

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilginin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NUBEQA® 300 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 300 mg darolutamid içerir.

Bilinen etkisi olan yardımcı madde(ler):

Her bir film kaplı tablet 186 mg laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı) ve 30 mg kroscarmelloz sodyum içerir (bkz. Bölüm 4.4).

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet (tablet)

Bir yüzünde "300", diğer yüzünde "BAYER" baskısı bulunan, beyaz ila beyazımsı renkli, 16 mm uzunluğunda ve 8 mm genişliğinde, oval tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

NUBEQA,

- Metastatik hastalık gelişme riski yüksek (PSA ikiye katlanma zaman ≤ 10 ay ve PSA düzeyi 2 ng/ml üzerinde olan) metastatik olmayan kastrasyon dirençli, ECOG performans statüsü 0-1 olan prostat kanserli yetişkin erkek hastaların tedavisinde (bkz. Bölüm 5.1)
- Visseral metastazı olmayan hormon duyarlı metastatik prostat kanserli (mHDPK) yetişkin erkeklerin tedavisinde androjen deprivasyon tedavisiyle (ADT) kombine kullanımı halinde endikedir (bkz. bölüm 5.1).
- Dosetaksel ve androjen yoksunluğu tedavisi ile kombinasyon halinde yüksek hacimli (viseral metastaz ya da en az 1 kemik metastazının vertebra ve pelvis dışı olan ≥ 4 kemik metastazı varlığı) hastalığı olan metastatik hormona duyarlı prostat kanserli (mHDPK) yetişkin erkek hastaların tedavisinde endikedir. Dosetaksel NUBEQA ilk dozundan itibaren ilk 6 hafta içinde başlanmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

NUBEQA tedavisi, prostat kanseri tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve yönetilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, günde iki kez alınan 600 mg darolutamid (300 mg'lık iki tablet) olup, günlük 1200 mg'lık günlük doza eşdeğerdir (bkz. Bölüm 5.2).

Hastalık ilerleyene veya kabul edilemez toksisite gelişinceye kadar darolutamide devam edilmelidir.

Cerrahi olarak kısırlaştırılmamış hastaların tedavisi sırasında lüteinleştirici hormon salan hormon (LHRH) agonisti veya antagonistiyle (GnRH analogu) medikal kastrasyona devam edilmelidir.

Dosetaksel ile kombine olarak, darolutamid ile Metastatik hormona-duyarlı prostat kanseri (mHDPK) tedavisi

mHDPK hastaları dosetaksel ile kombinasyon halinde darolutamide başlamalıdır (bkz. Bölüm 5.1). Darolutamid tedavisine başlandıktan sonra 6 hafta içerisinde 6 dosetaksel siklusundan ilki uygulanmalıdır. Dosetakselin ürün bilgisindeki önerisine uyulmalıdır. Dosetakselin bir siklusu gecikse, kesintiye uğrasa veya kesilse bile hastalık ilerleyene kadar veya kabul edilemez toksisite gelişene kadar darolutamid ile tedaviye devam edilmelidir.

Unutulan doz

Bir dozun unutulması halinde, hasta hatırlar hatırlamaz dozu bir sonraki planlanan dozdan önce almalıdır. Hasta unutulan dozu telafi etmek için aynı anda iki doz almamalıdır.

Doz ayarlaması

Bir hasta 3. Derece ve üzeri toksisite veya darolutamid ile ilgili tolere edilemeyen bir advers reaksiyon yaşarsa (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8), semptomlar düzelinceye kadar dozlara ara verilmeli veya doz günde iki kez 300 mg'a düşürülmelidir. Daha sonra tedaviye günde iki kez 600 mg dozunda devam edilebilir.

Etkililik belirlenmediği için, dozun günde iki kez 300 mg'ın altına düşürülmesi önerilmemektedir.

Uygulama şekli:

NUBEQA oral yoldan kullanım içindir.

Tabletler yiyeceklerle birlikte bir bütün halinde alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek bulunmamaktadır.

Hemodiyalize girmeyen ağır derecede böbrek yetmezliği (eGFR 15-29 mL/dk/1,73 m²) olan hastalar için önerilen başlangıç dozu günde iki kez 300 mg'dır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek bulunmamaktadır.

Orta derecede karaciğer yetmezliğinde darolutamid farmakokinetiği ile ilgili mevcut veriler sınırlıdır.

Darolutamid, ağır derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır.

Orta ve ağır derecede karaciğer yetmezliği (Child Pugh Sınıfları B ve C) olan hastalar için önerilen başlangıç dozu günde iki kez 300 mg'dır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2.).

Pediyatrik popülasyon:

Darolutamidin pediyatrik popülasyonda ilgili kullanımı bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik hastalarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.2.).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Gebe olan veya gebe kalma olasılığı bulunan kadınlarda (bkz. Bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek yetmezliği

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sınırlı veri bulunmaktadır.

Maruziyet artabileceğinden, bu hastalar advers reaksiyonlar açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2.).

Karaciğer yetmezliği

Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda sınırlı veri bulunmaktadır ve ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda darolutamid çalışılmamıştır.

Maruziyet artabileceğinden, bu hastalar advers reaksiyonlar açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2.).

Yakın geçmişteki kardiyovasküler hastalık

Son 6 ay içinde inme, miyokart infarktüsü, şiddetli/stabil olmayan angina pectoris, koroner/periferik arter bypass grefti ve semptomatik konjestif kalp yetmezliği dahil klinik olarak anlamlı kardiyovasküler hastalık geçiren hastalar klinik çalışmaların dışında tutulmuştur. Bu nedenle, bu hastalarda darolutamidin güvenliliği belirlenmemiştir.

NUBEQA reçete edilirse, klinik olarak anlamlı kardiyovasküler hastalığı olan hastalar bu durumlar için belirlenen kılavuzlara göre tedavi edilmelidir.

Hepatotoksisite

İdiyosinkratik ilaca bağlı karaciğer hasarını düşündüren karaciğer fonksiyon testi anormallikleri durumunda, darolutamid tedavisi kalıcı olarak sonlandırılır (bkz. Bölüm 4.8).

Diğer tıbbi ürünler ile birlikte kullanımı

Darolutamid ile tedavi sırasında güçlü CYP3A4 ve P-gp indükleyicilerinin kullanılması, darolutamidin plazma konsantrasyonunu azaltabilir ve terapötik bir alternatifi olduğu sürece önerilmemektedir. CYP3A4 veya P-gp'yi indükleme potansiyeli daha düşük olan alternatif bir eş zamanlı tıbbi ürünün seçimi göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Darolutamid ile uygulanması BCRP, OATP1B1 ve OATP1B3 substratlarının plazma konsantrasyonlarını artırabileceğinden hastalar bu substratların advers reaksiyonları açısından izlenmelidir.

Terapötik bir alternatifi olduğu sürece rosuvastatin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.5).

Androjen yoksunluğu tedavisi QT aralığını uzatabilir

QT uzaması için risk faktörleri öyküsü olan hastalarda ve QT aralığını uzatabilecek eşzamanlı tıbbi ürünler alan hastalarda (bkz. Bölüm 4.5) NUBEQA'ya başlamadan önce, hekimler Torsade de pointes potansiyeli de dahil olmak üzere fayda risk oranını değerlendirmelidir.

Yardımcı maddeler hakkında bilgi

NUBEQA laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, total Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

NUBEQA her bir doz başına (2 film kaplı tablet) 1 mmol sodyum (23 mg) dan daha az sodyum içerir, yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin darolutamid üzerindeki etkileri

CYP3A4 ve P-gp indükleyicileri

Darolutamid, CYP3A4 ve P-glikoprotein (P-gp) bir substratıdır.

Darolutamid ile tedavi sırasında güçlü ve orta derecede CYP3A4 indükleyicileri ve P-gp indükleyicilerinin (örn. karbamazepin, fenobarbital, St. John's Wort, fenitoin ve rifampisin) kullanılması, terapötik bir alternatifi olduğu sürece önerilmemektedir. CYP3A4 veya P-gp'yi indüklemeye potansiyeli olmayan veya bu yönde zayıf potansiyele sahip alternatif bir eşzamanlı tıbbi ürünün seçimi düşünülmelidir.

Güçlü bir CYP3A4 ve bir P-gp indükleyicisi olan rifampisinin (600 mg) yiyeceklerle birlikte tek bir doz darolutamid (600 mg) ile tekrarlı uygulanması, ortalama maruziyette (EAA_{0-72}) %72 oranında azalma ve darolutamidin C_{maks} değerinde %52 bir azalma ile sonuçlanmıştır.

CYP3A4, P-gp ve BCRP inhibitörleri

Darolutamid, CYP3A4, P-gp ve meme kanseri direnç proteininin (BCRP) bir substratıdır.

CYP3A4, P-gp veya BCRP inhibitörü uygulaması durumunda klinik olarak anlamlı ilaç-ilac etkileşimi beklenmemektedir. Darolutamid, CYP3A4, P-gp veya BCRP inhibitörleri ile verilebilir. Kombine P-gp ve güçlü CYP3A4 inhibitörü ile darolutamidin kullanılması, darolutamid maruziyetini artırır, bu da darolutamidin advers etki riskini artırabilir. Hastaların darolutamid advers reaksiyonları için daha sık izlenmesi ve gerektiğinde darolutamid dozunun değiştirilmesi önerilmektedir.

Güçlü bir CYP3A4, P-gp ve BCRP inhibitörü olan itrakonazolün (1. günde günde iki kez ve sonraki 7 günde günde bir kez), tek bir doz darolutamid (yiyecek ile 5. günde 600 mg) ile bir arada uygulanması, darolutamidin ortalama maruziyetinde (EAA_{0-72}) 1,7 kat artış ve C_{maks} değerinde 1,4 kat artış ile sonuçlanmıştır.

UGT1A9 inhibitörleri

Darolutamid, bir UGT1A9 substratıdır.

UGT1A9 inhibitörü uygulaması durumunda klinik olarak anlamlı ilaç-ilaç etkileşimi beklenmemektedir.

Darolutamid, UGT1A9 inhibitörleri ile verilebilir.

