Nubeqa®

Bayer S.A. Comprimido
Revestido darolutamida
300 mg

NUBEQA®

darolutamida

APRESENTAÇÕES

NUBEQA® (darolutamida) é apresentado na forma de comprimido revestido com 300 mg de darolutamida, em cartucho contendo frasco plástico com 120 comprimidos revestidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de NUBEQA® (darolutamida) contém 300 mg de darolutamida.
Excipientes: fosfato de cálcio dibásico, croscarmelose sódica, lactose monoidratada, estearato de magnésio, povidona K 30 e laca branca (hipromelose 15 cP, lactose monoidratada, macrogol 3350 e dióxido de titânio).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

NUBEQA® (darolutamida) é indicado para o tratamento de pacientes com:

- Câncer de próstata não-metastático resistente à castração (CPRCnm).

- Câncer de próstata metastático hormônio-sensível (CPHSm) em combinação com docetaxel.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança foram estabelecidas em dois estudos de fase III multicêntricos, randomizados, placebo-controlado em pacientes com CPRCnm (ARAMIS) e CPHSm (ARASENS). Todos os pacientes receberam um análogo do hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH) concomitantemente ou tiveram uma orquiectomia bilateral.

- **Câncer de próstata não-metastático resistente à castração (CPRCnm)**

A eficácia e a segurança de NUBEQA® (darolutamida) foram avaliadas em um estudo

de fase III multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado (ARAMIS), em pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração, com tempo de duplicação do antígeno prostático específico (PSADT) ≤ 10 meses. No total, 1.509 pacientes foram randomizados na proporção 2:1 para receberem 600 mg de darolutamida oralmente, duas vezes por dia (n=955), ou placebo correspondente (n=554).
Pacientes com presença de linfonodos pélvicos < 2 cm, em eixo curto abaixo da bifurcação aórtica, foram autorizados a entrar no estudo. Ausência ou presença de metástase foram avaliadas por revisão radiológica central independente. Foram incluídos nesta análise 89 pacientes que foram retrospectivamente identificados com metástase na avaliação basal ("baseline"). A randomização foi estratificada por PSADT (≤ 6 meses ou > 6 meses) e uso de terapia com inibidores da osteólise na entrada do estudo (sim ou não).
Os seguintes dados demográficos dos pacientes e características da doença foram balanceados entre os braços de tratamento. A idade mediana foi de 74 anos (faixa entre 48-95) e 9% dos pacientes tinham 85 anos de idade ou mais. A distribuição racial foi 79% branca, 13% asiática e 3% negra. A maioria dos pacientes tiveram pontuação de Gleason de 7 ou mais no diagnóstico (73%). O PSADT mediano foi de 4,5 meses. Nove por cento (9%) dos pacientes tiveram orquiectomia prévia, 25% dos pacientes tiveram prostatectomia prévia e 50% dos pacientes tiveram pelo menos uma radioterapia prévia. Setenta e seis por cento (76%) dos pacientes receberam mais de um tratamento anti-hormonal prévio. Entre os 1.509 pacientes randomizados, 69,0% tinham "performance status ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)" de 0 e 31,0% dos pacientes tinham ECOG de 1 na condição basal. Pacientes com histórico médico de convulsão foram autorizados a entrar no estudo, e 12 pacientes (0,21%) foram incluídos no braço de darolutamida.

O tratamento com NUBEQA® (darolutamida) continuou até progressão radiográfica da doença, conforme avaliado por imagem convencional (tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética por imagem, cintilografia óssea com Tc99m) por revisão central cega, toxicidade inaceitável ou desistência. O desfecho primário de eficácia foi sobrevida livre de metástase (SLM). Os desfechos secundários foram sobrevida global (SG), tempo para progressão da dor, tempo para início da primeira quimioterapia citotóxica para câncer de próstata e tempo para os primeiros eventos esqueléticos sintomáticos (definidos como ocorrência de qualquer um dos seguintes eventos: radioterapia com feixe externo para aliviar sintomas esqueléticos, novas fraturas de ossos patológicas e sintomáticas, compressão da medula espinhal ou intervenção cirúrgica ortopédica relacionada ao tumor).
O tratamento com NUBEQA® (darolutamida) resultou em melhora estatisticamente significante na SLM, comparado ao placebo, com valor-p de < 0,000001 e relação de risco ("hazard ratio" – HR) de 0,413 (veja Tabela 1 e Figura 1).
Os resultados de SLM foram consistentes através dos subgrupos de pacientes

independentemente do PSADT, do uso prévio de agentes inibidores da osteólise ou de doença locorregional. Subgrupos adicionais com resultados consistentes de SLM incluíram PSA basal ("baseline"), pontuação de Gleason ao diagnóstico, idade, região geográfica, performance status ECOG basal ("baseline"), raça e número de terapias hormonais prévias.

Após a análise primária da SLM, o estudo foi aberto e foi oferecido o tratamento com NUBEQA® (darolutamida) aos pacientes que estavam recebendo o placebo, com o estudo aberto (opção de cruzamento de braço), uma vez que o estudo teve a quebra planejada do cego. Dos 554 pacientes randomizados do grupo placebo, 170 (31%) passaram a receber o tratamento com NUBEQA® (darolutamida). A análise de SG não foi ajustada devido aos efeitos das variáveis do cruzamento. No momento da análise final, o tratamento com NUBEQA® (darolutamida) resultou em melhora estatisticamente significante na sobrevida global comparada com o placebo (HR=0,685; p=0,003048; a mediana não foi alcançada em nenhum braço, veja Tabela 1 e Figura 2). O tratamento com NUBEQA® (darolutamida) também resultou em atraso estatisticamente relevante no tempo para progressão da dor (HR=0,647, p=0,000008), no tempo para início da primeira quimioterapia citotóxica (HR=0,579, p=0, 000044) e no tempo para primeiro evento esquelético sintomático (HR=0,484, p=0, 005294) comparados ao placebo (veja Tabela 1). Todas as análises foram realizadas no conjunto de análise completo.

Tabela 1: Resultados de eficácia do estudo ARAMIS

Parâmetro de eficácia	**Número de eventos (%)**		**Mediana (95% IC)**		**Hazard Ratio [b] (95% Intervalo de Confiança [IC])** **valor-p ("two-sided")**
	NUBEQA (N=955)	**Placebo[a] (N=554)**	**NUBEQA (N=955)**	**Placebo[a] (N=554)**	
Sobrevida livre de metástase[c]	221 (23,1%)	216 (39,0%)	40,4 meses (34,3, NR)	18,4 meses (15,5, 22,3)	0,413 (0,341, 0,500) <0,000001
Sobrevida global	148 (15,5%)	106 (19,1%)	NR (56,1, NR)	NR (46,9, NR)	0, 685 (0,533, 0,881) 0,003048
Tempo para progressão da dor [c,d]	251 (26,3%)	178 (32,1%)	40,3 meses (33,2, 41,2)	25,4 meses (19,1, 29,6)	0,647 (0,533, 0,785) 0,000008
Tempo para início da primeira quimioterapia citotóxica	127 (13,3%)	98 (17,7%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,579 (0,444, 0,755) 0,000044

Tempo para primeiro evento esquelético sintomático	29 (3,0%)	28 (5,1%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,484 (0,287, 0,815) 0,005294

a Incluindo 170 pacientes que passaram para o estudo aberto darolutamida.

b "Hazard ratio" < 1 favorece NUBEQA

c Para SLM e tempo para progressão da dor, a análise realizada no momento da conclusão primária é considerada como a análise final.

d Desfecho relatado pelo paciente, conforme avaliado pelo questionário "Brief Pain Inventory-Short Form"

NR Não alcançado

O tratamento com NUBEQA® (darolutamida) resultou em sobrevida livre de progressão mais longa (SLP, mediana 36,8 vs 14,8 meses, HR=0,380, p<0,000001) e aumento do tempo para progressão de PSA (mediana 29,5 vs 7,2 meses, HR=0,164, p<0,000001). A consistência do efeito foi observada em todas as medidas de sobrevida (SLM, SG e SLP).

