



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-871-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 26 de Enero de 2021

Referencia: 1-0047-2001-000364-20-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000364-20-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BAYER SA en representación de BAYER AG solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 09/11/2020 11:48:46 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la

Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. EX2020-52457466-APN-INAME#ANMAT .

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial NUBEQA y nombre/s genérico/s DAROLUTAMIDA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma BAYER SA, representante del laboratorio BAYER AG.

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 09/11/2020 11:48:46, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 09/11/2020 11:48:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 09/11/2020 11:48:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 09/11/2020 11:48:46 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma BAYER AG representada por BAYER SA deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-2001-000364-20-1

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.01.26 15:14:52 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.26 15:14:56 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

NUBEQA®
DAROLUTAMIDA
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Elaborado en Finlandia

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es Nubeqa y para qué se utiliza?
2. Lo que necesita saber antes de usar Nubeqa
3. ¿Cómo tomar Nubeqa?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Nubeqa
6. Contenido del empaque y otra información

Nubeqa comprimidos recubiertos con película

El principio activo es Darolutamida.

1. ¿QUÉ ES NUBEQA Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Nubeqa contiene el principio activo darolutamida. Se usa para tratar a **hombres adultos con cáncer de próstata** que no se ha extendido a otras partes del cuerpo y que ya no responde a ningún tratamiento médico ni quirúrgico que disminuya la testosterona (también denominado cáncer de próstata resistente a la castración).

¿Cómo actúa Nubeqa?

Nubeqa bloquea la actividad de las hormonas sexuales masculinas llamadas andrógenos, como la testosterona. Al bloquear estas hormonas, darolutamida impide que las células cancerosas de la próstata crezcan y se dividan.

2. LO QUE NECESITA SABER ANTES DE USAR NUBEQA

No tome Nubeqa si:

- Es alérgico a darolutamida o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- Es mujer y está o puede quedarse embarazada.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Nubeqa si:

- Tiene problemas de riñón;
- Tiene problemas de hígado;
- Tiene problemas cardíacos, incluidos problemas del ritmo cardíaco, o si está usando medicamentos para estas enfermedades;
- Se ha sometido a una cirugía para tratar problemas de los vasos sanguíneos.

Niños y adolescentes

Este medicamento no es para uso en niños y adolescentes menores de 18 años. El cáncer de próstata no se presenta en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Nubeqa

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Los siguientes medicamentos pueden influir en el efecto de Nubeqa, o Nubeqa puede influir en el efecto de estos medicamentos para tratar:

- Infecciones bacterianas, como **rifampicina**
- Epilepsia, como **carbamazepina, fenobarbital, fenitoína**
- Síntomas de un estado de ánimo ligeramente deprimido y ansiedad leve: **hierba de San Juan** (un medicamento a base de hierbas)
- Colesterol alto, como **rosuvastatina, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina**
- Inflamación importante de las articulaciones, casos severos de la enfermedad cutánea psoriasis y cánceres: **metotrexato**
- Enfermedades inflamatorias intestinales: **sulfasalazina**

Por lo tanto, es posible que su médico cambie la dosis de los medicamentos que esté tomando.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Nubeqa no es para uso en mujeres.

Este medicamento podría tener un efecto sobre la fertilidad masculina.

Siga estos consejos durante y hasta una semana después de finalizar el tratamiento:

- Usar un método anticonceptivo altamente efectivo para prevenir el embarazo si mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil;
- Usar un preservativo para proteger al feto si mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que este medicamento afecte a su capacidad para conducir o usar máquinas.

Nubeqa contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. ¿CÓMO TOMAR NUBEQA?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es 2 comprimidos 2 veces al día.

Su médico puede reducir su dosis a 1 comprimido 2 veces al día si tiene problemas de hígado o riñón.

Método de uso

Trague los comprimidos enteros, tómelos con alimentos y un vaso de agua.

Es posible también que su médico le recete otros medicamentos mientras esté tomando Nubeqa.

Si toma más Nubeqa del que debe

Continúe el tratamiento con la siguiente dosis según lo programado.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concorra al hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología del:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666.

Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

Si olvidó tomar Nubeqa

Tome la dosis que olvidó tan pronto se acuerde antes de la siguiente dosis programada. No tome una dosis doble para compensar 1 o más dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Nubeqa

No deje de tomar su medicamento a no ser que su médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos de Nubeqa con las frecuencias siguientes:

Efectos adversos muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Cansancio

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- Bloqueo de las arterias del corazón
- Insuficiencia cardiaca
- Erupción cutánea
- Dolor en brazos y piernas
- Dolor en los músculos y los huesos
- Fracturas óseas

Efectos adversos muy frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre:

- Número reducido de un tipo de glóbulo blanco llamado neutrófilo
- Aumento de los niveles en sangre de sustancias producidas por el hígado: bilirrubina, aspartato transaminasa

5. CONSERVACIÓN DE NUBEQA

Conservar a temperatura ambiente, hasta 25°C.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. CONTENIDO DEL EMPAQUE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Nubeqa

El principio activo es Darolutamida. Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de darolutamida.

Los demás componentes son: hidrogenofosfato de calcio (E 341), croscarmelosa sódica, hipromelosa, lactosa monohidrato, macrogol (E 1521), estearato de magnesio (E 470b), povidona (E 171) y dióxido de titanio (E 171).

Aspecto del producto

Los comprimidos recubiertos con película (comprimidos) son blancos o blanquecinos, ovalados, de 16 mm de largo por 8 mm de ancho. Grabados con "300" de una de las caras y con "BAYER" en la otra.

Presentación

Cada caja contiene:

- 96 comprimidos recubiertos con película que consiste en 6 blísteres o
- 112 comprimidos recubiertos con película que consisten en 7 blísteres

Cada blíster contiene 16 comprimidos recubiertos con película.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT. <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

®Marca registrada de Bayer AG

Fabricado por

Granel elaborado en:

Orion Pharma, Orionintie, Espoo, Finlandia

Empaque primario y Secundario en:

Orion Pharma, Salo FinlandiaBajo licencia de Bayer AG, Alemania

Importado y comercializado por:

BAYER SA, Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: José Luis Role - Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXX



CASARO Veronica Alicia
CUIL 27226564611

Vitrakvi solución – CCDS 02



FABRIZIO Silvia Marta
CUIL 23185977854



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Página 5 de 5

PROYECTO DE PROSPECTO

NUBEQA®
DAROLUTAMIDA
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Elaborado en Finlandia

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos ovalados blancos o blanquecinos de 16 mm de largo por 8 mm de ancho, grabados con "300" en una de las caras y con "BAYER" en la otra.

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de darolutamida.

Excipientes: Núcleo del comprimido: Hidrogenofosfato de calcio 60,2 mg, Croscarmelosa sódica 30 mg, lactosa monohidrato 180,4 mg, estearato de magnesio 5,4 mg, povidona K30 24 mg.

Recubrimiento pelicular: agua purificada csp., laca blanca 18,00 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Terapia endocrina, antiandrógenos.

Código ATC: L02BB06.

INDICACIONES

NUBEQA está indicado para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) con alto riesgo de desarrollar cáncer con enfermedad metastásica.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

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

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

Dosis olvidada

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

Modificación de la dosis

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Para pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe 15-29 ml/min/1,73 m²) que no recibían hemodiálisis, la dosis inicial recomendada es de 300 mg dos veces al día (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Propiedades farmacocinéticas”).

Insuficiencia hepática

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

Se dispone de datos limitados sobre la farmacocinética de darolutamida en casos de insuficiencia hepática moderada. Darolutamida no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Para pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (clases B y C de la escala de Child-Pugh), la dosis inicial recomendada es de 300 mg dos veces al día (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Propiedades farmacocinéticas”).

Población pediátrica

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

Forma de administración

NUBEQA se administra por vía oral.

Los comprimidos se deben tragar enteros con alimentos (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Mujeres que estén o puedan quedarse embarazadas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Insuficiencia renal

Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave.

Dado que la exposición podría aumentar, los pacientes se deben vigilar de cerca para detectar reacciones adversas (ver sección “Posología y forma de administración” y “Propiedades farmacocinéticas”).