Bir popülasyon farmakokinetik analizi, UGT1A9 inhibitörlerinin darolutamid ile uygulanmasının, darolutamidin maruziyetinde (EAA₀₋₇₂) 1,2 kat artışla sonuçlandığını göstermiştir.

Dosetaksel

Dosetaksel ile kombinasyon halinde darolutamidin uygulanması, mHDPK hastalarında darolutamidin farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (bkz. Bölüm 5.1).

Darolutamidin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

BCRP, OATP1B1 ve OATP1B3 substratları

Darolutamid, meme kanseri direnç proteini (BCRP) ve Organik Anyon Taşıyıcı Polipeptitler (OATP) 1B1 ve 1B3'ün bir inhibitörüdür.

Terapötik bir alternatifi olduğu sürece rosuvastatin ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. BCRP, OATP1B1 ve OATP1B3'ü inhibe etme potansiyeli daha düşük olan alternatif bir eşzamanlı tıbbi ürünün seçimi göz önünde bulundurulmalıdır.

Tek bir doz rosuvastatinin (5 mg) yiyecek ile uygulanmasından önce darolutamid (5 gün boyunca günde iki kez 600 mg) uygulanması, rosuvastatinin ortalama maruziyetinde (EAA) ve C_{maks} değerinde yaklaşık 5 kat artış ile sonuçlanmıştır.

Darolutamidin diğer BCRP substratları ile verilmesinden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Darolutamidin birlikte uygulanması, diğer eşlik eden BCRP, OATP1B1 ve OATP1B3 substratlarının (örn. metotreksat, sülfasalazin, fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin) plazma konsantrasyonlarını artırabilir. Bu nedenle, hastaların BCRP, OATP1B1 ve OATP1B3 substratlarının advers reaksiyonları açısından izlenmesi önerilir. Ek olarak, darolutamid ile uygulandığında bu substratların ürün bilgilerindeki ilgili tavsiyeye uyulmalıdır.

P-gp substratları

P-gp substratı uygulanması durumunda klinik olarak anlamlı ilaç-ilaç etkileşimi beklenmemektedir. Darolutamid, P-gp substratları (örn. digoksin, verapamil veya nifedipin) ile verilebilir. Darolutamidin, duyarlı P-gp substratı dabigatran eteksilat ile uygulanması, dabigatranın maruziyetinde (EAA ve C_{maks}) herhangi bir artışa neden olmamıştır.

CYP3A4 substratları

Darolutamid, CYP3A4'ün hafif bir indükleyicisidir.

CYP substratı uygulanması durumunda klinik olarak anlamlı ilaç-ilaç etkileşimi beklenmemektedir. Darolutamid, CYP substratları (örn. varfarin, L-tiroksin, omeprazol) ile verilebilir.

Duyarlı CYP3A4 substrat midazolamın (1 mg) tek bir dozunun yiyecek ile uygulanmasından

önce darolutamid (9 gün boyunca günde iki kez 600 mg) uygulanması, midazolamın ortalama maruziyetini (EAA) ve C_{maks} değerini sırasıyla %29 ve %32 azalmıştır.

Darolutamid, klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda *in vitro* koşullarda seçilen CYP substratlarının metabolizmasını inhibe etmemiştir.

Dosetaksel

Dosetaksel ile kombinasyon halinde darolutamidin uygulanması, mHDPK hastalarında dosetakselin farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (bkz. Bölüm 5.1).

QT aralığını uzatan tıbbi ürünler

Androjen yoksunluğu tedavisi QT aralığını uzatabildiğinden, QT aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünlerle veya Torsade de pointes'i indükleyebilen tıbbi ürünlerle birlikte uygulama dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Bunlar, sınıf IA (örn., kinidin, disopiramid) veya sınıf III (örn., amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiaritmik tıbbi ürünler, metadon, moksifloksasin ve antipsikotikler (örn. haloperidol) gibi tıbbi ürünleri içerir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Bu tıbbi ürün, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda endike değildir. Gebe olan veya gebe kalma olasılığı bulunan ya da emziren kadınlarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.1 ve 4.3).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Erkeklerde ve kadınlarda doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Darolutamid veya metabolitlerinin spermde bulunup bulunmadığı bilinmemektedir. Eğer hastanın çocuk doğurma potansiyeli bulunan bir kadın ile cinsel ilişkisi varsa, gebeliği önlemek için NUBEQA ile tedavi sırasında ve tedavinin tamamlanmasından sonraki 1 hafta boyunca yüksek düzeyde etkili bir kontraseptif yöntem (yılda <%1 başarısızlık oranı) kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

NUBEQA gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır/yol açtığından şüphelenilmektedir.

NUBEQA gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Etki mekanizmasına dayanarak, darolutamid fetal zarara neden olabilir. Herhangi bir klinik dışı üreme toksisitesi çalışması yapılmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

Darolutamid veya metabolitlerinin, spermde bulunup bulunmadığı bilinmemektedir. Eğer hastanın çocuk doğurma potansiyeli bulunan bir kadın ile cinsel ilişkisi varsa, NUBEQA ile tedavi sırasında ve tedavinin tamamlanmasından sonraki 1 hafta boyunca prezervatif kullanılmalıdır. Fetüsün gelişimini etkileyebileceğinden, gebe kadına seminal transfer yoluyla bir androjen reseptör inhibitörüne maruz bırakılmasından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Darolutamid veya metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Darolutamid veya metabolitlerinin süte geçişini değerlendirmek için hayvanlarda herhangi bir çalışma yapılmamıştır (bkz. Bölüm 5.3). Emzirilen çocuk için risk göz ardı edilmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Darolutamidin fertilite üzerindeki etkisi hakkında insanlarda yapılmış bir çalışma verisi bulunmamaktadır.

Hayvanlar üzerinde yürütülen çalışmalara dayanarak, NUBEQA üreme potansiyeli olan erkeklerde fertiliteyi azaltabilir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NUBEQA'nın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur ya da göz ardı edilebilir etkisi vardır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Hastalarda en sık gözlemlenen advers reaksiyonlar

- Darolutamid alan nmCRPC veya mHDPK'li hastalarda en sık gözlemlenen advers reaksiyonlar, bitkinlik/astenik durumlardır (%13,7)
- Dosetaksel ve bir androjen yoksunluk tedavisi ile kombinasyon halinde darolutamid alan mHDPK hastalarında döküntü (%16,6) ve hipertansiyondur (%13,8).

Darolutamid kombinasyon halinde uygulandığındaki ek güvenlik bilgileri için her bir tıbbi ürün bilgilerine bakınız.

Advers reaksiyonların listesi

Darolutamid ile tedavi gören metastatik olmayan kastrasyona dirençli prostat kanseri (nmKDPK) veya mHDPK'li hastalarda gözlemlenen advers reaksiyonlar, Tablo 1'de listelenmektedir. Bir androjen yoksunluk tedavisi ve darolutamid ile tedavi edilen nmKDPK hastalarında, bir androjen yoksunluk tedavisi ve dosetaksel ile kombinasyon halinde darolutamid ile tedavi edilen mHDPK hastalarında gözlenen advers reaksiyonlar aşağıda verilmektedir.

Advers ilaç reaksiyonları, Sistem Organ Sınıfı'na göre sınıflandırılmıştır. Bu reaksiyonlar, sıklıklarına göre gruplandırılmıştır. Sıklık grupları şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Advers reaksiyonlar her bir sıklık grubunda azalan ciddiyet sırasına göre verilmiştir.

ARAMIS ve ARANOTE çalışmalarında darolutamidle tedavi gören metastatik olmayan kastrasyona dirençli prostat kanseri (nmKDPK) ve mHDPK hastalarında bildirilen advers reaksiyonlar^a

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: İskemik kalp hastalığı^b, kalp yetmezliği^c

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü^d

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Ekstremitelerde ağrı, kas-iskelet ağrısı, kırıklar

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk/astenik durumlar^e

Araştırmalar^f

Çok yaygın: Nötrofil sayısında azalma, Kan bilirubininde artış ,ALT artışı, AST artışı, anemi.

^a ARAMIS ve ARANOTE çalışmalarında ortalama maruziyet süresi, darolutamidle tedavi gören hastalarda 18,2 ay (aralık: 0,0 ila 44,3 ay) ve plasebo ile tedavi gören hastalarda 11,6 aydır (aralık: 0,0 ila 40,5 ay).

^b Koroner arterin arteriyoskleroza, koroner arter hastalığı, koroner arter oklüzyonu, koroner arter stenoza, akut koroner sendrom, akut miyokart infarktüsü, anjina pectoris, stabil olmayan anjina, miyokart infarktüsü, miyokardiyal iskemi içerir.

^c Kalp yetmezliği, akut kalp yetmezliği, kronik kalp yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği buna dahildir.

^d Döküntü, maküler döküntü, makulo-papüler döküntü, papüler döküntü, püstüler döküntü, eritem, dermatit içerir.

^e Bitkinlik ve asteni, letarji ve kırgınlık buna dahildir.

^f Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) versiyon 5.0. İnsidans, laboratuvar anormallikleri olarak bildirilen değerlere dayanmaktadır.

ARASENS çalışmasında bir androjen yoksunluk tedavisi ve dosetaksel ile kombinasyon halinde darolutamid ile tedavi edilen mHDPK hastalarında bildirilen advers reaksiyonlar^{a,b}

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipertansiyon^c

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Döküntü^{d,e}

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kırıklar

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Yaygın: Jinekomasti

Araştırmalar^f

Çok yaygın: Nötrofil sayısında azalma, kanda bilirubin artışı, ALT artışı, AST artışı

^a Medyan maruziyet süresi, androjen yoksunluk tedavisi+darolutamid+dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda 41 ay (aralık: 0,1 ila 56,5 ay) ve androjen yoksunluk tedavisi+plasebo+dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda 16,7 ay (aralık: 0,3 ila 55,8 ay) idi.