Figura 1: Curvas Kaplan-Meier de sobrevida livre de metástase (ARAMIS)

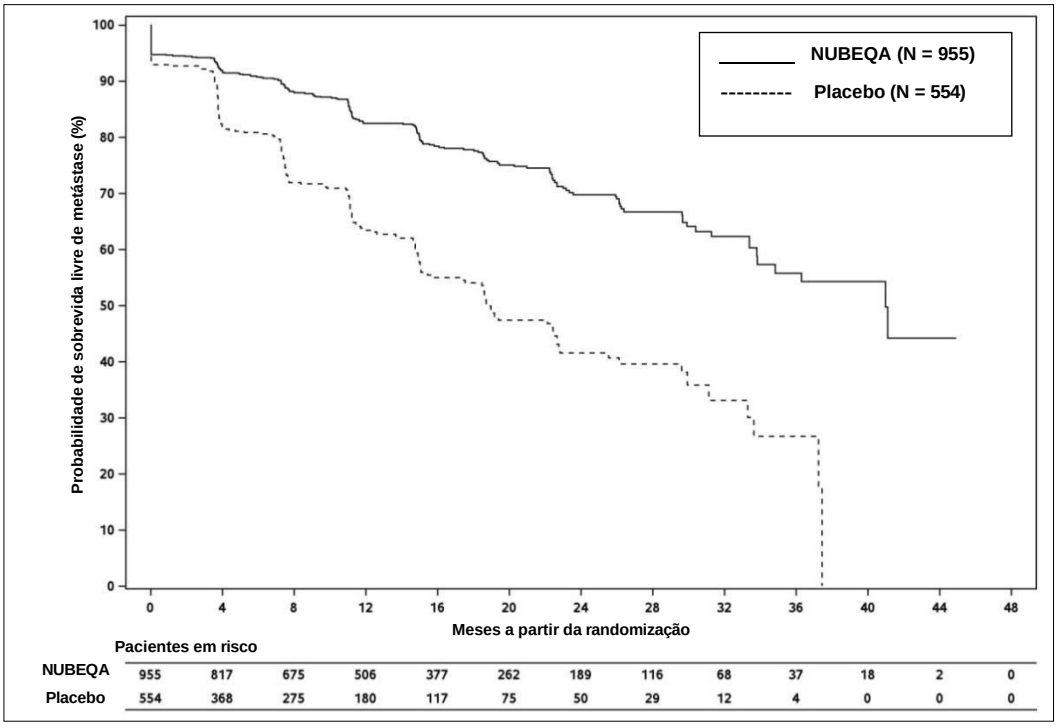
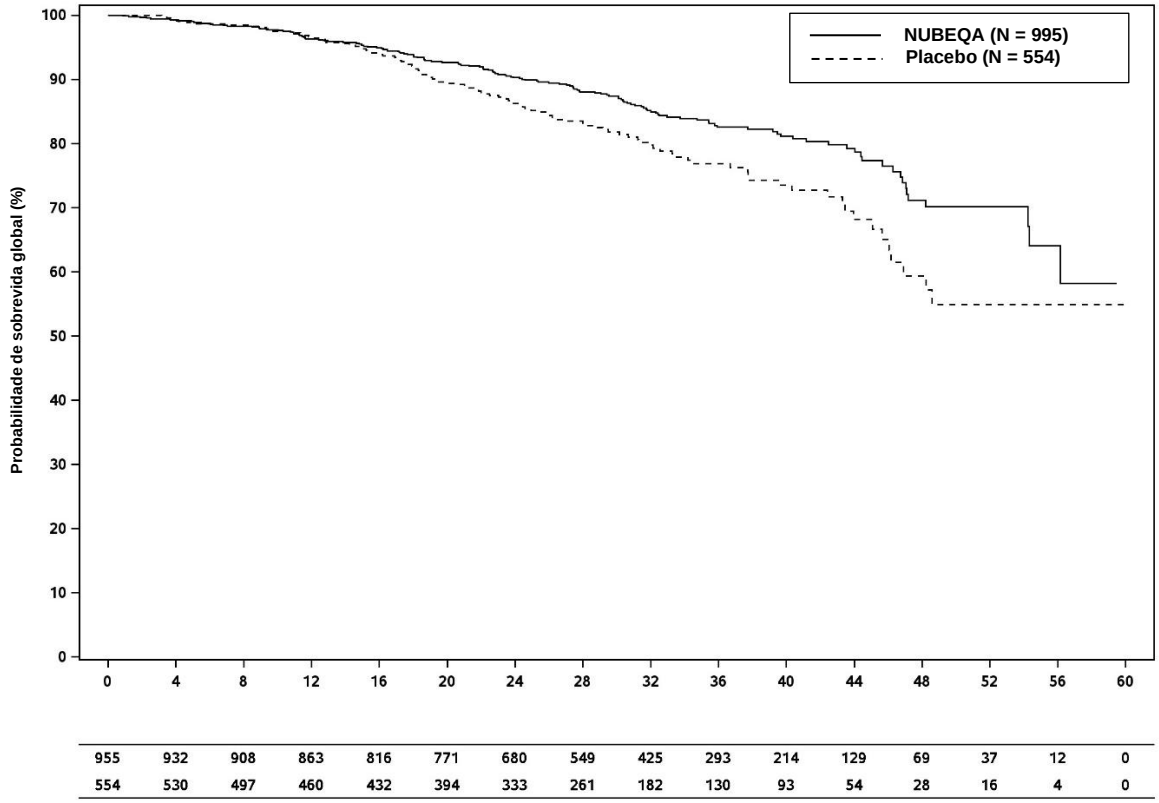


Figura 2: Curvas Kaplan-Meier de sobrevida global (ARAMIS)



- **Câncer de próstata metastático hormônio-sensível (CPHSm)**

A eficácia e segurança de NUBEQA® (darolutamida) em combinação com docetaxel foi avaliada em um estudo de fase III, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado (ARASENS) em pacientes com CPHSm. No total, 1.306 pacientes foram randomizados (1:1) para receber 600 mg de darolutamida por via oral duas vezes ao dia (n=651) ou placebo correspondente (n=655), concomitantemente com 75 mg/m^2 de docetaxel, por 6 ciclos. O tratamento com NUBEQA® (darolutamida) ou placebo continuou até doença progressiva sintomática, mudança de terapia antineoplásica, toxicidade inaceitável, morte ou desistência.
A presença de metástase foi avaliada por revisão radiológica central independente. Pacientes apenas com acometimento de linfonodos regionais (M0) foram excluídos do estudo. A randomização foi estratificada pela extensão da doença (apenas metástases linfonodais não regionais (M1a), metástases ósseas com ou sem metástases linfonodais (M1b) ou metástases viscerais com ou sem metástases linfonodais ou com ou sem metástases ósseas (M1c)) e pelo nível de fosfatase alcalina (< ou ≥ limite superior do normal) no início do estudo.
Os seguintes dados demográficos do paciente e características da doença foram equilibrados entre os braços de tratamento. A idade mediana foi de 67 anos (intervalo 41-89) e 0,5% dos pacientes tinham 85 anos ou mais. A distribuição racial foi 52% branca, 36% asiática e 4% negra. A maioria dos pacientes tinham um escore de Gleason de 8 ou superior no momento do diagnóstico (78%). Setenta e um por cento (71%) dos pacientes tinham performance status ECOG de 0, e 29% dos pacientes tiveram performance status ECOG de 1. Pacientes com doença *de novo* representaram 86,1% e com doença recorrente, 12,9% dos pacientes. No início do estudo, 3% dos pacientes tinham M1a, 79,5% tinham M1b e 17,5% tinham M1c; a fosfatase alcalina foi< LSN em 44,5% dos pacientes e ≥ LSN em 55,5% dos pacientes; o nível mediano de PSA foi de 30,3 μg/L e 24,2 μg/L na avaliação basal (“baseline”) para NUBEQA® (darolutamida) vs grupo placebo, respectivamente. Pacientes com histórico médico de convulsão foram autorizados a entrar no estudo, e 4 pacientes (0,6%) foram incluídos no braço NUBEQA® (darolutamida) + docetaxel.