Insuficiencia hepática

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

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

Enfermedad cardiovascular reciente

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

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

Uso concomitante con otros medicamentos

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

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

Se debe evitar la administración conjunta con rosuvastatina, a menos que no exista ninguna alternativa terapéutica (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

El tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT

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

Información sobre excipientes

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Efectos de otros medicamentos sobre darolutamida

Inductores de CYP3A4 y P-gp

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

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

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

Inhibidores de CYP3A4, P-gp y BCRP

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

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

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

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

Inhibidores de UGT1A9

Darolutamida es un sustrato de UGT1A9.

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

Darolutamida puede administrarse concomitantemente con los inhibidores del UGT1A9.

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

Efectos de darolutamida sobre otros medicamentos

Sustratos de BCRP, OATP1B1 y OATP1B3

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

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

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

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

vigilar a los pacientes para detectar reacciones adversas de los sustratos BCRP, OATP1B1 y OATP1B3.

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

Sustratos de P-gp

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

Sustratos de CYP3A4

Darolutamida es un inductor suave del CYP3A4.

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

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

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

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

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

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

No se dispone de datos en seres humanos relativos al efecto de darolutamida sobre la fertilidad. En base a los estudios realizados en animales, NUBEQA puede perjudicar la fertilidad de los hombres con potencial reproductivo (ver sección “Datos preclínicos de seguridad”).

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas son fatiga / trastornos asténicos (15,8%).

Lista tabulada de reacciones adversas

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

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

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

Tabla 2. Reacciones adversas notificadas en el estudio ARAMIS

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos cardiacos		Cardipatía isquémica ^b Insuficiencia cardiaca ^c
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor en las extremidades Dolor musculoesquelético Fracturas
Trastornos generales y alteración en el lugar de administración	Fatiga / Trastornos asténicos ^a	
Exploraciones complementarias ^d	Disminución del recuento de neutrófilos Aumento de bilirrubina Aumento de la AST	

^a Incluye fatiga y astenia, letargia y malestar general.

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

^c Incluye insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca aguda, insuficiencia cardiaca crónica, insuficiencia cardiaca congestiva, choque cardiogénico

^d Criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos (CTCAE) versión 4.03.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Fatiga

Se notificaron fatiga/trastornos asténicos en el 15,8% de los pacientes tratados con darolutamida y en el 11,4% de los pacientes tratados con placebo. Se notificaron acontecimientos de grado

superior a 3 en el 0,6% de los pacientes tratados con darolutamida y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. La fatiga (sin incluir astenia, letargo o malestar general) se produjo en la mayoría de estos pacientes (12,1% de los pacientes tratados con darolutamida y 8,7% de los pacientes tratados con placebo).

Fracturas

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

Cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca

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

Disminución del recuento de neutrófilos

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

Aumento de bilirrubina

El aumento de bilirrubina se notificó como una anomalía de laboratorio en el 16,4% de los pacientes tratados con darolutamida y en el 6,9% de los pacientes tratados con placebo. Los episodios mostraron una intensidad predominante de grado 1 o 2, no se asociaron con ningún signo o síntoma clínicamente relevante y fueron reversibles después de la interrupción de darolutamida. Se notificó un aumento de bilirrubina de grado 3 en el 0,1% de los pacientes tratados con darolutamida y en el 0% de los pacientes tratados con placebo. En el brazo de darolutamida, el tiempo medio hasta el inicio de aumento de bilirrubina fue de 153 días, y la duración media del primer episodio fue de 182 días. En ningún paciente se suspendió el tratamiento debido al aumento de bilirrubina.

Aumento de la AST

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Darolutamida es un inhibidor del receptor androgénico (RA) con una estructura flexible de pirazol sustituido polar, que se une con alta afinidad directamente al dominio de unión de ligando del receptor.

Darolutamida inhibe competitivamente la unión de los andrógenos, la translocación nuclear del RA y la transcripción mediada por el RA. Keto darolutamida, un metabolito principal, exhibió una actividad *in vitro* similar a la de darolutamida. El tratamiento con darolutamida reduce la proliferación de las células tumorales de la próstata consiguiendo una potente actividad antitumoral.