- ^b Advers reaksiyon insidansları tek başına darolutamide dayandırılmaz ancak kombinasyon halinde kullanılan diğer tıbbi ürünlerden katkıları da içerebilir.
- ^c Hipertansiyon, kan basıncı artışı, hipertansif acil durum içerir.
- ^d Döküntü, ilaç erüpsiyonu, eritematöz döküntü, foliküler döküntü, maküler döküntü, makulopapüler döküntü, papüler döküntü, kaşıntılı döküntü, püstüler döküntü, veziküler döküntü, eritem, dermatit içerir.
- ^e İnsidans, tedavinin ilk 6 ayında en yüksek düzeydeydi.
- ^f Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) versiyon 4.03. İnsidans, laboratuvar anormallikleri olarak bildirilen değerlere dayanır.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Karaciğer fonksiyon testleri

Darolutamid ile tedavide, transaminazlarda artış ile aynı zamanda total bilirubinde normalin üst sınırının (ULN) 2 katına kadar artışın birlikte görüldüğü, alanin aminotransferazda (ALT) ve/veya aspartat aminotransferazda (AST) 3. ve 4. derece artışın (normalin üst sınırından ≥ 5 kat artış ve normalin üst sınırından ≥ 20 kat artış) görülmesi dahil olmak üzere idiyosinkratik ilaca bağlı karaciğer hasarı vakaları bildirilmiştir. Darolutamide başlandıktan sonra başlangıça kadar geçen süre, 1 ay ile 12 ay arasında değişmiştir. Birçok durumda ALT ve AST yükselmeleri, darolutamidin kesilmesi üzerine geri dönüşlü olmuştur. Ayrıntılı bilgilendirme için Bölüm 4.4'e bakınız.

Darolutamid ile metastatik olmayan kastrasyona dirençli prostat kanseri (nmKDPK) ve metastatik hormona duyarlı prostat kanseri (mHDPK) tedavisi

Yorgunluk

Yorgunluk/astenik durumlar, darolutamidle tedavi gören hastaların %13,7'sinde ve plaseboyla tedavi gören hastaların %11,7'sinde bildirilmiştir. 3 derecesi ile en kötü dereceli olaylar, darolutamidle tedavi gören hastaların %0,4'ünde ve plaseboyla tedavi gören hastaların %0,9'unda bildirilmiştir. Bitkinlik (asteni, letarji veya kırıklık dahil olmadan), hastaların büyük çoğunluğunda meydana gelmiştir (darolutamidle tedavi gören hastaların %10,0'ı ve plaseboyla tedavi gören hastaların %8,5'i).

Kırıklar

Kırıklar, darolutamidle tedavi gören hastaların %4,1'inde ve plaseboyla tedavi gören hastaların %3,2'sinde bildirilmiştir.

İskemik kalp hastalığı ve kalp yetmezliği

İskemik kalp hastalığı, darolutamidle tedavi gören hastaların %3,4'ünde ve plaseboyla tedavi gören hastaların %2,2'sinde bildirilmiştir. 5 dereceli olaylar, darolutamidle tedavi gören hastaların %0,4'ünde ve plaseboyla tedavi gören hastaların %0,4'ünde bildirilmiştir. Kalp yetmezliği, darolutamidle tedavi gören hastaların %1,6'sında ve plaseboyla tedavi gören hastaların %0,9'unda bildirilmiştir.

Nötrofil sayısında azalma

Nötrofil sayısında azalma, laboratuvar anormalliği olarak darolutamidle tedavi gören hastaların %17,3'ünde ve plaseboyla tedavi gören hastaların %7,4'ünde bildirilmiştir. En düşük noktaya kadar geçen ortalama süre 225 gündür.

Laboratuvar testleri anormallikleri, ağırlıklı olarak derece 1 veya 2 yoğunluğunda ortaya çıkar. Derece 3 ve 4 nötrofil sayısı azalması, hastaların sırasıyla %2,6 ve %0,3'ünde

bildirilmiştir. Sadece bir hasta nötropeni nedeniyle darolutamidi tamamen bırakmıştır. Nötropeni, tedavinin kesilmesinden sonra geçici veya geri dönüşlü (hastaların %83'ü) olup klinik olarak anlamlı herhangi bir belirti veya semptomlarla ilişkili değildir.

Kanda bilirubin artışı

Bilirubin artışı, laboratuvar anormalliği olarak darolutamidle tedavi gören hastaların %16,1'inde ve plaseboyla tedavi gören hastaların %6,1'inde bildirilmiştir. Epizotlar temel olarak derece 1 veya 2 yoğunluğunda olup, herhangi bir klinik olarak ilgili belirti ve semptomla ilişkili değildir ve darolutamid kesildikten sonra geri dönüşlüdür. Derece 3 ve 4 olan bilirubin artışı, darolutamidle tedavi gören hastaların %0,2'sinde ve plaseboyla tedavi gören hastaların %0'ında bildirilmiştir. Darolutamid kolunda, bilirubin artışının ilk başlangıcına kadar geçen ortalama süre 187 gün olup, ilk epizodun ortalama süresi 172 gündür. Bir hasta, bilirubin artışına bağlı olarak tedaviden ayrılmıştır.

ALT ve AST artışı

ALT artışı, laboratuvar anormalliği olarak darolutamidle tedavi gören hastaların %13,3'ünde ve plaseboyla tedavi gören hastaların %9,7'sinde bildirilmiştir. AST artışı, laboratuvar anormalliği olarak darolutamidle tedavi gören hastaların %22,0'ında ve plaseboyla tedavi gören hastaların %13,4'ünde bildirilmiştir. Epizotlar temel olarak derece 1 veya 2 yoğunluğunda olup, herhangi bir klinik olarak ilgili belirti ve semptomla ilişkili değildir ve darolutamid kesildikten sonra geri dönüşlüdür. Derece 3 ve 4 olan ALT artışı, darolutamidle tedavi gören hastaların %0,9'unda ve plaseboyla tedavi gören hastaların %0,3'ünde bildirilmiştir. Derece 3 ve 4 olan AST artışı, darolutamidle tedavi gören hastaların %1,2'sinde ve plaseboyla tedavi gören hastaların %0,3'ünde bildirilmiştir. Darolutamid kolunda, ALT artışının ilk başlangıcına kadar geçen ortalama süre 253 gün ve AST artışı için 257 gündür. İlk epizodun ortalama süresi ALT artışı için 122 gün ve AST artışı için 121 gündür. İki ve 3 hasta sırasıyla ALT ve AST artışı nedeniyle tedaviyi bırakmıştır.

Dosetaksel ile kombine olarak, darolutamid ile metastatik hormona-duyarlı prostat kanseri (mHDPK) tedavisi

Hipertansiyon

ARASENS çalışmasında androjen yoksunluk tedavisi+darolutamid+dosetaksel ile tedavi edilen hastaların %13,8'inde ve androjen yoksunluk tedavisi+plasebo+dosetaksel ile tedavi edilen hastaların %9,4'ünde hipertansiyon bildirilmiştir.

Androjen yoksunluk tedavisi+plasebo+dosetaksel ile tedavi edilen hastaların % 3,5'i ile karşılaştırıldığında androjen yoksunluk tedavisi+darolutamid+dosetaksel ile tedavi edilen hastaların % 6,4'ünde 3. derece hipertansiyon bildirilmiştir. Her bir tedavi kolunda bir hastada 4. derece hipertansiyon bulunmaktaydı.

Bir vaka, androjen yoksunluk tedavisi+darolutamid+dosetaksel kolunda 5. derece arteriyoskleroz ile birlikte 5. derece hipertansiyon olarak bildirilmiştir. Bu hastanın uzun süredir devam eden hipertansiyon ve sigara içme öyküsü bulunmaktaydı ve vaka, darolutamid tedavisine başladıktan 3 yıldan fazla bir süre sonra ortaya çıkmıştır. Her iki tedavi kolunda da tıbbi hipertansiyon öyküsü olmayan hastalarda hipertansiyon olayları daha yaygın olarak bildirilmiştir.

Kırıklar

Androjen yoksunluk tedavisi+darolutamid+dosetaksel ile tedavi edilen hastaların % 7,5'inde ve androjen yoksunluk tedavisi+plasebo+dosetaksel ile tedavi edilen hastaların % 5,1'inde kırıklar meydana gelmiştir.

Nötrofil sayısında azalma

Androjen yoksunluk tedavisi+darolutamid+dosetaksel ile tedavi edilen hastaların % 50,6'sında ve androjen yoksunluk tedavisi+plasebo+dosetaksel ile tedavi edilen hastaların % 45,5'inde laboratuvar anormalliği olarak nötrofil sayısında azalma bildirilmiştir. Androjen yoksunluk tedavisi+darolutamid+dosetaksel ile tedavi edilen hastaların % 34,4'ünde ve androjen yoksunluk tedavisi+plasebo+dosetaksel ile tedavi edilen hastaların % 31,4'ünde nötrofil

sayısında 3. ve 4. derecede azalma bildirilmiştir. Her iki tedavi kolunda da, nötrofil sayısı insidansları azalmıştır ve nötropeni tedavinin ilk aylarında en yüksek düzeyde görülmüştür; bundan sonra olayların insidansı ve şiddeti azalmıştır.

Kanda bilirubin artışı

Androjen yoksunluk tedavisi+darolutamid+dosetaksel ile tedavi edilen hastaların %19,6'sında ve androjen yoksunluk tedavisi+plasebo+dosetaksel ile tedavi edilen hastaların %10'unda laboratuvar anormalliği olarak bilirubin artışı bildirilmiştir. Olaylar ağırlıklı olarak 1. veya 2. derece şiddetinde kaydedilmiştir. Androjen yoksunluk tedavisi+darolutamid+dosetaksel ile tedavi edilen hastaların % 0,5'inde ve androjen yoksunluk tedavisi+plasebo+dosetaksel ile tedavi edilen hastaların % 0,3'ünde 3. ve 4. derecede bilirubin artışı bildirilmiştir.