O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida global (SG). Os desfechos secundários foram tempo para câncer de próstata resistente à castração, tempo para progressão da dor, sobrevida livre de eventos esqueléticos sintomáticos (SL-EES), tempo para o primeiro evento esquelético sintomático (EES), tempo para início da terapia antineoplásica subsequente, tempo para piora dos sintomas físicos relacionados a doença e tempo até o início do uso de opioides por ≥7 dias consecutivos.
Oitenta e sete e seis décimos (87,6%) e 85,5% dos pacientes receberam 6 ciclos completos de docetaxel e 1,5% e 2,0% dos pacientes não receberam docetaxel no braço darolutamida + docetaxel e placebo + docetaxel, respectivamente.

Foi observada no braço NUBEQA® (darolutamida) + docetaxel a melhora estatisticamente significativa e clinicamente relevante na SG, com uma redução de 32,5% no risco de morte (HR=0,675, p<0,0001), em comparação com o braço placebo + docetaxel (veja Tabela 2 e Figura 3). Os resultados de SG foram consistentes em todos os subgrupos de pacientes, incluindo subgrupos de estratificação (extensão da doença e nível de fosfatase alcalina).

Os seguintes desfechos secundários de eficácia mostraram uma vantagem estatisticamente significativa a favor do NUBEQA® (darolutamida): prolongamento do tempo para câncer de próstata resistente à castração (HR=0,357, p<0,0001) e tempo para o primeiro evento esquelético sintomático (HR=0,712, p = 0,0081), retardo no tempo para o início da quimioterapia antineoplásica subsequente (HR=0,388, p<0,0001) e tempo de sobrevida livre de eventos esqueléticos sintomáticos significativamente maior (HR=0,609, p<0,0001, veja Tabela 2, Figura 4).

A progressão da dor foi avaliada usando o formulário de desfecho relatado pelo paciente (Patient-Reported Outcome (PRO)), de formulário breve de dor (Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)), definido como uma piora de pelo menos 2 pontos a partir do nadir, e início do uso de opioides de curta ou longa ação para dor por ≥7 dias consecutivos. Um atraso estatisticamente significativo no tempo de progressão da dor (HR=0,792, p = 0,0058) foi observado para pacientes tratados no braço NUBEQA® (darolutamida) + docetaxel em comparação com o braço placebo + docetaxel.

Tabela 2: Resultados de eficácia do estudo ARASENS

Parâmetro de eficácia	Número de pacientes com eventos (%)		Mediana em meses (95% IC)		Hazard Ratio[b] (95% Intervalo de Confiança [IC]) valor-p ("one-sided")[c]
	NUBEQA + docetaxel (N=651)	Placebo + docetaxel (N=654)[a]	NUBEQA + docetaxel (N=651)	Placebo + docetaxel (N=654)[a]	
Sobrevida global	229 (35,2%)	304 (46,5%)	NR (NR, NR)	48,9 (44,4, NR)	0,675 (0,568, 0,801) <0,0001
Tempo para CPRC	225 (34,6%)	391 (59,8%)	NR (NR, NR)	19,1 (16,5, 21,8)	0,357 (0,302, 0,421) <0,0001
Tempo para progressão da dor[d]	222 (34,1%)	248 (37,9%)	NR (30,5, NR)	27,5 (22,0, 36,1)	0,792 (0,660, 0,950) 0,0058
Sobrevida livre de eventos esqueléticos sintomáticos (SL-EES)	257 (39,5%)	329 (50,3%)	51,2 (47,2, NR)	39,7 (36,0, 42,3)	0,609 (0,516, 0,718) <0,0001
Tempo para primeiro evento esquelético sintomático (EES)	95 (14,6%)	108 (16,5%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,712 (0,539, 0,940) 0,0081
Tempo para início da terapia antineoplásica subsequente	219 (33,6%)	395 (60,4%)	NR (NR, NR)	25,3 (23,1, 28,8)	0,388 (0,328, 0,458) <0,0001

[a] Um paciente no braço com placebo foi excluído de todas as análises

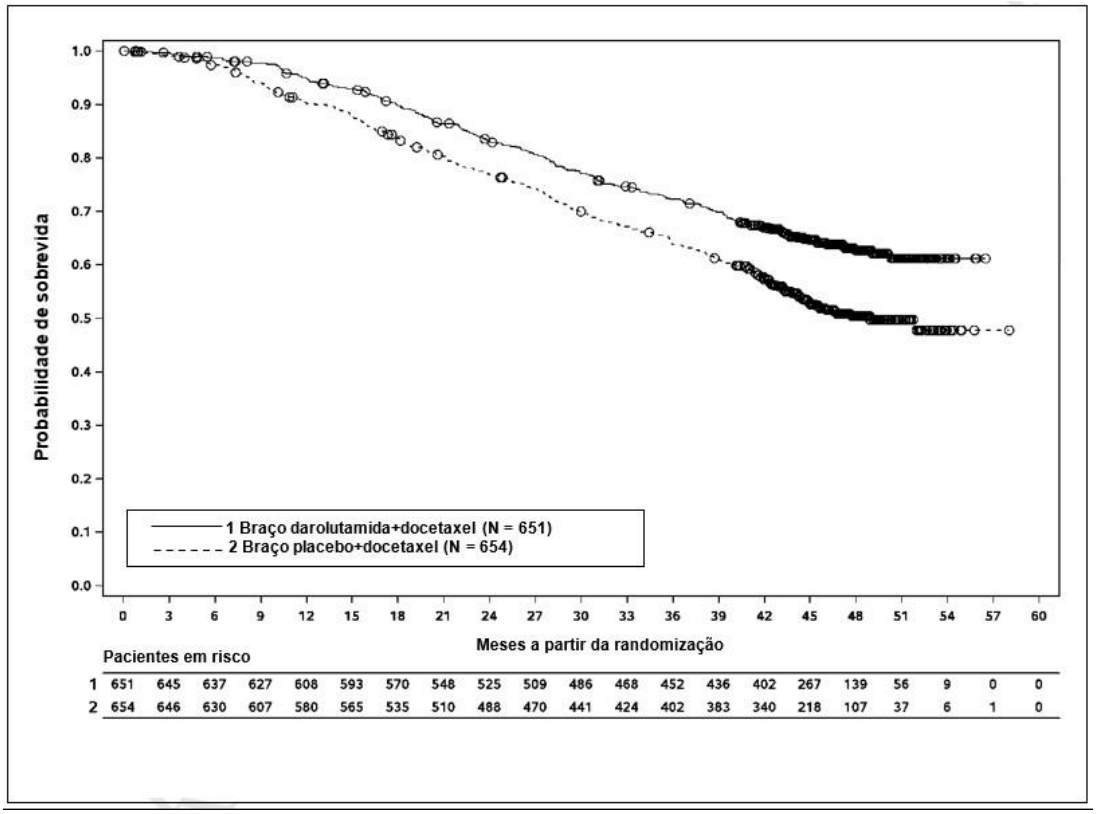
[b] "Hazard ratio" < 1 favorece NUBEQA

[c] Com base no teste de log-rank estratificado

[d] Avaliado pelo BPI-SF e início do uso de opioides de curta ou longa ação para dor por ≥7 dias consecutivos