Efecto farmacodinámico

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

Eficacia clínica y seguridad

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

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

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

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

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

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

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

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

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

El criterio de valoración primario de la eficacia fue la supervivencia libre de metástasis (SLM). Los criterios de valoración secundarios fueron la supervivencia global (SG), el tiempo hasta la progresión del dolor, el tiempo hasta el inicio de la primera quimioterapia citotóxica para el cáncer de próstata, y el tiempo hasta los primeros acontecimientos esqueléticos sintomáticos (definidos como la aparición de cualquiera de los siguientes: radioterapia externa para aliviar los síntomas

esqueléticos, una fractura ósea patológica sintomática nueva, la compresión de la médula espinal o la intervención quirúrgica ortopédica relacionada con tumores).

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

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

El tratamiento con darolutamida también se tradujo en una tendencia positiva en la supervivencia global (no se había alcanzado la mediana en ninguno de los dos grupos en el momento del análisis provisional de la SG) y en un retraso en el tiempo hasta la progresión del dolor en comparación con el placebo (ver Tabla 1 y Figura 2). El tiempo hasta el inicio de la primera quimioterapia citotóxica y el tiempo hasta el primer acontecimiento esquelético sintomático no se habían completado en el momento de los análisis primarios (ver Tabla 1).

Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio ARAMIS

Parámetro de eficacia	Número de acontecimientos (%)		Mediana (IC 95%)		Hazard Ratio ^a (Intervalo de confianza del 95% [IC]) Valor de p (bilateral)
	Darolutamida (n=955)	Placebo (n=554)	Darolutamida (n=955)	Placebo (n=554)	
Supervivencia libre de metástasis	221 (23,1%)	216 (39,0%)	40,4 meses (34,3; NA)	18,4 meses (15,5; 22,3)	0,413 (0,341; 0,500) <0,000001
Supervivencia global	78 (8,2%)	58 (10,5%)	NA (44,5; NA)	NA (NA; NA)	0,706 (0,501; 0,994) 0,045210 ^b
Tiempo hasta la progresión del dolor ^c	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 ^b
Tiempo hasta el inicio de la primera quimioterapia	73 (7,6%)	79 (14,3%)	NA (NA; NA)	38,2 meses (35,6; 41,9)	0,433 (0,314; 0,595) <0,000001 ^b

citotóxica					
Tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático	16 (1,7%)	18 (3,2%)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)	0,428 (0,218; 0,842) 0,011262 ^b

^a Un hazard ratio < 1 favorece a darolutamida

^b El valor p para la SG no alcanzó el umbral predefinido de significación estadística en el momento del análisis provisional de la SG. Por lo tanto (por metodología jerárquica) no se llevó a cabo una prueba formal de la significación de los tres criterios de valoración secundaria restantes.

^c El paciente comunicó el resultado mediante el cuestionario Brief Pain Inventory-Short Form
NA: No alcanzado.

El tratamiento con darolutamida también se tradujo en una supervivencia libre de progresión más prolongada (SLP, mediana de 36,8 frente a 14,8 meses, HR = 0,380, p < 0,000001 nominal) y el tiempo hasta la progresión del PSA (mediana 33,2 frente a 7,3 meses, HR = 0,130, p < 0,000001 nominal). Se observó una coherencia en el efecto en todas las medidas de la supervivencia (SLM, SG y SLP).