ALT ve AST artışı

Androjen yoksunluk tedavisi+darolutamid+dosetaksel ile tedavi edilen hastaların % 42,3'ünde ve androjen yoksunluk tedavisi+plasebo+dosetaksel ile tedavi edilen hastaların % 38'inde laboratuvar anormalliği olarak alanin aminotransferaz (ALT) artışı bildirilmiştir. Androjen yoksunluk tedavisi+darolutamid+dosetaksel ile tedavi edilen hastaların % 43,9'unda ve androjen yoksunluk tedavisi+plasebo+dosetaksel ile tedavi edilen hastaların % 39,3'ünde laboratuvar anormalliği olarak aspartat aminotransferaz (AST) artışı bildirilmiştir. ALT ve AST yükselmeleri ağırlıklı olarak 1. derece şiddetinde olmuştur. Androjen yoksunluk tedavisi+darolutamid+dosetaksel ile tedavi edilen hastaların % 3,7'sinde ve androjen yoksunluk tedavisi+plasebo+dosetaksel ile tedavi edilen hastaların % 3'ünde 3. ve 4. derecede ALT artışı bildirilmiştir. Androjen yoksunluk tedavisi+darolutamid+dosetaksel ile tedavi edilen hastaların % 3,6'sında ve androjen yoksunluk tedavisi+plasebo+dosetaksel ile tedavi edilen hastaların % 2,3'ünde 3. ve 4. derecede AST artışı bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik olarak incelenen en yüksek darolutamid dozu günde iki kez 900 mg olup toplam günlük 1800 mg dozuna eşdeğerdir. Bu doz ile doz sınırlayıcı toksisite gözlenmemiştir.

Doyurulabilir emilim (bkz. Bölüm 5.2) ve akut toksisite için kanıt bulunmadığı düşünüldüğünde, önerilen dozdan daha yüksek dozda darolutamid alımının toksisiteye yol açması beklenmemektedir.

Önerilenden daha yüksek bir dozun alınması durumunda, darolutamid ile tedavi, planlanan bir sonraki doz ile devam edebilir.

Darolutamid için spesifik bir antidot bulunmamaktadır ve aşırı doz belirtileri saptanmamıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve İmmünomodülatör ajanlar, Endokrin tedavi, anti-androjenler

ATC kodu: L02BB06

Etki mekanizması

Darolutamid, doğrudan reseptör ligand bağlanma bölgesine (domain) yüksek afinite ile bağlanan esnek bir polar ikameli pirazol yapısına sahip bir androjen reseptörü (AR) inhibitörüdür.

Darolutamid, androjen bağlanmasını, AR nükleer translokasyonunu ve AR aracılı transkripsiyonu kompetitif bir şekilde inhibe eder. Majör bir metabolit olan keto darolutamid, darolutamide benzer *in vitro* aktivite göstermiştir. Darolutamid tedavisi, güçlü antitümör aktivitesine yol açarak prostat tümör hücresi çoğalmasını azaltır.

Farmakodinamik etki

Plaseboya kıyasla günde iki kez 600 mg darolutamidin oral uygulamasını takiben ortalama QTcF aralığında uzama (yani 10 ms'den fazla) gözlenmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Etkililik ve güvenlilik, metastatik olmayan kastrasyona dirençli prostat kanseri (nmKDPK) (ARAMIS) ve mHDPK'lı (ARANOTE ve ARASENS) hastalarla 3 randomize plasebo kontrollü çok merkezli faz III çalışmada belirlenmiştir. Tüm hastalar eşzamanlı olarak lüteinleştirici hormon salan hormon (LHRH) agonisti veya antagonisti almış ya da bilateral orşiektomi geçirmiştir.

Darolutamid ile metastatik olmayan kastrasyona dirençli prostat kanseri (nmKDPK) tedavisi

Darolutamidin etkililiği ve güvenliliği, prostata spesifik antijen ikiye katlanma süresi (PSADT) ≤ 10 ay olan, metastatik olmayan (konvansiyonel BT, kemik taraması, MRI ile değerlendirilmiş) kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalarla gerçekleştirilen randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir faz III çalışmada (ARAMIS) değerlendirilmiştir.

Androjen yoksunluğu tedavisi sırasında en az 1 hafta arayla en düşük değerleri alındıktan sonra yükselen 3 prostat spesifik antijen (PSA) seviyesine sahip olan, tarama zamanında PSA ≥ 2 ng/mL ve serum testosteron kastrat düzeyi $< 1,7$ nmol/L olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Tıbbi öyküsünde nöbet olan hastaların çalışmaya girmesine izin verilmiştir. Darolutamid koluna nöbet öyküsü olan 12 hasta (%0,21) dahil edilmiştir.

Kontrolsüz hipertansiyonu olan veya yakın zamanda (son 6 ayda) inme, miyokart infarktüsü, şiddetli/stabil olmayan angina pectoris, koroner/periferik arter baypas grefti ve New York Kalp Derneği (NYHA) Sınıf III veya IV konjestif kalp yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Daha önce enzalutamid, apalutamid ve darolutamid gibi ikinci nesil AR inhibitörleri veya abirateron asetat gibi CYP17 enzim inhibitörleri ile tedavi görmüş olan hastalar ve ayrıca randomizasyondan 28 gün önce eşdeğer 10 mg prednizon/günden daha yüksek dozda sistemik kortikosteroid alan hastalar da çalışmanın dışında tutulmuştur.

Toplamda, 1509 hasta günde iki kez oral yoldan 600 mg darolutamid (n= 955) veya eşleşen plasebo (n= 554) almak üzere 2:1 randomize edilmiştir.

Aort bifürkasyonun altında kısa ekseninde 2 cm'den küçük pelvik lenf nodu bulunan hastaların çalışmaya girmesine izin verilmiştir. Metastaz yokluğu veya varlığı bağımsız merkezi radyolojik inceleme ile değerlendirilmiştir. Bu analizlere başlangıçta metastaz ile retrospektif olarak tanımlanan 89 hasta dahil edilmiştir. Randomizasyon, PSADT (≤ 6 ay veya >6 ay) ve çalışmaya girişte osteoklast hedefli tedavi (evet veya hayır) kullanımına göre tabakalandırılmıştır.

Aşağıdaki hasta demografik özellikleri ve hastalık özellikleri tedavi kolları arasında dengelenmiştir. Medyan yaş 74 (aralık 48-95) olup hastaların %9'u 85 yaş ve üzerindedir. İrk dağılımı %79 Beyaz, %13 Asyalı ve %3 Siyah şeklindedir. Hastaların çoğunda tanı sırasında Gleason skoru 7 veya daha yüksektir (%73). Medyan PSADT 4,5 aydır. Hastaların yüzde 9'unda (%9) önceden orşiektomi, hastaların %25'inde önceden prostatektomi ve hastaların %50'sinde önceden en az bir radyoterapi uygulanmıştır. Hastaların %76'sı daha önce birden fazla anti-hormonal tedavi almıştır. Hastaların çalışma girişinde Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu Performans Durumu (ECOG PS) skoru 0 (%69) veya 1 (%31) olmuştur.

Darolutamid ile tedavi, körleştirilmiş merkezi inceleme tarafından değerlendirilen konvansiyonel görüntüleme (BT, kemik taraması, MRI) ile belirlenen radyografik hastalık ilerlemesine, kabul edilemez toksisiteye veya tedaviden çekilmeye kadar devam etmiştir.

Birincil etkililik sonlanım noktası metastazsız sağkalım (MS) olmuştur. İkincil sonlanım noktaları genel sağkalım (GS), ağrı ilerlemesine kadar geçen süre, prostat kanseri için ilk sitotoksik kemoterapiye başlanma zamanı ve ilk semptomatik iskelet olaylarına kadar geçen süredir (aşağıdakilerden herhangi birinin ortaya çıkması olarak tanımlanmıştır: iskelet semptomlarını hafifletmek için dış ışın radyoterapisi, yeni semptomatik patolojik kemik kırığı, omurilik sıkışması veya tümöre bağlı ortopedik cerrahi müdahale).

Darolutamid ile tedavi, plaseboya kıyasla MS'de iyileşme ile sonuçlanmıştır (bkz. Tablo 1 ve Şekil 1).

MS sonuçları PSADT, önceden kemik hedefli ajanlarının kullanımı veya loko-bölgesel hastalıkların varlığı fark etmeksizin hasta alt gruplarında tutarlı olmuştur. Tutarlı MS sonuçları olan ek alt gruplar arasında başlangıçta PSA, tanıdaki Gleason skoru, yaş, coğrafi bölge, başlangıçta ECOG PS, ırk ve önceki hormonal tedavilerin sayısı yer almaktadır.

MS'nin ilk analizinden sonra, çalışmanın körlüğü kaldırıldığında, plasebo alan hastalara açık etiketli darolutamid (çapraz geçiş seçeneği) tedavisi önerilmiştir. Plaseboya randomize edilen 554 hastadan 170'i (%31) darolutamid tedavisi almak için geçiş yapmıştır. GS analizi, çapraz geçişin karıştırıcı etkileri için ayarlanmamıştır.

Nihai analizler sırasında, darolutamid ile tedavi plasebo ile karşılaştırıldığında genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı gelişme ile sonuçlanmıştır (medyan değere her iki kolda da ulaşamamıştır, bkz. Tablo 1 ve Şekil 2).

Darolutamid ile tedavi plaseboya kıyasla ağrı ilerlemesine kadar geçen sürede, birinci sitotoksik kemoterapiye başlama zamanı ve ilk semptomatik iskelet olayına kadar geçen sürede de istatistiksel olarak anlamlı uzama ile sonuçlanmıştır (bkz. Tablo 1).

Final analiz sırasında, darolutamid ile tedavi edilen hastalarda medyan tedavi süresi, kombine çift kör ve açık etiketli dönemde 33,3 ay (aralık: 0 ila 74 ay) idi.

Tüm analizler tam analiz setinde gerçekleştirilmiştir.

