12} allo stato stazionario, il rapporto tra i due diastereomeri, (S,R)-darolutamide e (S,S)-darolutamide, è cambiato, passando da un rapporto 1:1 nella compressa a un rapporto di circa 1:9 nel plasma. Dopo la somministrazione orale durante i pasti, lo stato stazionario viene raggiunto dopo 2-5 giorni di somministrazione ripetuta due volte al giorno.

La biodisponibilità assoluta rispetto a un'iniezione endovenosa è di circa il 30% dopo somministrazione orale di una compressa di NUBEQA contenente 300 mg di darolutamide in condizioni di digiuno. La biodisponibilità di darolutamide aumenta da 2,0 a 2,5 volte quando somministrato durante i pasti. Un simile aumento di esposizione è stato osservato per il principale metabolita cheto-darolutamide.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione di darolutamide dopo somministrazione endovenosa è di 119 L, a indicare che darolutamide è ampiamente distribuito in tutto il corpo sia a livello intracellulare che extracellulare.

Darolutamide è moderatamente (92%) legato alle proteine del plasma umano senza alcuna differenza tra i due diastereomeri. Il metabolita principale di darolutamide, il cheto-darolutamide, è altamente (99,8%) legato alle proteine plasmatiche.

Il passaggio di darolutamide attraverso la barriera emato-encefalica non è stato studiato clinicamente. Tuttavia, le esposizioni del cervello a darolutamide in termini di AUC_{0-24} sono molto basse, con una esposizione plasmatica del 4,5% dopo una singola dose nei ratti e del 1,9-3,9% dopo una dose ripetuta nei topi. Ciò indica un modesto passaggio di darolutamide attraverso la barriera emato-encefalica intatta nei ratti e nei topi e una bassa probabilità che darolutamide nell'uomo attraversi la barriera emato-encefalica intatta in misura clinicamente rilevante.

Biotrasformazione

I diastereomeri (S,R)-darolutamide e (S,S)-darolutamide sono in grado di interconvertirsi attraverso il metabolita cheto-darolutamide con una preferenza per (S,S)-darolutamide.

Dopo una singola somministrazione orale di 300 mg di darolutamide ^{14}C somministrato come soluzione orale, il cheto-darolutamide è l'unico metabolita principale con un'esposizione totale nel plasma circa 2 volte superiore rispetto a darolutamide. Darolutamide e cheto-darolutamide rappresentavano insieme l'87,4% della radioattività ^{14}C

nel plasma, a indicare che tutti gli altri metaboliti sono di importanza minore.

Darolutamide viene metabolizzato principalmente attraverso metabolismo ossidativo mediato essenzialmente da CYP3A4, nonché mediante glucuronidazione diretta mediata preferenzialmente da UGT1A9 e UGT1A1. Inoltre, è stato dimostrato che sono principalmente le isoforme AKR1C a catalizzare la riduzione del cheto-darolutamide nei diastereomeri della sostanza.

Eliminazione

L'emivita effettiva di darolutamide e cheto-darolutamide nel plasma dei pazienti è di circa 20 ore. Dei due diastereomeri che costituiscono darolutamide, (S,R)-darolutamide ha un'emivita effettiva più breve pari a 9 ore, mentre (S,S)-darolutamide possiede un'emivita effettiva di 22 ore. La clearance di darolutamide dopo somministrazione endovenosa era di 116 mL/min (CV: 39,7%). In totale il 63,4% del materiale correlato alle sostanze viene escreto nelle urine (circa il 7% immutato), il 32,4% viene escreto nelle feci. Oltre il 95% della dose è stato eliminato entro 7 giorni dalla somministrazione.

Linearità/Non-linearità

Nell'intervallo di dose da 100 a 700 mg (dopo una singola dose e allo stato stazionario) l'esposizione ai due diastereomeri e al metabolita principale cheto-darolutamide aumenta in modo lineare, quasi in funzione della dose. Sulla base di un assorbimento saturo, non è stato osservato un ulteriore aumento dell'esposizione a darolutamide a una dose di 900 mg somministrata due volte al giorno.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di darolutamide (65-95 anni).

Compromissione renale

In uno studio clinico di farmacocinetica, l' AUC e la C_{max} di darolutamide erano 2,5 e 1,6 volte superiori nei pazienti con compromissione renale severa (tasso di filtrazione glomerulare stimato [eGFR] da 15 a 29 mL/min/1,73 m²) rispetto ai volontari sani.