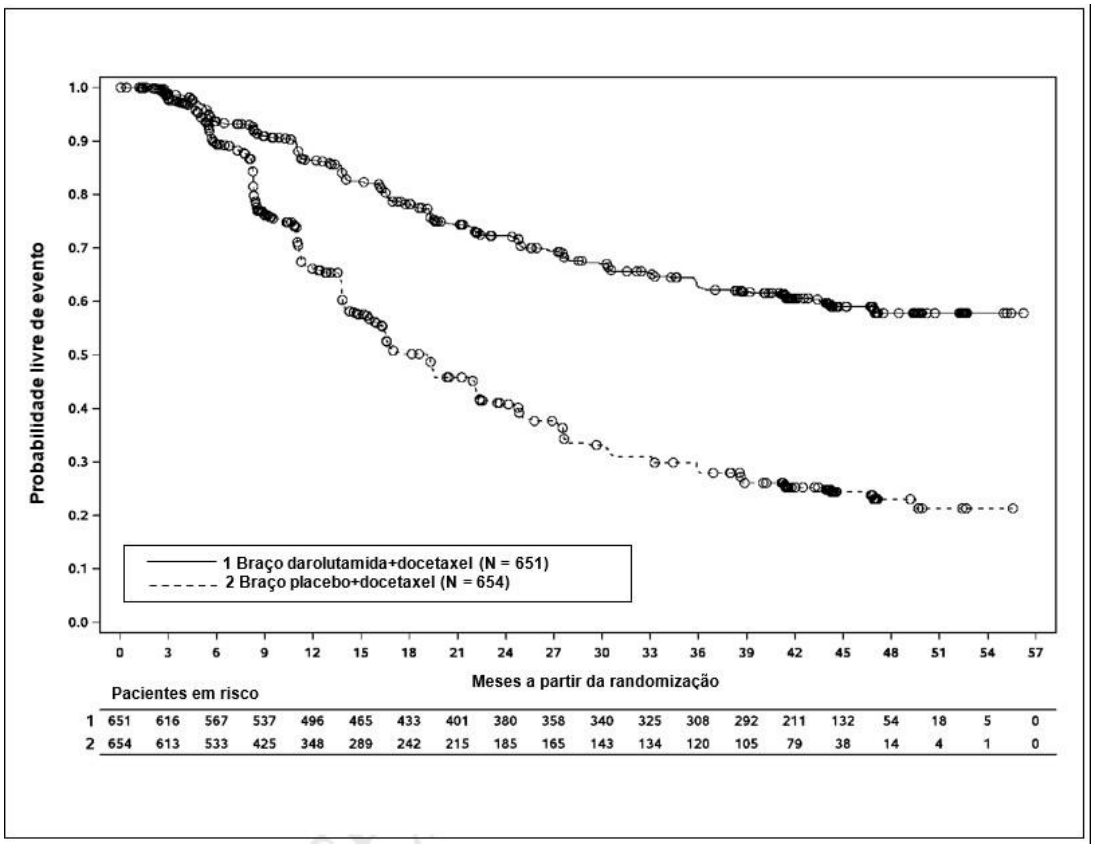
A qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS) foi mantida durante o tratamento para pacientes em ambos os braços, conforme avaliado pelo questionário do "National Comprehensive Cancer Network"/ Avaliação Funcional da Terapia do Câncer - Índice de Sintomas de Próstata 17" (NCCN-FACT FPSI-17).
O tratamento com NUBEQA® (darolutamida) + docetaxel resultou em retardos clinicamente significativos no tempo de início do uso de opioides por ≥7 dias consecutivos (HR=0,688, 95% IC, 0,523 a 0,906).
Foi observado um tempo maior para progressão do PSA para pacientes no braço NUBEQA® (darolutamida) + docetaxel em comparação com o braço placebo + docetaxel (mediana não alcançada vs. 22,4 meses, HR=0,255).

Figura 3: Curvas Kaplan-Meier de sobrevida global; população CPHSm (ARASENS)[a]



[a] taxa de SG aos 36 meses no braço NUBEQA® (darolutamida) + docetaxel foi de 72,3% (95% IC, 68,8 a 75,8) versus no braço placebo + docetaxel 63,8% (95% IC, 60,1 a 67,6). A taxa de SG aos 48 meses no braço NUBEQA® (darolutamida) + docetaxel foi de 62,7% (95% IC, 58,7 a 66,7) versus no braço placebo + docetaxel 50,4% (95% IC, 46,3 a 54,6).

Figura 4: Curvas Kaplan-Meier de tempo para CPRC; população CPHSm (ARASENS)



3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➢ Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiandrógenos.

- Mecanismo de ação

A darolutamida é um antagonista não-esteroidal do receptor androgênico, com estrutura flexível de pirazol com substituição polar, que se liga com alta afinidade diretamente ao domínio de ligação ao ligante do receptor, para reter forte atividade antagonista contra o receptor androgênico (RA).
A darolutamida inibe competitivamente a ligação do andrógeno, a translocação nuclear do receptor de andrógeno e a transcrição mediada por RA.
A darolutamida possui forte eficácia anti-tumoral in vivo (diminuição da proliferação de células tumorais), levando à diminuição do volume tumoral em modelos xenográficos de câncer de próstata, incluindo o modelo resistente à castração VCaP que superexpressa o RA.

- Efeitos farmacodinâmicos

Pacientes recebendo darolutamida no estudo ARAMIS demonstraram taxa de resposta confirmada de PSA significantemente maior (definido como redução ≥ 50% do valor basal (“baseline”)), em comparação aos pacientes recebendo placebo, 84,0% versus 7,9% (diferença = 76,1%, p <0,000001).
Pacientes recebendo darolutamida + docetaxel no estudo ARASENS tiveram uma taxa de resposta de PSA significativamente mais alta (definida como redução ≥ 50% do valor basal (“baseline”)) aos 12 meses após a randomização, em comparação aos pacientes recebendo placebo + docetaxel, 89,6% versus 80,4% (p< 0,0001). A darolutamida + docetaxel resultou em um declínio máximo mediano de PSA do valor basal a qualquer momento de 99,7%.
Não foi observado prolongamento do intervalo QTcF médio (ou seja, maior que 10 ms) após administração oral de 600 mg de darolutamida, duas vezes ao dia, comparado ao placebo em um subgrupo de 500 pacientes no estudo de fase III (ARAMIS).

- **Propriedades farmacocinéticas**

- Introdução geral

A darolutamida consiste em dois diastereoisômeros [(S,R)-darolutamida e (S,S)-darolutamida] que interconvertem via principal metabólito circulante, chamado ceto-darolutamida. In vitro, todas as três substâncias apresentaram atividade farmacológica similar. A darolutamida é pouco solúvel em solventes aquosos em uma ampla faixa de pH e, geralmente, é mais solúvel em solventes orgânicos.

-Absorção

Após administração oral de 600 mg (2 comprimidos de 300 mg), as concentrações plasmáticas máximas de darolutamida de 4,79 mg/L (coeficiente de variação: 30,9%) são geralmente atingidas em torno de 4 horas após a administração. A proporção dos dois diastereoisômeros, (S,R)-darolutamida para (S,S)-darolutamida mudou de 1:1 no comprimido para uma proporção de aproximadamente 1:9 no plasma, com base em dados de AUC (0-12) no estado de equilíbrio. Após administração oral junto com alimentos, o estado de equilíbrio é atingido após 2-5 dias de dose repetida, duas vezes ao dia.
A biodisponibilidade absoluta comparada a uma injeção intravenosa é de aproximadamente 30% após administração oral de um comprimido de NUBEQA® (darolutamida) contendo 300 mg de darolutamida, em jejum. A biodisponibilidade da darolutamida foi melhorada em 2,0 a 2,5 vezes quando administrada com alimentos. Um aumento similar da exposição foi observado para o principal metabólito ceto-darolutamida.

- Distribuição

O volume aparente de distribuição da darolutamida, após administração intravenosa, é 119 L, indicando que a darolutamida é amplamente distribuída por todo o corpo para ambos os espaços fluidos, intracelulares e extracelulares.
A darolutamida é moderadamente (92%) ligada às proteínas plasmáticas humanas, sem qualquer diferença entre os dois diastereoisômeros. O principal metabólito da darolutamida, ceto-darolutamida, é altamente (99,8%) ligado às proteínas plasmáticas.
A passagem da darolutamida através da barreira hematoencefálica não foi clinicamente estudada. No entanto, exposições cerebrais à darolutamida em termos de AUC (0-24) são muito baixas, com 4,5% de exposição plasmática após dose única em ratos e 1,9-3,9% após dose repetida em camundongos. Isto indica baixa passagem da darolutamida através da barreira hematoencefálica intacta em ratos e camundongos e baixa probabilidade da darolutamida atravessar a barreira hematoencefálica intacta em humanos, em uma extensão clinicamente relevante.

- Metabolismo/Biotransformação

Os diastereoisômeros (S,R)-darolutamida e (S,S)-darolutamida são capazes de se interconverter através do metabólito ceto-darolutamida, com preferência para (S,S)-darolutamida.

Após administração oral única de 300 mg de C-darolutamida como solução oral, a ceto-darolutamida é o único metabólito principal com exposição total aproximadamente 2 vezes maior no plasma, se comparado à darolutamida. A darolutamida e a ceto-darolutamida contabilizaram juntas 87,4% da C-radioatividade no plasma, indicando que todos os outros metabólitos são de menor importância.
A darolutamida é metabolizada primariamente por metabolismo oxidativo mediado principalmente por CYP3A4, assim como por glicuronidação direta mediada preferencialmente por UGT1A9 e UGT1A1. Adicionalmente, principalmente as isoformas AKR1C demonstraram catalisar a redução da ceto-darolutamida para os diastereoisômeros.

- Eliminação/Excreção

A meia-vida efetiva da darolutamida e da ceto-darolutamida no plasma dos pacientes é de aproximadamente 20 horas. Dos dois diastereoisômeros que compõem a darolutamida, (S,R)-darolutamida possui meia-vida efetiva mais curta de 9 horas, se comparado ao (S,S)-darolutamida, que possui meia-vida efetiva de 22 horas.
A depuração da darolutamida, após administração intravenosa, foi de 116 mL/min (CV: 39,7%). Um total de 63,4% de material relacionado ao fármaco é excretado na urina (aproximadamente 7% inalterado), 32,4% é excretado nas fezes. Mais de 95% da dose

foi recuperada dentro de 7 dias após administração.

- Linearidade/Não-linearidade

Na faixa de dose de 100 a 700 mg (após dose única e em estado de equilíbrio), a exposição aos dois diastereoisômeros e ao metabólito principal ceto-darolutamida aumentou linearmente de forma quase proporcional à dose. Com base em uma absorção saturada, não foi observado aumento adicional na exposição de darolutamida a 900 mg, duas vezes ao dia.

- Informações adicionais para populações especiais

- **Pacientes com insuficiência hepática**

  Em um estudo clínico de farmacocinética, C_{max} e AUC da darolutamida foram 1,5 e 1,9 vezes maiores em pacientes sem câncer com insuficiência hepática moderada, comparados a voluntários sadios.
  Não há dados para pacientes com insuficiência hepática grave, portanto não é recomendado o uso de NUBEQA® (darolutamida) nessa população.

- **Pacientes com insuficiência renal**

  Em um estudo clínico de farmacocinética, AUC e C_{max} para darolutamida foram 2,5 e 1,6 vezes maiores em pacientes com insuficiência renal grave (Taxa de Filtração Glomerular [TFGe] estimada de 15 a 29 mL/min/1,73 m²) comparados a voluntários sadios.
  Uma análise farmacocinética populacional indica uma exposição (AUC) 1,1, 1,3 e aproximadamente 1,5 vezes maior da darolutamida em pacientes com insuficiência renal leve (TFGe 60 a 89 mL/min/1.73 m²), moderada (TFGe 30 a 59 mL/min/1,73 m²) e grave (TFGe 15 a 29 mL/min/1,73m²), quando comparados a pacientes com função renal normal.
  A farmacocinética da darolutamida não foi estudada em pacientes com insuficiência renal terminal em diálise (TFGe <15 mL/min/1,73 m²). O uso de NUBEQA® (darolutamida) não é recomendado em pacientes com insuficiência renal terminal em diálise (TFGe <15 mL/min/1,73 m²).

- **Pacientes pediátricos**

  A segurança e a eficácia de NUBEQA® (darolutamida) não foram estudadas em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

- **Pacientes idosos**

  Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da darolutamida com base na idade (41-95 anos).

- **Diferenças étnicas**

  Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da darolutamida com base na etnia (Branco, Asiático, Negro ou Americano Africano).

➢ **Dados pré-clínicos de segurança**

Além das alterações dos órgãos reprodutivos, observadas em todos os estudos de toxicologia animal, os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para humanos, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

- Toxicidade sistêmica

Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães, os principais achados foram alterações nos órgãos reprodutores masculinos (diminuição do peso dos órgãos com atrofia da próstata e epidídimos). Estes efeitos ocorreram em exposições sistêmicas no intervalo ou abaixo da exposição humana prevista (com base na comparação de AUC). Alterações adicionais nos tecidos reprodutivos incluíram um aumento mínimo na vacuolização da glândula pituitária, atrofia nas vesículas seminais e glândulas mamárias em ratos, bem como hipospermia testicular, dilatação e degeneração dos túbulos seminíferos em cães. As alterações nos órgãos reprodutivos masculinos, em ambas as espécies, foram consistentes com a atividade farmacológica da darolutamida e revertidas ou parcialmente resolvidas após períodos de recuperação de 4 a 8 semanas. Nenhum efeito foi observado nos órgãos reprodutivos femininos em ratos e cães. Não houve alterações significativas na patologia clínica ou histopatologia observadas, em qualquer outro sistema orgânico, incluindo o fígado.

- Embriotoxicidade/Teratogenicidade

Não foram realizados estudos sobre toxicidade no desenvolvimento.

- Toxicidade reprodutiva

Estudos de toxicidade reprodutiva não foram realizados. No entanto, em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães, foram observadas atrofia e hipospermia no sistema reprodutor masculino, o que é consistente com a atividade farmacológica da darolutamida.

- Genotoxicidade e carcinogenicidade

A darolutamida não induziu mutações no teste de mutagenicidade microbiana (Ames).

Em altas concentrações, a darolutamida induziu aberrações cromossômicas estruturais in vitro em linfócitos humanos cultivados. No entanto, no teste do micronúcleo da medula óssea combinada in vivo e na eletroforese em gel de célula única ("*comet assay*"), no fígado e no duodeno do rato, não foi observada genotoxicidade. No geral, a darolutamida não apresentou potencial genotóxico relevante para uso humano.
Não foram conduzidos estudos de longa duração em animais para avaliar o potencial carcinogênico de NUBEQA® (darolutamida).

- Farmacologia de segurança

Os dados pré-clínicos não revelaram riscos especiais para humanos, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicado para: Mulheres grávidas ou que possam estar grávidas e pacientes com hipersensibilidade à darolutamida ou qualquer excipiente da fórmula (veja "Composição").

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- **Hepatotoxicidade**

Casos de lesão hepática idiossincrática induzida por droga (LHID), que consiste em aumentos na ALT e/ou AST de grau ≥ 3, incluindo bilirrubina concomitante ≥2x LSN, foram notificados com NUBEQA® (darolutamida) (veja "Anormalidades nos testes laboratoriais.") O tempo de início variou aproximadamente de 1 mês a 12 meses após o início da administração de NUBEQA® (darolutamida). As anormalidades nos testes de função hepática foram reversíveis com a descontinuação do uso de NUBEQA® (darolutamida). Em caso de anormalidades nos testes de função hepática, sugestivas de lesão hepática idiossincrática induzida por droga, descontinue permanentemente o uso de NUBEQA® (darolutamida).