Tablo 1: ARAMIS çalışmasının etkililik sonuçları

Etkililik parametresi	Olay yaşayan hasta sayısı (%)		Medyan (ay) (%95 [GA])		Tehlike oranı ^b (%95 Güven Aralığı [GA]) p değeri (iki taraflı)
	Darolutamid (N= 955)	Plasebo ^a (N = 554)	Darolutamid (N = 955)	Plasebo ^a (N = 554)	
Metastazsız sağkalım ^c	221 (%23,1)	216 (%39)	40,4 (34,3, ulaşılammıştır)	18,4 (15,5, 22,3)	0,413 (0,341, 0,500) <0,000001
Genel sağkalım	148 (%15,5)	106 (%19,1)	Ulaşılamamıştır (56,1, ulaşılammıştır)	Ulaşılamamıştır (46,9, ulaşılammıştır)	0,685 (0,533, 0,881) 0,003048
Ağrı ilerlemesine kadar geçen süre ^{c,d}	251 (%26,3)	178 (%32,1)	40,3 (33,2, 41,2)	25,4 (19,1, 29,6)	0,647 (0,533, 0,785) 0,000008
İlk sitotoksik kemoterapinin başlanmasına kadar geçen süre	127 (%13,3)	98 (%17,7)	Ulaşılamamıştır (Ulaşılamamıştır, ulaşılammıştır)	Ulaşılamamıştır (Ulaşılamamıştır, ulaşılammıştır)	0,579 (0,444, 0,755) 0,000044
İlk semptomatik iskelet olayına kadar geçen süre	29 (%3,0)	28 (%5,1)	Ulaşılamamıştır (Ulaşılamamıştır, ulaşılammıştır)	Ulaşılamamıştır (Ulaşılamamıştır, ulaşılammıştır)	0,484 (0,287, 0,815) 0,005294

^a Açık etiketli darolutamde geçiş yapan 170 hastayı içerir

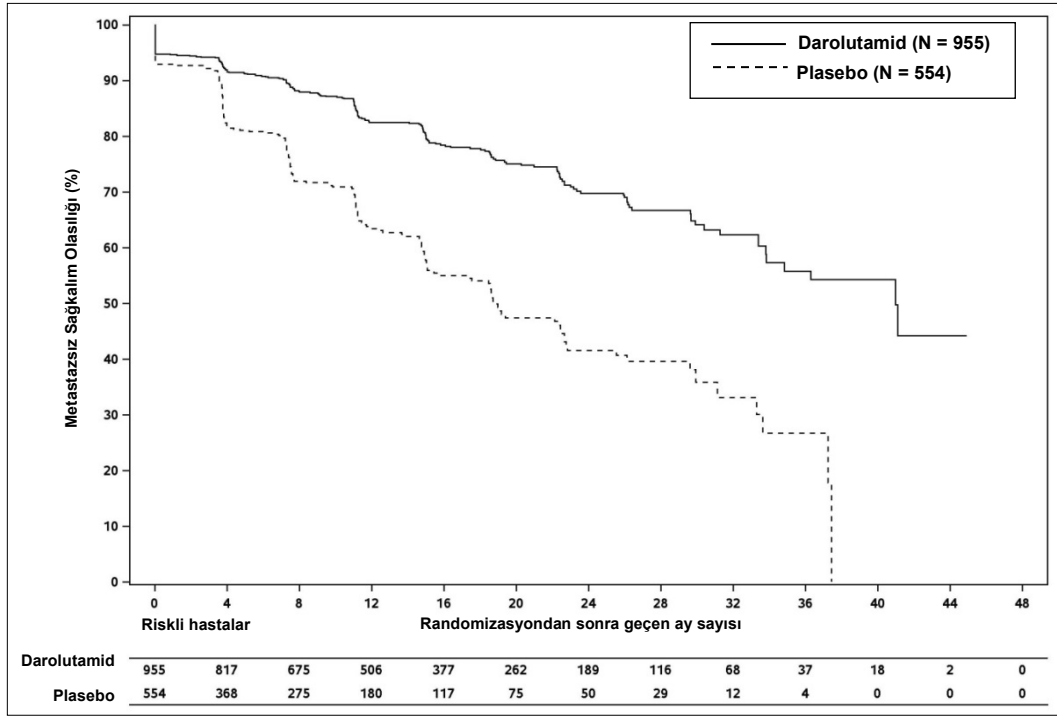
^b Tehlike oranı (TO) <1 darolutamid lehinedir

^c MS ve ağrı ilerlemesine kadar geçen süre için, birincil tamamlanma zamanında gerçekleştirilen analiz, nihai analiz olarak kabul edilmiştir.

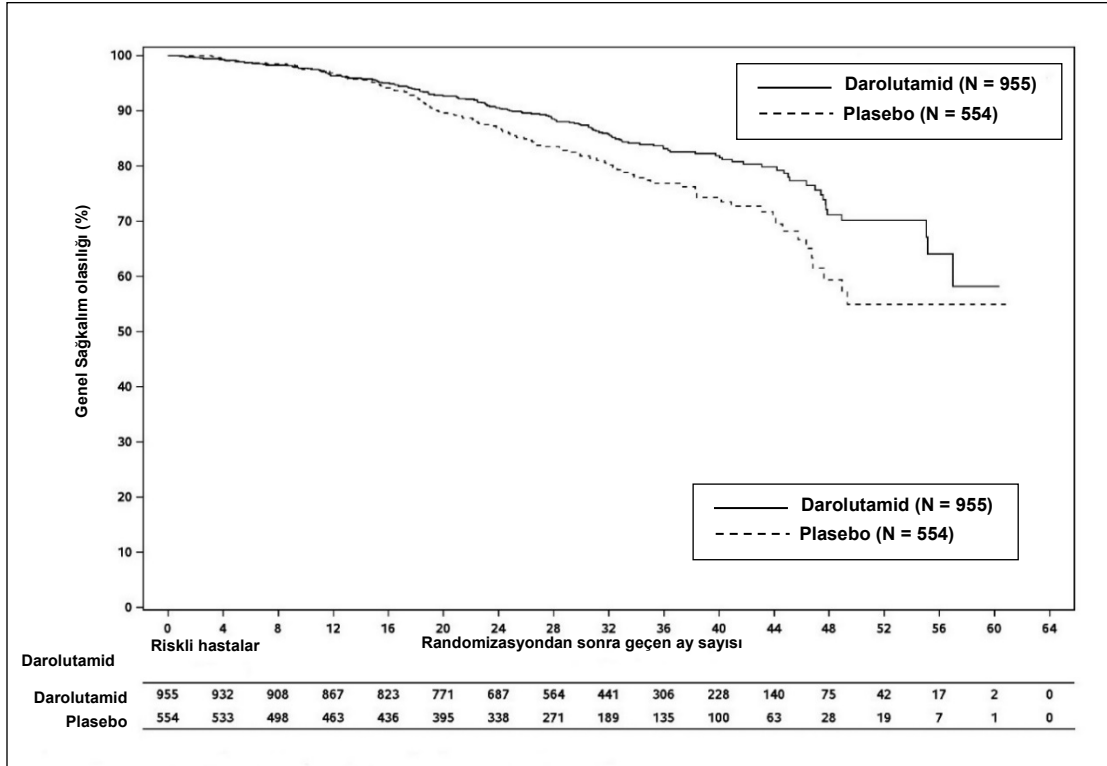
^d Kısa Ağrı Envanteri-Kısa Form anketi ile değerlendirilen hasta tarafından bildirilen sonuç.

Darolutamid ile tedavi daha uzun bir progresyonsuz sağkalım (PS, medyan 36,8 karşısında 14,8 ay, TO = 0,380, nominal p <0,000001) ve PSA ilerlemesine kadar geçen süre (medyan 29,5 karşısında 7,2 ay, TO = 0,164, nominal p <0,000001) sonucunu vermiştir. Tüm sağkalım ölçümlerinde (MS, GS ve PS) etki tutarlılığı gözlenmiştir.

Şekil 1: Metastazsız sağkalımın Kaplan Meier eğrileri (ARAMIS)



Şekil 2: Genel sağkalımın Kaplan Meier eğrileri (ARAMIS)



ARAMIS çalışmasında (çift kör dönem) darolutamid alan hastalar, plasebo alan hastalara kıyasla daha yüksek bir doğrulanmış PSA yanıt oranı (taban çizgisinden $\geq$ %50 azalma olarak tanımlanmıştır) göstermiştir (%84,0'e karşı %7,9 (fark = %76,1, $p < 0,000001$ (nominal p değeri, yalnızca bilgi amaçlıdır)).

Darolutamid ile metastatik hormona duyarlı prostat kanseri (mHDPK) tedavisi

Darolutamidin etkililiği ve güvenliliği, mHDPK'lı hastalarla çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir Faz III çalışmada (ARANOTE) değerlendirilmiştir. Toplamda, 669 hasta günde iki defa oral yoldan 600 mg darolutamid (n=446) veya karşılık gelen plasebo (n=223) alacak şekilde randomize edilmiştir. Darolutamid veya plasebo ile tedavi, ilerleyici hastalığa, antineoplastik terapinin değiştirilmesine, kabul edilemez toksisiteye veya tedaviden çekilmeye kadar sürmüştür.

Metastaz varlığı, bağımsız merkezi radyolojik inceleme ile değerlendirilmiştir. Yalnızca bölgesel lenf nodu tutulumu olan hastalar (M0), çalışma dışı bırakılmıştır. Randomizasyon, visseral metastazların varlığı ve önceki lokal tedavi kullanımı ile katmanlandırılmıştır.

Daha önce enzalutamid, apalutamid ve darolutamid gibi ikinci nesil AR inhibitörleri, abirateron asetat gibi CYP17 enzim inhibitörleri veya dosetaksel içeren kemoterapi ile tedavi görmüş olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Aşağıdaki hasta demografik bilgileri ve hastalık özellikleri, tedavi kolları arasında dengelenmiştir. Yaş ortalaması 70'tir (aralık: 43-93) ve hastaların %4,2'si 85 yaş veya üzeri yaştadır. Irk dağılımı, %56,2 Beyaz Irk, %31,2 Asyalı, %9,7 Siyahi veya Afrika-Amerikalı ve %2,8 Diğer Irk'tır. Hastaların büyük bölümünde teşhis sırasında Gleason skoru 8 veya daha yüksek olmuştur (%68,3). Çalışmaya girişte, 0, 1 ve 2 değerlerindeki ECOG PS, sırasıyla, %49,8, %47,2 ve %3,0'dır. Hastaların %72,5'ine yeni teşhis konmuş %21,7'sinde hastalık nüksü görülmüştür.

Çalışma başlangıcında hastaların %3,8'i M1a (sadece bölgesel olmayan lenf nodu), %77,1'i M1b (lenf nodu metastazlı veya metastazsız kemik metastazı) ve %19,1'i M1c (visseral metastaz; kemik veya lenf nodu metastazı olsun veya olmasın) evresindeydi. Başlangıç medyan PSA değeri 21,3 µg/L olarak saptanmıştır. Hastaların %70,6'sında yüksek volümlü hastalık ve %29,4'ünde düşük volümlü hastalık vardır. Yüksek volümlü hastalık, visseral metastaz veya en az 1'i vertebral kolon ve pelvik kemikler dışında olmak üzere 4 veya daha fazla kemik lezyonu varlığı olarak tanımlanmıştır. Tıbbi geçmişinde nöbet olan hastaların çalışmaya girmelerine izin verilmiştir ve 1 hasta (%0,2) darolutamid koluna kaydedilmiştir.

Primer etkililik sonlanım noktası radyolojik ilerleme olmaksızın sağ kalımdır (rPFS). Sekonder sonlanım noktaları, genel sağkalım (OS), takip eden antikanser tedavisinin başlamasına kadar geçen süre, kastrasyona dirençli prostat kanserine kadar geçen süre, PSA ilerlemesine kadar geçen süre, saptanamayan PSA oranları ve ağrı ilerlemesine kadar geçen süredir. En düşük noktadan veya malign hastalık için kısa veya uzun etkili opioid kullanımı başlatılmasından itibaren en az 2 puanlık kötüleşme olarak tanımlanan ağrı ilerlemesi, hastanın bildirdiği sonuç (PRO) Kısa Ağrı Envanteri-Kısa Formu (PBI-SF) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Radyografik progresyonsuz sağkalım (rPFS) analizi için son veri toplama tarihi 07 Haziran 2024'tür. Birincil rPFS analizinden ve çalışmanın körlemesinin kaldırılmasından sonra, plasebo kolundaki hastalara açık etiketli darolutamid tedavisine geçme seçeneği sunulmuştur. Birincil analiz veri kesim tarihinde hala plasebo alan 63 hastanın 60'ı (%95) darolutamid tedavisi almak için çapraz geçiş yapmıştır. Nihai genel sağkalım (GS) analizi için veri kesim tarihi 10 Ocak 2025 olarak belirlenmiştir. GS analizi, çapraz geçişin yarattığı karıştırıcı etkilere göre ayarlanmamıştır.

Tablo 4: ARANOTE çalışmasından alınan etkililik sonuçları

Etkililik parametresi	Olay yaşayan hasta sayısı (%)		Ortalama (ay) (%95 CI)		Tehlike Oranı ^a (%95 Güven Aralığı [CI]) p-değeri (tek taraflı) ^b
	Darolutamid (N=446)	Plasebo (N=223)	Darolutamid (N=446)	Plasebo (N=223)	
Radyografik ilerlemesiz sağkalım ^c	128 (%28,7)	94 (%42,2)	A (A, A)	25,0 (19,0, A)	0,541 (0,413, 0,707) <0,0001
Genel sağkalım	115 (%25,8)	70 (%31,4)	A (A, A)	A (33,8, A)	0,776 (0,577, 1,045)

^a Tehlike oranı < 1, darolutamid lehinedir

^b Katmanlaştırılmış log-rank testine göre

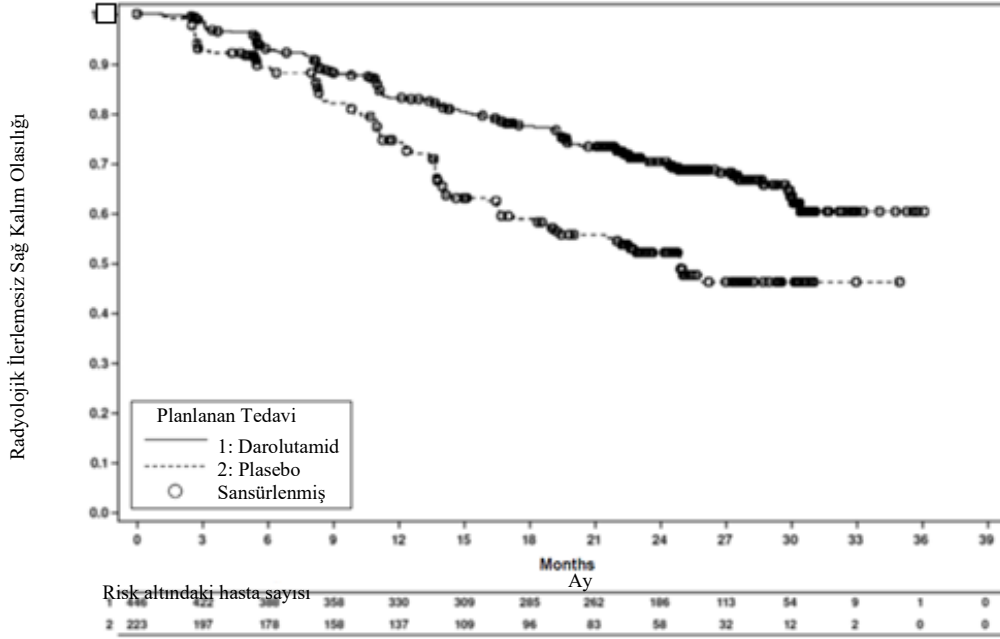
^c rPFS analizinin veri kesim tarihi 07 Haziran 2024'tü

^d Genel Sağkalım (GS) için p-değeri, nihai GS analizi sırasında

istatistiksel anlamlılık için önceden belirlenmiş eşiğe ulaşmamıştır. Veri kesim tarihi 10 Ocak 2025 idi.

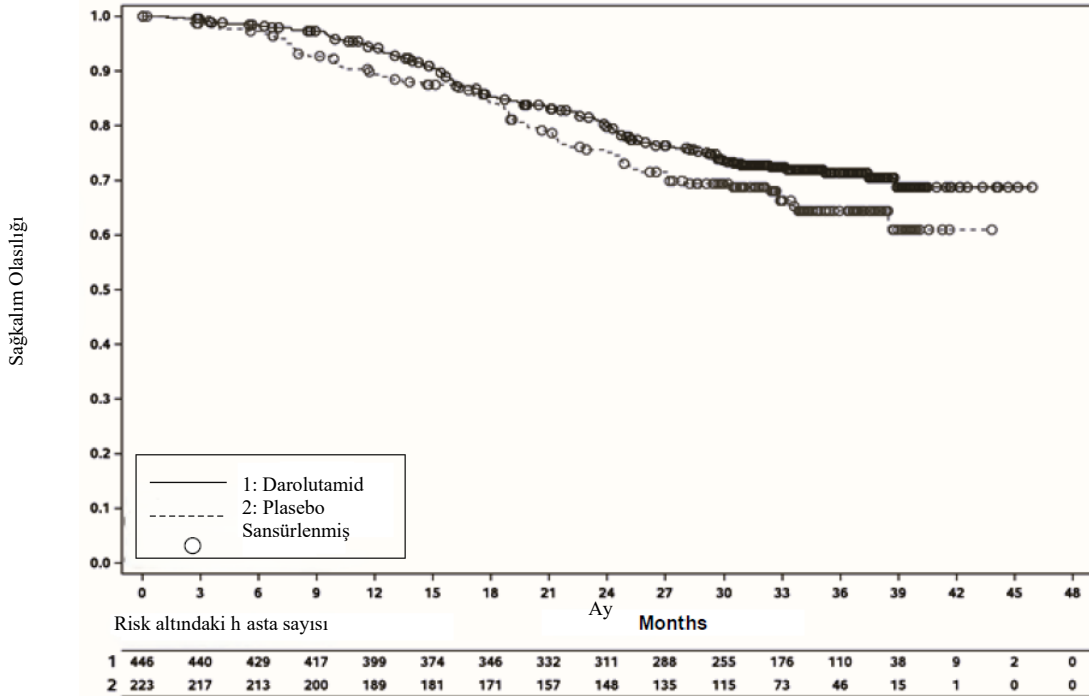
A: sansürlenenden verilerden dolayı değer tahmin edilemez

Şekil 3: Radyografik ilerlemesiz sağkalım için Kaplan-Meier eğrileri; mHDPK popülasyonu (ARANOTE)^a



^a 12 aydaki PFS oranı, plasebo kolundaki %74,1'e (%95 CI, %68,0 ila %80,2) karşı darolutamid kolunda %83,1'dir (%95 CI, %79,5 ila %86,7). 24 aydaki rPFS oranı, plasebo kolundaki %52,1'e (%95 CI, %44,7 ila %59,5) karşı darolutamid kolunda %70,3'tür (%95 CI, %65,7 ila %74,9). rPFS analizinin veri kesim tarihi 07 Haziran 2024'tü.

Şekil 4: Genel sağkalım için (GS) Kaplan-Meier eğrileri; mHDPK popülasyonu (ARANOTE)^a



^a36 aydaki GS oranı, plasebo kolundaki %64,4'e (%95 CI, %57,3 ila %71,4) karşı darolutamid kolunda %71,4'dir (%95 CI, %66,8 ila %76,0). Veri kesimi 10 Ocak 2025'te yapıldı.

Dosetaksel ile kombine olarak, darolutamid ile metastatik hormona-duyarlı prostat kanseri (mHDPK) tedavisi

Androjen yoksunluk tedavisi ve dosetaksel ile kombinasyon halinde darolutamidin etkililiği ve güvenliliği mHDPK hastalarında çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir faz III çalışmasında (ARASENS) değerlendirilmiştir. Toplamda 1306 hasta, 6 siklus boyunca 75 mg/m² dosetaksel ile eşzamanlı olarak günde iki kez oral 600 mg darolutamid (n = 651) veya eşleşen plasebo (n= 654) almak üzere 1:1 randomize edilmiştir. Semptomatik progresif hastalık gelişene, antineoplastik tedavinin değişmesine, kabul edilemez toksisite gelişene, ölüm gerçekleşene veya çalışma bırakılana kadar darolutamid veya plasebo ile tedaviye devam edilmiştir.