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de metástasis

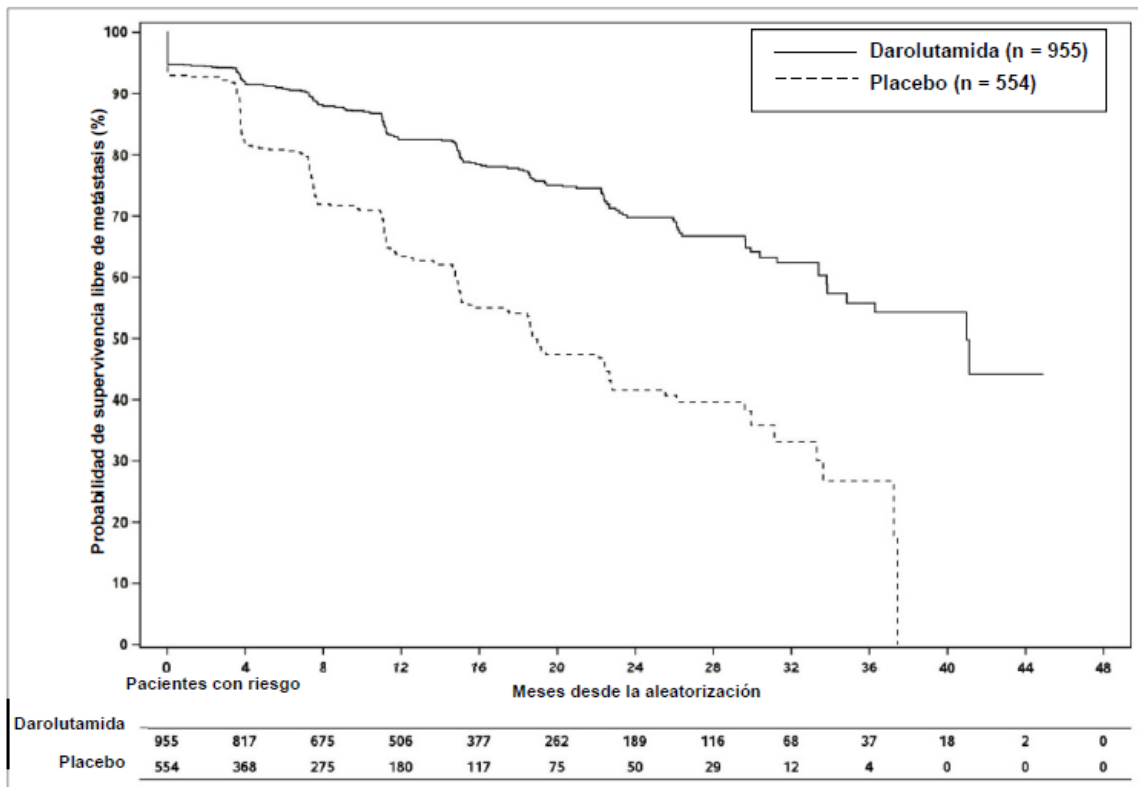
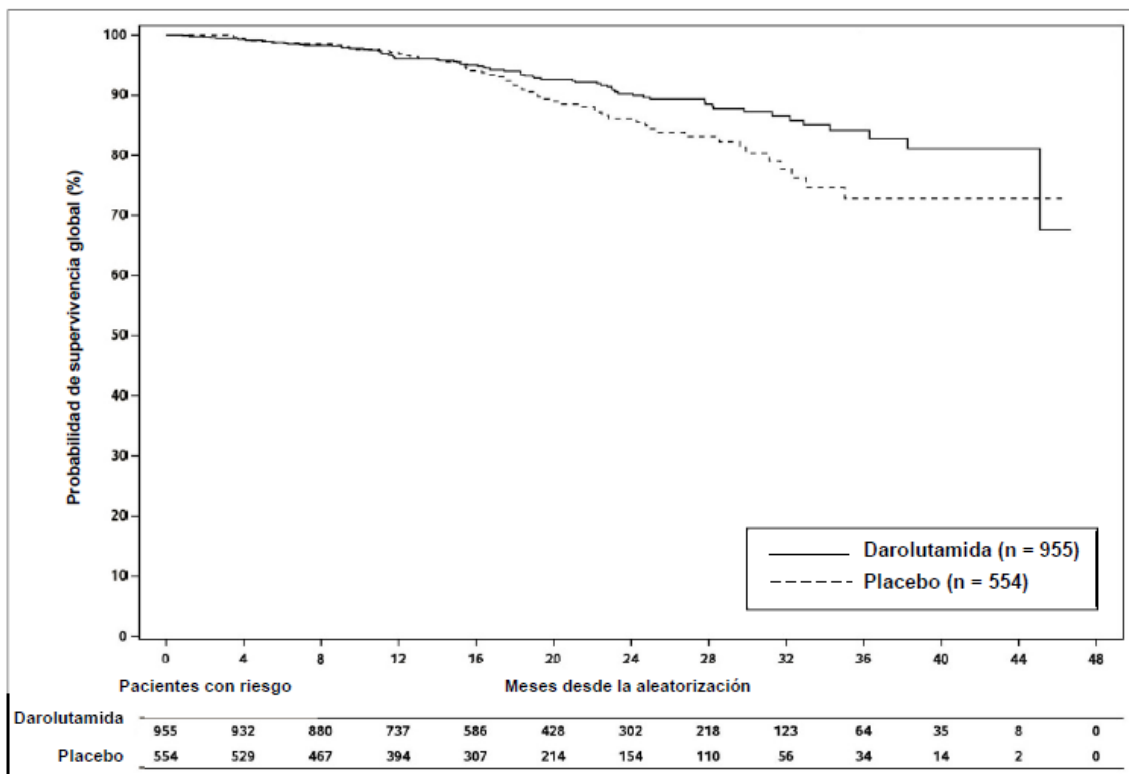