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática de acordo com a prática clínica de rotina.

- **Insuficiência renal**

Os dados disponíveis em pacientes com insuficiência renal grave são limitados. Como a exposição pode ser aumentada, esses pacientes devem receber menor dose no início do tratamento (ver item "8. Posologia e Modo de usar") e ser monitorados de perto quanto a reações adversas (ver item "9. Reações Adversas"). O uso de NUBEQA® (darolutamida)

não é recomendado nos pacientes com insuficiência renal terminal ((eGFR <15 mL/min/1.73 m²).

- **Insuficiência hepática**

Os dados disponíveis para pacientes com insuficiência hepática moderada são limitados e como a exposição pode ser aumentada, esses pacientes devem ser monitorados de perto quanto a reações adversas (ver item "9. Reações Adversas"). A darolutamida não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave.

- **Doenças cardiovasculares**

Pacientes com doença cardiovascular clinicamente significativa nos últimos 6 meses, incluindo acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, *angina pectoris* grave/instável, enxerto de revascularização do miocárdio/enxerto periférico e insuficiência cardíaca congestiva sintomática foram excluídos dos estudos clínicos. Assim, a segurança da darolutamida nesses pacientes não foi estabelecida. Se NUBEQA® (darolutamida) for prescrito, os pacientes com doença cardiovascular clinicamente significativa devem ser tratados para essas condições de acordo com as diretrizes de tratamento estabelecidas.

- **Uso concomitante com outros medicamentos**

O uso de indutores fortes de CYP3A4 e glicoproteína-P (gp-P) durante o tratamento com darolutamida pode diminuir a concentração plasmática de darolutamida e não é recomendado, a menos que não haja alternativa terapêutica. Deve ser considerada a escolha de um medicamento concomitante alternativo com menor potencial para induzir CYP3A4 ou gp-P (ver parágrafo "6. Interações Medicamentosas").

Os pacientes devem ser monitorados quanto a reações adversas dos substratos BCRP, OATP1B1 e OATP1B3, pois a coadministração com darolutamida pode aumentar as concentrações plasmáticas desses substratos. A coadministração com rosuvastatina deve ser evitada, a menos que não haja alternativa terapêutica (ver item "6. Interações Medicamentosas").

- **Terapia de privação androgênica**

A terapia de privação androgênica pode prolongar o intervalo QT. Em pacientes com histórico de fatores de risco para prolongamento do intervalo QT e em pacientes que fazem uso concomitante de medicamentos que podem prolongar o intervalo QT (ver item "6. Interações Medicamentosas"), os médicos devem avaliar a relação risco/benefício, incluindo o potencial para *Torsade de pointes* antes iniciando NUBEQA® (darolutamida).

- **Fertilidade, gravidez e lactação**

- Gravidez e lactação

NUBEQA® (darolutamida) não é indicado para mulheres. NUBEQA® (darolutamida) não deve ser utilizado em mulheres que estão ou possam estar grávidas ou amamentando. Categoria C – Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou

então, os estudos em animais revelaram risco, ma snão existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

- Fertilidade

Não há dados sobre o efeito de NUBEQA® (darolutamida) na fertilidade humana. Estudos em animais demonstraram que darolutamida afetou o sistema reprodutivo em ratos e cães machos (veja "Dados pré-clínicos de segurança").

- Mulheres com potencial para engravidar/Contracepção

Se o paciente mantém atividade sexual com uma mulher em idade fértil, deve ser utilizada contracepção altamente eficaz para prevenir a gravidez durante o tratamento com NUBEQA® (darolutamida) e por 1 semana após o término do tratamento.
Se o paciente mantém atividade sexual com uma grávida, deve ser utilizado preservativo durante o tratamento com NUBEQA® (darolutamida) e por 1 semana após o término do tratamento. Deve ser evitada a exposição do feto a um inibidor do receptor androgênico através de transferência seminal à mulher grávida, uma vez que isso pode afetar o desenvolvimento do feto.

- **Efeitos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas**

Não há evidências de que NUBEQA® (darolutamida) afetará a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.
Atenção: Contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.
Atenção: contém 176,71 mg de lactose/comprimido revestido.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **Efeitos de outros produtos sobre a darolutamida**

- Indutores de CYP3A4 e P-gp

A darolutamida é um substrato de CYP3A4 e glicoproteína-P (P-gp).

A administração repetida de rifampicina (600 mg), um forte indutor de CYP3A4 e P-gp, com dose única de darolutamida (600 mg), juntamente com alimento, resultou em

uma redução de 72% na exposição média [AUC (0-72)] e uma redução de 52% na Cmax da darolutamida.
O uso de fortes indutores de CYP3A4 e P-gp (por exemplo, carbamazepina, fenobarbital, Erva de São João) durante o tratamento com NUBEQA® (darolutamida) não é recomendado, a menos que não exista alternativa terapêutica. Deve ser considerada a seleção de um medicamento concomitante alternativo, com um potencial fraco ou inexistente para induzir o CYP3A4 ou a P- gp.

- Docetaxel

A administração de darolutamida em combinação com docetaxel não resultou em alterações clinicamente relevantes na farmacocinética da darolutamida em pacientes com CPHSm (veja "Resultados de Eficácia").

- Inibidores de CYP3A4, P-gp e BCRP

A darolutamida é um substrato de CYP3A4, P-gp e Proteína de Resistência do Câncer de Mama (BCRP).
A administração de itraconazol (200 mg duas vezes ao dia no primeiro dia e uma vez ao dia nos próximos 7 dias), um forte inibidor de CYP3A4, P-gp e BCRP, com uma dose única de darolutamida (600 mg no dia 5, junto com alimento) resultou em aumento de 1,7 vezes na exposição média [AUC (0-72)] e um aumento de 1,4 vezes da Cmax da darolutamida.

Isto indica que NUBEQA® (darolutamida) pode ser administrado concomitantemente com inibidores de CYP3A4, P-gp ou BRCP, sem interação medicamentosa clinicamente relevante.

- **Efeitos da darolutamida sobre outros produtos**

- Substratos de BCRP, OATP1B1 e OATP1B3

A darolutamida é um inibidor da Proteína de Resistência do Câncer de Mama (BCRP) dos Transportadores Polipeptídicos de Ânions Orgânicos (OATP) 1B1 e 1B3.
A administração de darolutamida (600 mg duas vezes ao dia por 5 dias) previamente à coadministração de uma dose única de rosuvastatina (5 mg), junto com alimentos, resultou em aumento de aproximadamente 5 vezes na exposição média (AUC) e Cmax de rosuvastatina.

Isto indica que a coadministração de NUBEQA® (darolutamida) pode aumentar as concentrações plasmáticas de outros substratos concomitantes da BCRP, OATP1B1 ou OATP1B3 (por exemplo, metotrexato, sulfassalazina, fluvastatina, atorvastatina). Portanto, a recomendação relatada na bula do outro produto sobre estes substratos deve ser seguida, quando coadministrado com NUBEQA® (darolutamida).

- Docetaxel

A administração de darolutamida em combinação com docetaxel não resultou em alterações clinicamente relevantes na farmacocinética de docetaxel em pacientes com CPHSm (veja “Resultados de Eficácia”).

- Substratos de P-gp

A coadministração de darolutamida e o sensível substrato da P-gp etexilato de dabigatrana não revelou aumento na exposição (AUC e Cmax) da dabigatrana. Isto indica que NUBEQA® (darolutamida) pode ser administrado concomitantemente com substratos da P-gp sem interação medicamentosa clinicamente relevante.