Metastaz varlığı, bağımsız merkezi radyolojik inceleme ile değerlendirilmiştir. Sadece bölgesel lenf nodu tutulumu (M0) olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Randomizasyon, hastalığın yaygınlığına (sadece bölgesel olmayan lenf nodları metastazları (M1a), lenf nodu metastazı ile veya lenf nodu metastazı olmadan kemik metastazları (M1b) veya lenf nodu metastazı ile birlikte veya lenf nodu metastazı olmadan ya da kemik metastazı ile birlikte veya kemik metastazı olmadan viseral metastazlar (M1c)) ve çalışma başlangıcındaki alkalin fosfataz düzeyine (< veya ≥ normalin üst sınırı) göre katmanlandırılmıştır. Beyin metastazı olan hastaların çalışmaya katılmasına izin verilmiştir; ancak, beyin metastazı olan hiçbir hasta çalışmaya dahil olmamıştır.

Aşağıdaki hasta demografisi ve hastalık özellikleri tedavi kolları arasında dengeliydi. Medyan yaş, 67 yaş (aralık 41-89) idi ve hastaların % 0,5'i 85 yaş ve üzeriydi. Irksal dağılım %52 Beyaz, %36 Asyalı ve %4 Siyah şeklindeydi. Hastaların çoğunda (% 78) tanı anında Gleason skoru 8 veya daha yüksekti. Hastaların % 71'inde ECOG PS skoru 0, % 29'unda ECOG PS skoru 1'di. Hastaların %86,1'inde *de novo* ve % 12,9'unda rekürren hastalık vardı. Çalışma başlangıcında hastaların %3'ünde M1a, % 79,5'inde M1b ve % 17,5'inde M1c vardı; alkalin fosfataz hastaların % 44,5'inde <ULN ve hastaların % 55,5'inde ≥ULN'dir; başlangıçta medyan PSA düzeyi, darolutamid ve plasebo grupları için sırasıyla 30,3 µg/L ve 24,2 µg/L idi. Tıbbi nöbet öyküsü olan hastaların çalışmaya girmesine izin verilmiştir ve 4 hasta (% 0,6) androjen yoksunluk tedavisi+darolutamid+dosetaksel koluna kaydedilmiştir.

Hastaların %77'sinde yüksek hacimli hastalık, %23'ünde düşük hacimli hastalık vardır. Yüksek hacimli hastalık, vertebral kolon ve pelvik kemiklerinin ötesinde en az 1 metastaz ile viseral metastaz ya da 4 veya daha fazla kemik lezyonunun varlığı olarak tanımlanmıştır. Hastaların yaklaşık %25'i eş zamanlı olarak bifosfonatlar veya denosumab ile tedavi edilmiştir.

Birincil etkililik sonlanım noktası genel sağkalımdı (OS). İkincil sonlanım noktaları, kastrasyon dirençli prostat kanserine kadar geçen süre, ağrı progresyonuna kadar geçen süre, semptomatik iskelet olayı olmayan sağkalım (SSE-FS), ilk semptomatik iskelet olayına (SSE) kadar geçen süre, sonraki antineoplastik tedaviye başlayıncaya kadar geçen süre, hastalıkla ilişkili fiziksel semptomların kötüleşmesine kadar geçen süre ve ardışık 7 veya daha fazla gün boyunca opioid kullanımının başlamasına kadar geçen süreydi. En düşük noktadan veya art arda ≥7 gün boyunca ağrı için kısa veya uzun etkili opioid kullanımı başlatılmasından itibaren en az 2 puanlık kötüleşme olarak tanımlanan ağrı ilerlemesi, hastanın bildirdiği sonuç (PRO) Kısa Ağrı Envanteri-Kısa Formu (PBI-SF) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Ağrı progresyonu, nadirden en az 2 puanlık bir kötüleşme ve ardışık 7 veya daha fazla gün boyunca ağrı için kısa veya uzun etkili opioid kullanımının başlangıcı olarak tanımlanan, hasta tarafından bildirilen sonuç (PRO'lar) Kısa Ağrı Envanteri-Kısa Form (BPI-SF) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Medyan tedavi süresi, androjen yoksunluk tedavisi+darolutamid+dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda 41 ay (aralık: 0,1 ila 56,5 ay) ve androjen yoksunluk tedavisi+plasebo+dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda 16,7 ay (aralık: 0,3 ila 55,8 ay) idi.

Androjen yoksunluk tedavisi+darolutamid+dosetaksel ve androjen yoksunluk tedavisi+plasebo+dosetaksel kolunda sırasıyla hastaların % 87,6'sı ve %85,5'i tam 6 siklus dosetaksel almıştır ve hastaların % 1,5 ve % 2'si dosetaksel almamıştır.

Tablo 5: ARASENS çalışmasının etkililik sonuçları

Etkililik parametresi	Olay yaşayan hasta sayısı (%)		Medyan (ay) (%95 GA)		Tehlike oranı ^b (%95 Güven Aralığı [GA]) p değeri (tek taraflı) ^c
	Darolutamid+ dosetaksel (N= 651)	Plasebo+ dosetaksel (N = 654) ^a	Darolutamid+ dosetaksel (N = 651)	Plasebo+ dosetaksel (N = 654) ^a	
Genel sağkalım ^d	229 (%35,2)	304 (%46,5)	Ulaşılamamıştır (ulaşılamamıştır, ulaşılamamıştır)	48,9 (44,4, ulaşılamamıştır)	0,675 (0,568, 0,801) <0,0001

^a Plasebo kolunda bir hasta tüm analizlerin dışında bırakılmıştır.

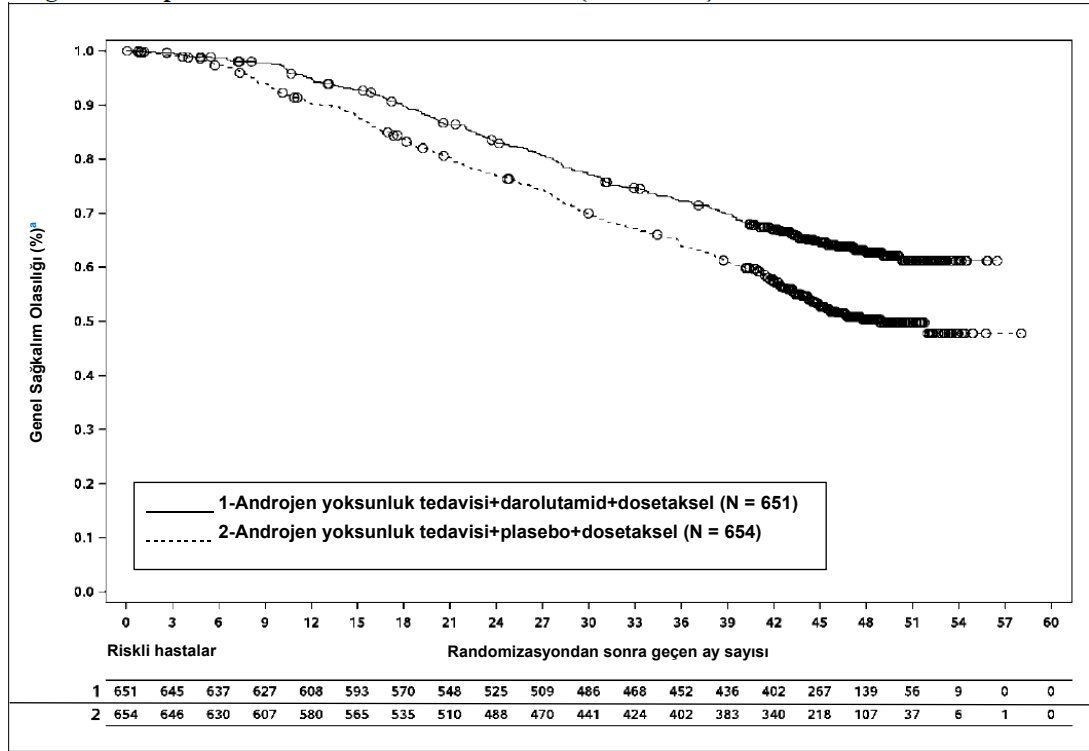
^b Tehlike oranı <1 darolutamid lehinedir

^c Tabakalı log-rank testine dayanmaktadır

^d GS sonuçları, hastalığın kapsamı ve alkalen fosfataz düzeyleri dahil olmak üzere hasta alt grupları arasında tutarlıdır.

Aşağıdaki ikincil etkililik sonlanım noktaları, plasebo+dosetaksel kolundaki hastalarla karşılaştırıldığında darolutamid+dosetaksel kolundaki hastalar lehine istatistiksel olarak anlamlı bir avantaj göstermiştir: kastrasyona dirençli prostat kanserine kadar geçen süre (medyan “ulaşılamamıştır” karşısında 19,1 ay; TO=0,357, p <0,0001); ilk semptomatik iskelet olayına kadar geçen süre (medyan “ulaşılamamıştır” karşısında “ulaşılamamıştır” ay; TO=0,712, p =0,0081); sonraki antineoplastik kemoterapinin başlatılmasına kadar geçen süre (medyan “ulaşılamamıştır” karşısında 25,3 ay; TO =0,388, p <0,0001); ağrının ilerlemesine kadar geçen süre (medyan “ulaşılamamıştır” karşısında 27,5 ay; TO=0,792, p =0,0058); semptomatik iskelet olayı olmaksızın sağkalım süresi (medyan 51,2 karşısında 39,7 ay; TO =0,609, p <0,0001).

Şekil 5: Genel sağkalımın Kaplan Meier eğrileri (ARASENS)^a



^a 36 ayda GS oranı androjen yoksunluk tedavisi+darolutamid+dosetaksel kolunda %72,3 (%95 GA, 68,8 ila 75,8) iken androjen yoksunluk tedavisi+plasebo+dosetaksel kolunda %63,8 (%95 GA 60,1 ila 67,6) idi. 48 ayda GS oranı androjen yoksunluk tedavisi+darolutamid+dosetaksel kolunda %62,7 (%95 GA, 58,7 ila 66,7) iken androjen yoksunluk tedavisi+plasebo+dosetaksel kolunda %50,4 (%95 GA, 46,3 ila 54,6) idi.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Darolutamid, keto-darolutamid adı verilen dolaşımdaki ana metabolit ile karşılıklı dönüşen iki diastereomer [(*S,R*) darolutamid ve (*S,S*) darolutamid] içerir. *In vitro* ortamda her üç madde de benzer farmakolojik aktivite gösterir. Darolutamid, geniş bir pH aralığında sulu çözücülerde az çözünür ve genellikle organik çözücülerde daha fazla çözünürdür.