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global



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

Propiedades farmacocinéticas

Introducción general

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

Absorción

Después de la administración oral de 600 mg (2 comprimidos de 300 mg), suelen alcanzarse unas concentraciones plasmáticas máximas de darolutamida de 4,79 mg/l (coeficiente de variación: 30,9%) alrededor de 4 horas después de la administración. La proporción de los dos diastereómeros, (S,R)-darolutamida a (S,S)-darolutamida, cambió de una proporción de 1:1 en el comprimido, a una proporción de aproximadamente 1:9 en el plasma basada en los datos del AUC₀₋₁₂ en estado estacionario. Después de la administración oral con alimentos, se alcanza el estado estacionario al cabo de 2-5 días de la dosificación repetida dos veces al día.

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

Distribución

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

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

El paso de darolutamida a través de la barrera hematoencefálica no se ha estudiado clínicamente. Sin embargo, las exposiciones cerebrales a darolutamida en términos del AUC₀₋₂₄ son muy bajas, con un 4,5% de exposición plasmática después de una sola dosis en ratas y un 1,9-3,9% después de administrar dosis repetidas en ratones. Esto indica un paso reducido de darolutamida a través

de la barrera hematoencefálica intacta en ratas y ratones y una baja probabilidad de que darolutamida atraviese la barrera hematoencefálica intacta en humanos en un grado clínicamente relevante.

Biotransformación

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

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

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

Eliminación

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

Linealidad / No linealidad

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

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

En un estudio clínico de farmacocinética, el AUC y la C_{máx} de darolutamida fueron 2,5 y 1,6 veces más altas en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] de 15 a 29 ml/min/1,73 m²) en comparación con los voluntarios sanos.

Un análisis farmacocinético poblacional indicó una exposición 1,1, 1,3 y aproximadamente 1,5 veces mayor (AUC) a darolutamida en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave (TFGe de 15 a 89 ml/min/1,73 m²) en comparación con pacientes con una función renal normal.

No se ha estudiado la farmacocinética de darolutamida en pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis (TFGe < 15 ml/min/1,73 m²).

Insuficiencia hepática

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

Diferencias étnicas

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

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad sistémica

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

Embriotoxicidad/Teratogenia

No se han realizado estudios sobre toxicidad para el desarrollo.

Toxicidad para la reproducción

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

Genotoxicidad y carcinogenicidad

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

Farmacología de seguridad

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología del

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962 6666.

Hospital Posadas – Tel.: (011) 4654 6648- 4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

PRESENTACIÓN

Cada envase contiene 96 o 112 comprimidos recubiertos con película.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente, hasta 25°C.

Mantenga el medicamento en lugar adecuado y fuera del alcance de los niños.

®Marca registrada de Bayer AG

Fabricado por

Granel elaborado en:

Orion Pharma, Orionintie, Espoo, Finlandia

Empaque primario y Secundario en:

Orion Pharma, Salo Finlandia Bajo licencia de Bayer AG, Alemania

Importado y comercializado por:

BAYER SA, Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: José Luís Role - Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXX

Versión: CCDS 01

Fecha de última revisión:



CASARO Veronica Alicia
CUIL 27226564611

Vitrakvi solución – CCDS 02



FABRIZIO Silvia Marta
CUIL 23185977854



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Página 19 de 19

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

NUBEQA®

DAROLUTAMIDA

Comprimidos recubiertos

16 comprimidos recubiertos con película.