- Substratos de CYP

A darolutamida é um fraco indutor de CYP3A4. A administração de darolutamida (600 mg duas vezes ao dia, por 9 dias) antes da administração concomitante de uma dose única de midazolam (1 mg), um substrato sensível de CYP3A4, junto com alimentos, diminuiu a exposição média (AUC) e Cmax do midazolam em 29% e 32%, respectivamente.
A darolutamida não inibiu o metabolismo de substratos selecionados de CYP in vitro, em concentrações clinicamente relevantes.

Isto indica que NUBEQA® (darolutamida) pode ser administrado concomitantemente com substratos de CYP (por exemplo, varfarina, L-tiroxina, omeprazol) sem interação medicamentosa clinicamente relevante.
- Medicamentos que prolongam o intervalo QT
Uma vez que o tratamento de privação androgênica pode prolongar o intervalo QT, a coadministração com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT ou medicamentos capazes de induzir *Torsade de pointes* deve ser cuidadosamente avaliada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).
O prazo de validade de NUBEQA® (darolutamida) é de 36 meses a partir da data de sua fabricação.
Mantenha o frasco hermeticamente fechado após primeira abertura. Uma vez aberto, o medicamento demonstrou ser estável por 3 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Após aberto, válido por 3 meses.

- **Características organolépticas**

Comprimido revestido branco a quase branco, oval, com comprimento de 16 mm e largura de 8 mm, marcado com “300” em um lado e “BAYER” no outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso oral.

- **Regime de dose**

- CPRCnm e CPHSm

A dose recomendada é de 600 mg (dois comprimidos revestidos de 300 mg) de darolutamida, duas vezes ao dia, equivalente a uma dose total de 1200 mg por dia.
Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros com alimentos.
NUBEQA® (darolutamida) deve ser continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
Pacientes recebendo NUBEQA® (darolutamida) também devem receber um análogo do hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH) concomitantemente ou devem ter orquiectomia bilateral.
Se uma dose de NUBEQA® (darolutamida) for esquecida, a mesma deve ser ingerida assim que o paciente se lembrar, antes da próxima dose. O paciente não deve ingerir duas doses para compensar uma dose esquecida.

- CPHSm

Pacientes com CPHSm devem receber NUBEQA® (darolutamida) em combinação com docetaxel (veja “Propriedades farmacodinâmicas”). O primeiro dos 6 ciclos de docetaxel deve ser administrado dentro de 6 semanas após o início do tratamento com NUBEQA® (darolutamida). As recomendações da bula do docetaxel devem ser seguidas. O tratamento com NUBEQA® (darolutamida) deve ser continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável, mesmo que um ciclo de docetaxel esteja atrasado, interrompido ou descontinuado.

- **Modificação de dose**

Se um paciente apresentar toxicidade ≥ Grau 3 ou uma reação adversa intolerável relacionado ao NUBEQA® (darolutamida), a dose deve ser suspensa ou reduzida para 300 mg, duas vezes por dia, até que os sintomas melhorem (veja também “Advertências e precauções”). Então, o tratamento pode ser retomado com uma dose de 600 mg, duas vezes ao dia.

A redução da dose abaixo de 300 mg, duas vezes ao dia, não é recomendada. A dose diária máxima eficaz é a dose recomendada de 600 mg, duas vezes ao dia (veja "Propriedades farmacocinéticas – Linearidade/Não-linearidade").

- **Informações adicionais para populações especiais**

- Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia de NUBEQA® (darolutamida) em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas.

- Pacientes idosos

Em estudos clínicos, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na segurança ou eficácia entre pacientes idosos com idades entre 65-74 anos, 75-84 anos ou ≥ 85 anos e pacientes mais jovens (com idade < 65 anos). Não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos (veja também a seção "Propriedades farmacocinéticas").

- Pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática leve.

O efeito da insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) na farmacocinética da darolutamida é desconhecido. O uso de NUBEQA® (darolutamida) não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática grave. Para pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B), a dose inicial recomendada é de 300 mg duas vezes ao dia.

- Pacientes com insuficiência renal

A análise dos dados de pacientes com insuficiência renal, que apresentam CPRCnm, CPHSm e de voluntários sadios sem câncer, indica que não houve aumento clinicamente relevante da exposição de darolutamida em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (veja também "Propriedades farmacocinéticas").
Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] 30 a 89 mL / min / 1,73 m²). A farmacocinética da darolutamida não foi estudada em pacientes com doença renal terminal em diálise (TFGe <15 ml/min/1,73 m²). O uso de NUBEQA® (darolutamida) não é recomendado em pacientes com com doença renal terminal em diálise (TFGe <15 mL/min/1,73 m²).O uso de NUBEQA® (darolutamida) não é recomendado em pacientes com doença renal terminal em diálise (TFGe <15 mL/min/1,73 m²). Para pacientes com insuficiência renal grave (eGFR 15 a 29 mL/min/1,73 m²), a dose inicial recomendada é de 300 mg duas vezes ao dia.

- Diferenças étnicas

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes entre etnias. Não é necessário ajuste de dose com base na etnia (veja também “Propriedades farmacocinéticas”).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- **Resumo do perfil de segurança**

- CPRCnm (ARAMIS)

O perfil de segurança de NUBEQA® (darolutamida) em CPRCnm é baseado em dados de 1.508 pacientes, dos quais 954 receberam ao menos uma dose de NUBEQA® (darolutamida), no estudo ARAMIS.
A reação adversa mais frequentemente observada (≥ 10%) em pacientes com CPRCnm recebendo NUBEQA® (darolutamida) foi a fadiga.

As reações adversas medicamentosas identificadas para a darolutamida incluem fadiga, dor nas extremidades e erupção cutânea (rash). Não foram observados casos fatais relacionados com as reações adversas ao medicamento. No total, 3,9% dos pacientes que receberam NUBEQA® (darolutamida) e 3,2% dos pacientes que receberam placebo morreram por eventos adversos emergentes durante o tratamento, que incluiu óbito (0,4% vs 0,2%), insuficiência cardíaca (0,3% vs 0,5%) e parada cardíaca (0,2% vs 0,5%), com NUBEQA® (darolutamida) e placebo, respectivamente.
Descontinuação permanente devido a eventos adversos ocorreu em 9% dos pacientes que receberam NUBEQA® (darolutamida) ou placebo. Os eventos adversos mais frequentes, que necessitaram descontinuação permanente em pacientes que receberam NUBEQA® (darolutamida) incluíram insuficiência cardíaca (0,4%) e morte (0,4%).

Interrupções de dose devido a eventos adversos ocorreram em 13% dos pacientes tratados com NUBEQA® (darolutamida). Os eventos adversos mais frequentes que exigiram interrupção da dose em pacientes que receberam NUBEQA® (darolutamida) incluíram hipertensão (0,6%), diarreia (0,5%) e pneumonia (0,5%).
Reduções de dose devido a eventos adversos ocorreram em 6% dos pacientes tratados com NUBEQA® (darolutamida). Os eventos adversos mais frequentes que necessitaram de redução da dose em pacientes tratados com NUBEQA® (darolutamida) incluíram fadiga (0,7%), hipertensão (0,3%) e náusea (0,3%).

- CPHSm (ARASENS)

O perfil de segurança de NUBEQA® (darolutamida) em CPHSm é baseado em dados de 1.302 pacientes, dos quais 652 receberam ao menos uma dose de NUBEQA® (darolutamida), no estudo ARASENS.
As reações adversas mais frequentemente observadas (≥ 10%) em pacientes com CPHSm recebendo NUBEQA® (darolutamida) em combinação com docetaxel foram erupção cutânea (rash) e hipertensão.

- **Lista tabulada de reações adversas**

As reações adversas e testes laboratoriais anormais observados em pacientes com CPRCnm tratados com NUBEQA® (darolutamida) estão listadas na Tabela 3 e na Tabela 5. As reações adversas e testes laboratoriais anormais observados em pacientes com CPHSm tratados com NUBEQA® (darolutamida) em combinação com docetaxel estão listados na Tabela 4 e na Tabela 6.
Elas são classificadas de acordo com a Classificação por Sistema Corpóreo (MedDRA). O termo MedDRA mais apropriado é utilizado para descrever certa reação e seus sinônimos e condições relacionadas.

As reações adversas estão agrupadas de acordo com suas frequências. Os grupos de frequência são definidos pela seguinte convenção: muito comum: ≥ 1/10; comum: ≥ 1/100 a < 1/10.

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

- CPRCnm (ARAMIS)

Tabela 3: Reações adversas relatadas em pacientes tratados com NUBEQA® (darolutamida) no estudo ARAMIS

Classificação por Sistema Corpóreo (MedDRA versão 21.0)	Muito comum	Comum
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos		Erupção cutânea (rash)[a]
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos		Dor nas extremidades

Distúrbios gerais e condições do local de administração	Fadiga[b]	

[a] Incluído erupção cutânea (rash), rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pustular, eritema e dermatite

[b] Incluído astenia, fadiga, mal-estar e letargia

- CPHSm (ARASENS)

Tabela 4: Reações adversas relatadas no estudo ARASENS[a]

Classificação por Sistema Corpóreo (MedDRA versão 24.1)	**Muito comum**
Distúrbios vasculares	Hipertensão[c]
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	Erupção cutânea (rash)[b,d]

[a] A incidência de reações adversas apresentada na Tabela 3 pode não ser atribuível à darolutamida isoladamente, mas pode conter contribuições de outros medicamentos usados em combinação.

[b] A incidência foi mais alta durante os primeiros 6 meses de tratamento.

[c] Incluído hipertensão, aumento da pressão arterial e emergência hipertensiva

[d] Incluído erupção cutânea (rash), erupção medicamentosa, rash eritematoso, rash folicular, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pruriginoso, rash pustular, rash vesicular, eritema e dermatite

- **Anormalidades nos testes laboratoriais**

- <u>Teste de função hepática</u>

- Casos de lesão hepática idiossincrática induzida por droga com aumentos na alanina aminotransferase (ALT) e/ou aspartato aminotransferase (AST) para ≥5 e ≥20 x o limite superior do normal (LSN), incluindo aumento concomitante de bilirrubina ≥2x LSN foram relatados com NUBEQA® (darolutamida) (veja "Advertências e precauções").

- CPRCnm (ARAMIS)

Tabela 5: Anormalidades nos testes laboratoriais relacionadas ao tratamento com NUBEQA® (darolutamida) e relatadas mais frequentemente em pacientes tratados com NUBEQA® (darolutamida), comparados a pacientes tratados com placebo no estudo ARAMIS

Parâmetros laboratoriais (em % de amostras investigadas)	NUBEQA® (darolutamida) (N=954)[a]		Placebo (N=554)[a]	
	Todos os Graus [b]	Graus 3/4[b]	Todos os Graus [b]	Graus 3/4[b]
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático				
Diminuição da contagem de neutrófilos	19,6%	3,5%	9,4%	0,5%
Distúrbios hepatobiliares				
Aumento da bilirrubina	16,4%	0,1%	6,9%	0
Aumento AST	22,5%	0,5%	13,6%	0,2%

[a] O número de pacientes testados para um parâmetro de teste laboratorial específico pode ser diferente. A incidência de cada anormalidade nos testes laboratoriais foi calculada de acordo.

[b] Critério de terminologia comum para eventos adversos (CTCAE) versão 4.03. Apenas os valores dos testes laboratoriais (sem avaliações clínicas) foram utilizados para a classificação. Os valores de testes laboratoriais de Grau 4 limitaram-se à diminuição da contagem de neutrófilos.

- CPHSm (ARASENS)

Tabela 6: Anormalidades nos testes laboratoriais relatados no estudo ARASENS[a]

Parâmetros laboratoriais (em % de amostras investigadas)	NUBEQA® (darolutamida) + docetaxel (N=652)[b]		Placebo + docetaxel (N=650)[b]	
	Todos os Graus[c]	Graus 3/4[c]	Todos os Graus[c]	Graus 3/4[c]
Distúrbios hepatobiliares				

Aumento da bilirrubina no sangue	19,6%	0,5%	10,0%	0,3%
Aumento ALT	42,3%	3,7%	38,0%	3,0%
Aumento AST	43,9%	3,6%	39,3%	2,3%

[a] As anormalidades nos testes laboratoriais apresentadas na Tabela 5 podem não ser atribuíveis à NUBEQA® (darolutamida) isoladamente, mas pode conter contribuições de outros medicamentos usados em combinação.

[b] O número de pacientes testados para um parâmetro de teste laboratorial específico pode ser diferente. A incidência de cada anormalidade no teste laboratorial foi calculada de forma adequada.

[c] Critério de terminologia comum para eventos adversos (CTCAE) versão 4.03. Apenas os valores dos testes laboratoriais (sem avaliações clínicas) foram utilizados para a classificação.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A maior dose de NUBEQA® (darolutamida) clinicamente estudada foi de 900 mg, duas vezes por dia, equivalente a uma dose diária total de 1.800 mg. Não foram observadas toxicidades limitantes de dose com esta dose.

Considerando a absorção saturável (veja "Propriedades farmacocinéticas - Linearidade/ Não-linearidade") e a ausência de evidência para toxicidade aguda, não se espera que a ingestão de uma dose superior à recomendada de darolutamida cause toxicidade sistêmica em pacientes com função hepática que varia de intacta a insuficiência hepática leve e em pacientes com função renal que varia de intacta a insuficiência renal moderada.
No caso de ingestão de dose superior à recomendada, o tratamento com NUBEQA® (darolutamida) pode ser continuado com a dose seguinte, conforme programado.
Não há antídoto específico para NUBEQA® (darolutamida) e os sintomas de superdose não são estabelecidos.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7056.0120

Produzido por:
Orion Corporation
Espoo – Finlândia
Ou
Orion Corporation
Turku – Finlândia

Importado e Registrado por:
Bayer S.A.
Rua Domingos Jorge, 1.100
04779-900 – Socorro – São Paulo – SP
CNPJ nº 18.459.628/0001-15

SAC 0800 7021241

sac@bayer.com

Venda sob prescrição

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 02/06/2025.

VE0625-VV-LAB-098827-CCDS06

Bula Profissional de Saúde - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
01/06/2020	1727270/20-0	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/06/2020	1727270/20-0	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/06/2020	Não Aplicável	VP/VPS	Comprimido revestido 300 mg
30/09/2020	3348970/20-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2020	3348970/20-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2020	- Características Farmacológicas - Interações medicamentosas	VPS	Comprimido revestido 300 mg
31/03/2021	1228958/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/03/2021	1228958/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/03/2021	- Reações Adversas	VPS	Comprimido revestido 300 mg
11/04/2022	2174804/22-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2021	3630779/21-3	Ampliação do Prazo de Validade do Medicamento	14/03/2022	- Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - Resultados de eficácia - Cuidados de armazenamento do medicamento - Posologia e modo de usar - Reações adversas - Dizeres legais	VP/VPS	Comprimido revestido 300 mg

27/10/2022	4875139/22-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/03/2022	1286709/22-8	Inclusão de nova indicação terapêutica	24/10/2022	- Para que este medicamento é indicado? - Como este medicamento funciona? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - Indicações - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VP/VPS	Comprimido revestido 300 mg
17/05/2023	0533239/23-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/05/2023	0533239/23-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/05/2023	- O que devo saber antes de usar esse medicamento? - Resultados de eficácia - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VP/VPS	Comprimido revestido 300 mg
28/02/2024	0241480/24-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2020	3353607/20-4	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	01/02/2024	- Quando não devo utilizar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Contraindicações - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar	VP/VPS	Comprimido revestido 300 mg

							- Reações Adversas		
02/06/2025	N/A	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/06/2025	N/A	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/06/2025	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Advertências e Precauções - Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimido revestido 300 mg