Emilim:

Günde iki kez 600 mg'lık (300 mg'lık 2 tablet) oral uygulamayı takiben kararlı durumda darolutamidin pik plazma konsantrasyonları (varyasyon katsayısı: %30,9) ARAMIS çalışmasında nmKDPK hastalarında 4,79 mg/L ve ARASENS çalışmasında mHDPK hastalarında 3,84 mg/L (varyasyon katsayısı: %35,6) idi. Pik plazma konsantrasyonlarına ulaşmak için geçen medyan süre 3 ila 4 saatti. Kararlı durumdaki EAA₀₋₁₂ verilerine dayanılarak, iki diastereomerin oranı, (*S,R*) darolutamidin (*S,S*) darolutamide oranı, tablette 1:1 oranından plazmada yaklaşık 1:9 oranına değişmiştir. Yiyecekler ile oral uygulamayı takiben, günde iki kez doz uygulamasının 2-5 gün tekrarlanmasından sonra kararlı duruma ulaşılır.

İntravenöz enjeksiyon ile karşılaştırıldığında mutlak biyoyararlanım, açlık koşulları altında 300 mg darolutamid içeren bir NUBEQA tabletin oral yoldan verilmesinden sonra yaklaşık %30'dur. Darolutamidin biyoyararlanımı, yiyecek ile birlikte uygulandığında 2 ila 2,5 kat artmıştır. Majör metabolit keto-darolutamid için maruziyette benzer bir artış gözlenmiştir.

Dağılım:

İntravenöz uygulamadan sonra darolutamidin görünür dağılım hacmi 119 L olup darolutamidin vücut genelinde hem hücre içi hem de hücre dışı sıvı boşluklarına geniş bir şekilde dağıldığını gösterir.

Darolutamid, iki diastereomer arasında herhangi bir fark olmaksızın insan plazma proteinlerine orta düzeyde (%92) bağlanır. Darolutamidin ana metaboliti keto-darolutamid plazma proteinlerine yüksek oranda (%99,8) bağlanır.

Darolutamidin kan-beyin bariyerini geçişi klinik olarak araştırılmamıştır. Bununla birlikte, EAA₀₋₂₄ bağlamında darolutamidin beyin maruziyeti, sıçanlarda tek dozdan sonra plazma maruziyetinin %4,5'i ve farelerde tekrarlanan dozdan sonra %1,9-%3,9 ile çok düşüktür. Bu, sıçanlarda ve farelerde darolutamidin sağlam kan-beyin bariyerinden düşük oranda geçtiğini ve darolutamidin insanlarda sağlam kan-beyin bariyerini klinik olarak anlamlı derecede geçme olasılığının düşük olduğunu gösterir.

Biyotransformasyon

Diastereomerler, (*S,R*) darolutamid ve (*S,S*) darolutamid, keto darolutamid metaboliti yoluyla tercihen olarak (*S,S*) darolutamide olmak üzere, karşılıklı dönüşebilirler.

Oral bir çözelti olarak verilen 300 mg ¹⁴C-darolutamidin tek oral uygulanmasını takiben, keto-darolutamid, darolutamid ile karşılaştırıldığında plazmada toplam yaklaşık 2 kat daha yüksek maruziyete sahip tek ana metabolittir. Darolutamid ve keto-darolutamid birlikte plazmadaki ¹⁴C radyoaktivitesinin %87,4'ünü oluşturması diğer tüm metabolitlerin minör öneme sahip olduğunu göstermektedir.

Darolutamid, esas olarak CYP3A4'ün aracılık ettiği oksidatif metabolizma ve ayrıca tercihen UGT1A9 ve UGT1A1 aracılı doğrudan glukuronidasyon yoluyla metabolize edilir. Ayrıca, esas olarak AKR1C izoformlarının, keto-darolutamidin madde diastereomerlerine indirgenmesini katalize ettiği gösterilmiştir.

Eliminasyon:

Hastaların plazmasındaki darolutamid ve keto-darolutamidin etkili yarılanma ömrü yaklaşık 18 ila 20 saattir. Darolutamid içeren iki diastereomerden (*S,R*) darolutamid, 22 saatlik etkili bir yarı ömre sahip (*S,S*) darolutamid ile karşılaştırıldığında 9 saatlik daha kısa etkili bir yarı ömre sahiptir. İntravenöz uygulamayı takiben darolutamid klerensi 116 mL/dakika olmuştur (VK: %39,7). Maddeyle ilgili materyalin toplam %63,4'ü idrarla (yaklaşık %7 oranında değişmemiş), %32,4'ü dışkıyla atılır. Dozun %95'inden fazlası, uygulamadan sonraki 7 gün içinde geri kazanılmıştır.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

100 mg ila 700 mg doz aralığında (tek dozdan sonra ve sabit durumda), iki diastereomer ve majör metabolit keto-darolutamid maruziyeti, neredeyse doza bağlı olarak doğrusal bir şekilde artar. Doyurulabilir emilime dayanarak, günde iki kez 900 mg'da darolutamid maruziyetinde ek bir artış gözlenmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik hastalar:

Darolutamid farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (65-95 yaş).

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Klinik farmakokinetik bir çalışmada, darolutamid için EAA ve C_{maks} , sağlıklı gönüllülere kıyasla ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (tahmini Glomerüler Filtrasyon Oranı [eGFR] 15 ila 29 mL/dk/1,73 m²) 2,5 ve 1,6 kat daha yüksek olmuştur.

Bir popülasyon farmakokinetik analizi, normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalara kıyasla hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR 15 ila 89 mL/dk/1,73 m²) olan hastalarda 1,1, 1,3 ve yaklaşık 1,5 kat daha yüksek darolutamid maruziyetini (EAA) göstermektedir.

Diyalize giren son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda (eGFR <15 mL/dk/1,73 m²) darolutamidin farmakokinetiği araştırılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Klinik farmakokinetik bir çalışmada, orta derecede karaciğer yetmezliği (Child Pugh B) olan hastalarda darolutamidin C_{maks} ve EAA değerleri sağlıklı gönüllülere kıyasla 1,5 ve 1,9 kat daha yüksek olmuştur. Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh C) olan hastalar için veri bulunmamaktadır.

Etnik farklılıklar:

Darolutamidin farmakokinetiğinde, etnik kökene (Beyaz, Japon, Japon olmayan Asyalı, Siyah veya Afrika kökenli Amerikalı) dayalı olarak klinik olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bir popülasyon farmakokinetik analizi, hem ARAMIS hem de ARASENS çalışmalarında Japon hastalarda diğer tüm bölgelerdeki hastalara kıyasla maruziyette (EAA) 1,56 kata kadar (%90 GA: 1,43 ila 1,70) geometrik ortalama artış göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Sistemik toksisite

Sıçan ve köpeklerde tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında, ana bulgular erkek üreme organlarındaki değişikliklerdir (prostat ve epididimislerin atrofi ile organ ağırlığında azalma). Bu etkiler, beklenen insan maruziyeti aralığında veya altında sistemik maruziyetlerde meydana gelmiştir (EAA karşılaştırmasına dayanarak). Üreme dokularındaki ek değişiklikler arasında hipofiz bezi boşluk oluşumunda minimal artış, sıçanlarda seminal veziküllerde ve meme bezlerinde salgı azalması ve ayrıca köpeklerde testiküler hipospermi, seminifer tübül dilatasyonu ve dejenerasyon yer almıştır. Her iki türdeki erkek üreme organlarındaki değişiklikler darolutamidin farmakolojik aktivitesi ile tutarlı olmuş ve 4 ila 8 haftalık iyileşme dönemlerinden sonra tersine dönmüş ya da kısmen düzelmiştir.

Embriyotoksisite/teratojenisite

Gelişimsel toksisite üzerine çalışma yapılmamıştır.

Üreme toksisitesi

Üreme toksisitesi üzerine çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, sıçanlarda ve köpeklerdeki tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında darolutamidin farmakolojik aktivitesi ile tutarlı olarak, erkek fertilitésinin olumsuz etkilenmesi olasıdır.

Genotoksisite ve karsinojenite

Darolutamid, mikrobiyal mutajenez (Ames) analizinde mutasyona neden olmamıştır. Yüksek konsantrasyonlarda, darolutamid, *in vitro* insan lenfosit kültürlerinde yapısal kromozom anomalilerini indüklemiştir. Bununla birlikte, *in vivo* kombine kemik iliği mikronükleus testinde ve sıçan karaciğer ve duodenumundaki Comet testinde, maksimum insan maruziyetini aşan maruziyetlerde genotoksisite gözlenmemiştir.

Erkek rasH2 transgenik farelere 6 ay boyunca darolutamidin oral uygulaması 1.000 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda karsinojenik potansiyel göstermemiştir ve bu, önerilen 1.200 mg/gün'lük klinik günlük dozda klinik maruziyetin (EAA) darolutamid için 0,9-1,3 katı ve keto-darolutamid için 2,1-2,3 katıdır. Bu çalışmaya göre darolutamidin kanserojen riski tamamen dışlanamamaktadır.

Güvenlilik farmakolojisi

In vitro koşullarda, darolutamid, hERG potasyum akımını ve L tipi kalsiyum kanalını zayıf bir şekilde inhibe etmiştir. *In vivo* olarak, anestezi uygulanmış köpeklerde darolutamid QT aralığı süresini çok az kısaltmıştır ancak şuuru açık köpeklerde bu etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Kalsiyum hidrojen fosfat (E341)
Kroskarmelloz sodyum
Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilmiştir)
Magnezyum stearat (E470b)
Povidon (E1201)

Film kaplama

Hipromelloz
Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilmiştir)
Makrogol (E1521)
Titanyum dioksit (E171)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

16 film kaplı tablet içeren PVC/Alüminyum folyo blister.
Her bir ambalaj 112 adet film kaplı tablet içerir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya Sanayii Limited Şirketi
Ümraniye/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2022/535

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.09.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

--/--/----