Un'analisi farmacocinetica della popolazione indica un'esposizione (AUC) di darolutamide di 1,1, 1,3 e circa 1,5 volte superiore nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata e severa (eGFR da 15 a 89 mL/min/1,73 m²) rispetto ai pazienti con funzione renale normale.

La farmacocinetica di darolutamide non è stata studiata nei pazienti con malattia renale in stadio terminale sottoposti a dialisi (eGFR <15 mL/min/1,73 m²).

Compromissione epatica

In uno studio clinico di farmacocinetica, la C_{max} e l' AUC per darolutamide erano di 1,5 e 1,9 volte superiori nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B) rispetto ai volontari sani. Non sono disponibili dati per i pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C).

Differenze etniche

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di darolutamide in base all'etnia (bianchi, giapponesi, asiatici non giapponesi, neri o afro-americani). L'analisi farmacocinetica della popolazione indicava un aumento di 1,4 volte dell'esposizione (AUC) nei pazienti giapponesi rispetto a quelli delle altre regioni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità sistemica

Negli studi di tossicità a dose ripetuta condotti su ratti e cani, le principali osservazioni sono state i cambiamenti a carico degli organi riproduttivi maschili (diminuzione del peso degli organi con atrofia della prostata ed epididimi). Questi effetti si sono verificati a esposizioni sistemiche nell'intervallo o al di sotto del valore di esposizione prevista per l'uomo (in base al confronto AUC). Ulteriori cambiamenti ai tessuti riproduttivi comprendevano un minimo aumento della vacuolizzazione della ghiandola pituitaria, atrofia e riduzione secretoria delle

vescicole seminali e delle ghiandole mammarie nei ratti, oltre a ipospermia testicolare, dilatazione e degenerazione del tubulo seminifero nei cani. I cambiamenti degli organi riproduttivi maschili in entrambe le specie erano in linea con l'attività farmacologica di darolutamide e si sono dimostrati reversibili o si sono in parte risolti dopo un periodo di recupero da 4 a 8 settimane.

Embriotossicità/teratogenicità

Non sono stati condotti studi di tossicità sull'embriogenesi.

Tossicità riproduttiva

Non sono stati condotti studi sulla tossicità riproduttiva. Tuttavia, sulla base dei risultati di studi di tossicità a dose ripetuta condotti su ratti e cani, è probabile che la fertilità maschile sia compromessa, coerentemente con l'attività farmacologica di darolutamide.

Genotossicità e cancerogenicità

Darolutamide non ha indotto mutazioni al saggio della mutagenesi microbica (Ames). A concentrazioni elevate, darolutamide ha indotto aberrazioni cromosomiche strutturali *in vitro* in linfociti umani coltivati. Tuttavia, nel test combinato *in vivo* dei micronuclei del midollo spinale e nell'esame Comet nel fegato e nel duodeno del ratto, non è stata osservata alcuna genotossicità ad esposizioni superiori alla massima esposizione umana. Non sono stati condotti studi a lungo termine negli animali per valutare il potenziale cancerogeno di darolutamide.

Dati farmacologici relativi alla sicurezza

In vitro, darolutamide ha inibito debolmente la corrente di potassio hERG e il canale del calcio di tipo L. *In vivo*, nei cani anestetizzati, darolutamide ha diminuito leggermente la durata dell'intervallo QT, ma questo effetto non è stato riscontrato nei cani vigili.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Idrogeno fosfato di calcio (E 341)

Sodio croscarmellosso

Lattosio monoidrato

Stearato di magnesio (E 470b)

Povidone (E 1201)

Rivestimento della compressa

Ipromellosa

Lattosio monoidrato

Macrogol (E 1521)

Biossido di titanio (E 171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/alluminio contenenti 16 compresse rivestite con film.

Ciascuna confezione contiene 96 o 112 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG

51368 Leverkusen

Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1432/001 **112 compresse rivestite** con film
AIC n° 048610012/E

EU/1/20/1432/002 **96 compresse rivestite** con film

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 Marzo 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO 10/2020

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Prezzo ex-factory (iva esclusa): €3.593,07 al lordo delle riduzioni temporanee di legge | Classe di rimborsabilità: H, Regime RNRL.