Bajo licencia de Bayer AG, Alemania

Importado y comercializado por BAYER SA

Fabricación:

Lote:

Vencimiento:



CASARO Veronica Alicia
CUIL 27226564611



FABRIZIO Silvia Marta
CUIL 23185977854



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO

NUBEQA®
DAROLUTAMIDA
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Elaborado en Finlandia

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de darolutamida.

Excipientes: Núcleo del comprimido: Hidrogenofosfato de calcio 60,2 mg, Croscarmelosa sódica 30 mg, lactosa monohidrato 180,4 mg, estearato de magnesio 5,4 mg, povidona K30 24 mg.

Recubrimiento pelicular: agua purificada csp., laca blanca 18,00 mg.

POSOLOGÍA

Según prescripción médica.

PRESENTACIÓN

Envase con 96 comprimidos recubiertos con película.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente, hasta 25°C.

Mantenga el medicamento en lugar adecuado y fuera del alcance de los niños.

®Marca registrada de Bayer AG

Fabricado por

Granel elaborado en:

Orion Pharma, Orionintie, Espoo, Finlandia

Empaque primario y Secundario en:

Orion Pharma, Salo Finlandia

Bajo licencia de Bayer AG, Alemania

Importado y comercializado por:

BAYER SA, Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: José Luis Role - Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXX

Lote:

Vencimiento:

* igual texto llevan las presentaciones de 112 comprimidos recubiertos

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



CASARO Veronica Alicia
CUIL 27226564611

FABRIZIO Silvia Marta
CUIL 23185977854

Buenos Aires, 28 DE ENERO DE 2021.-

DISPOSICIÓN N° 871

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59378**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: BAYER AG

Representante en el país: BAYER SA

N° de Legajo de la empresa: 6640

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: NUBEQA

Nombre Genérico (IFA/s): DAROLUTAMIDA

Concentración: 300 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELICULA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

DAROLUTAMIDA 300 mg

Excipiente (s)

HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO 60,2 mg
CROSCARMELOSA SODICA 30 mg
LACTOSA MONOHIDRATO 180,4 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO 5,4 mg
POVIDONA K 30 24 mg
AGUA PURIFICADA CSP
LACA BLANCA 18 mg

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC

Contenido por envase primario: CADA ENVASE CONTIENE 6 BLISTERS X 16 COMPRIMIDOS CADA UNO, TOTAL 96 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA.

CADA ENVASE CONTIENE 7 BLISTERS X 16 COMPRIMIDOS CADA UNO, TOTAL 112 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Contenido por envase secundario: No corresponde

Presentaciones: 96, 112

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L02BB06

Acción terapéutica: Darolutamida es un inhibidor del receptor androgénico (RA) con una estructura flexible de pirazol sustituido polar, que se une con alta afinidad directamente al dominio de unión de ligando del receptor.

Darolutamida inhibe competitivamente la unión de los andrógenos, la translocación nuclear del RA y la transcripción mediada por el RA. Keto darolutamida, un metabolito principal, exhibió una actividad in vitro similar a la de darolutamida. El tratamiento con darolutamida reduce la proliferación de las células tumorales de la próstata consiguiendo una potente actividad antitumoral.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Nubeqa está indicado para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCNM) con alto riesgo de desarrollar cáncer con enfermedad metastásica.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ORION CORPORATION, ORION PHARMA	ORIONINTIE 1	ESPOO	FINLANDIA (REPÚBLICA DE FINLANDIA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ORION CORPORATION, ORION PHARMA	JOENSUUNKATU 7	SALO	FINLANDIA (REPÚBLICA DE FINLANDIA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ORION CORPORATION, ORION PHARMA	JOENSUUKATU 7	SALO	FINLANDIA (REPÚBLICA DE FINLANDIA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
BAYER S.A.	DI-2019-3987	EDIFICIO 1 (CALLE 8 ENTRE 3 Y 5) Y EDIFICIO 2 (CALLE 3 Y DEL CANAL), PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: FINLANDIA (REPÚBLICA DE FINLANDIA)

País de origen: FINLANDIA (REPÚBLICA DE FINLANDIA)

País de procedencia del producto: FINLANDIA (REPÚBLICA DE FINLANDIA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000364-20-1

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA