



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-08777652-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2022-08777652-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NUBEQA / DAROLUTAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DAROLUTAMIDA 300 mg; aprobado por Certificado N° 59.378.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

## DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BAYER S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NUBEQA / DAROLUTAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DAROLUTAMIDA 300 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo primario: IF-2022-107569952-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario: IF-2022-107569999-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-107569895-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-107569366-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.378, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-08777652-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2022.11.04 13:04:02 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.11.04 13:04:12 -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 no metastásico resistente a la castración).
- Que se ha propagado a otras partes del cuerpo y responde al tratamientos médicos o quirúrgicos que reducen la testosterona (cáncer de próstata metastásico homonosensible, también llamado cáncer de próstata sensible a la castración); Nubeqa se administra en combinación con docetaxel

### ***¿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 cardiacos, incluidos problemas del ritmo cardiaco, 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.

Si tiene relaciones sexuales con una mujer en edad reproductiva, se le aconseja que utilice un método anticonceptivo altamente eficaz durante el tratamiento con Nubeqa y durante 1 semana más después de haberlo finalizado, para evitar el embarazo.

Si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, se le aconseja usar condón durante el tratamiento con NUBEQA y durante 1 semana más después de haberlo finalizado, para proteger al feto.

### **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, concurra 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:

##### ***En pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración***

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

- Cansancio
- Análisis de sangre que muestra una disminución en el recuento de neutrófilos (reducción del número de un tipo de leucocitos llamados neutrófilos)
- Análisis de sangre que muestran un aumento de la bilirrubina y la aspartato transaminasa (niveles elevados de bilirrubina y aspartato transaminasa en sangre, sustancias producidas por el hígado)

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

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

##### ***En pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible***

**Efectos secundarios muy comunes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- hipertensión (tensión arterial alta)
- sarpullido
- análisis de sangre que muestran un aumento de la bilirrubina (niveles elevados de bilirrubina en la sangre, una sustancia producida por el hígado)
- análisis de sangre que muestran un aumento de la alanina aminotransferasa y la aspartato aminotransaminasa (niveles elevados de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransaminasa en la sangre, sustancias producidas por el hígado)

## 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 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° 59.378





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-08777652- BAYER - inf pacientes - Certificado N59.378

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.10.11 07:22:30 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.10.11 07:22:30 -03:00

## 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.
- Cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPHSm) en combinación con docetaxel

### **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***

##### **CPRCnm y CPHSm**

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”).

Nubeqa debe seguirse tomando hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable.

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.

### **CPHSm**

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

### ***Dosis olvidada***

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

### ***Modificación de la dosis***

Si el paciente sufre una toxicidad de grado  $\geq 3$  o una reacción adversa intolerable relacionada con Nubeqa (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 m<sup>2</sup>) 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 cardiaca 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  $C_{m\acute{a}x}$  de darolutamida.

#### *Docetaxel*

La administración de darolutamida en combinación con docetaxel no dio lugar a cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de darolutamida en pacientes con CPHSm (véase la sección “Eficacia y seguridad clínica”).

#### *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  $C_{m\acute{a}x}$  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.

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<sub>máx</sub> de rosuvastatina.

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 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.

#### *Docetaxel*

La administración de darolutamida en combinación con docetaxel no dio lugar a cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de docetaxel en pacientes con CPHSm (véase la sección “Eficacia y seguridad clínica”).

#### *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<sub>máx</sub>) 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<sub>máx</sub> 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***

Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, se debe utilizar un método anticonceptivo de alta eficacia durante el tratamiento con NUBEQA y durante la primera semana posterior a la finalización del tratamiento para evitar un embarazo.

Si el paciente tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, se requiere el uso de preservativos durante el tratamiento con NUBEQA y durante la primera semana posterior a la finalización del mismo. Debe evitarse la exposición del feto a un inhibidor de receptores andrógenos mediante una transferencia de esperma a la mujer embarazada, ya que esto podría afectar el desarrollo del feto.

#### ***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 en pacientes con CPRCnm son fatiga / trastornos asténicos (15,8%).

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas ( $\geq 10\%$ ) en los pacientes con CPHSm que recibieron Nubeqa en combinación con docetaxel fueron sarpullido e hipertensión.

### **Lista tabulada de reacciones adversas**

A continuación se enumeran las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio observadas en los pacientes con CPRCnm tratados con Nubeqa se enumeran en la Tabla 1 y la Tabla 3. Las reacciones adversas al medicamento y las anomalías de laboratorio observadas en los pacientes con CPHSm tratados con Nubeqa en combinación con docetaxel se enumeran en la Tabla 2 y la Tabla 4. 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.

### **CPRCnm (ARAMIS)**

**Tabla 1. Reacciones adversas al medicamento reportadas en pacientes tratados con Nubeqa en el estudio ARAMIS**

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>
--	-----------------------	-------------------

<b>(MedDRA)</b>		
Trastornos cardiacos		Cardiopatía isquémica <sup>b</sup> Insuficiencia cardiaca <sup>c</sup>
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 <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> Incluye fatiga y astenia, letargia y malestar general.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Incluye insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca aguda, insuficiencia cardiaca crónica, insuficiencia cardiaca congestiva, choque cardiogénico

<sup>d</sup> Criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos (CTCAE) versión 4.03.

### **CPHSm (ARASENS)**

**Tabla 2. Reacciones adversas al medicamento reportadas en el estudio ARASENS <sup>a</sup>**

<b>Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)</b>	<b>Muy frecuentes</b>
Trastornos vasculares	Hipertensión <sup>c</sup>
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	Sarpullido <sup>b, d</sup>

<sup>a</sup> La incidencia de reacciones adversas al medicamento presentada en la Tabla 2 puede no ser atribuible a darolutamida únicamente, sino que puede contener contribuciones de otros medicamentos utilizados en combinación.

<sup>b</sup> La incidencia fue mayor durante los primeros 6 meses de tratamiento.

<sup>c</sup> Incluye hipertensión, aumento de la presión arterial, crisis hipertensiva, emergencia hipertensiva

<sup>d</sup> Incluye sarpullido, erupción por fármacos, sarpullido eritematoso, sarpullido folicular, sarpullido macular, sarpullido maculopapular, sarpullido papular, sarpullido pruriginoso, sarpullido pustular, sarpullido vesicular, eritema, dermatitis

### ***Anomalías en las pruebas de laboratorio***

En los ensayos clínicos de NUBEQA se han notificado casos de reacciones hepáticas idiosincrásicas con aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST) hasta  $\geq 5$  y  $\geq 20$  veces el límite superior de la normalidad (LSN). El tiempo hasta su aparición osciló entre 1 mes y 10.5 meses después del inicio de Nubeqa. Las elevaciones de ALT y AST fueron reversibles al suspender Nubeqa. En caso de que se produzcan elevaciones de las transaminasas hepáticas que sugieran una lesión hepática idiosincrásica inducida por el fármaco y relacionada con Nubeqa, interrumpa definitivamente la administración de Nubeqa.

### **CPRCnm (ARAMIS)**

**Tabla 3. Anomalías en las pruebas de laboratorio relacionadas con el tratamiento con Nubeqa y reportadas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Nubeqa en comparación con los pacientes tratados con placebo en el estudio ARAMIS**

Parámetro de laboratorio (en % de las muestras analizadas)	NUBEQA (N=954) <sup>a</sup>		Placebo (N=554) <sup>a</sup>	
	Todos los grados <sup>b</sup>	Grado 3/4 <sup>b</sup>	Todos los grados <sup>b</sup>	Grado 3/4 <sup>b</sup>
<b>Trastornos hemáticos y del sistema linfático</b>				
Disminución en el recuento de neutrófilos	19.6%	3.5%	9.4%	0.5%
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				
Aumento de bilirrubina	16.4%	0.1%	6.9%	0
Aumento de AST	22.5%	0.5%	13.6%	0.2%

<sup>a</sup> El número de pacientes evaluados para un parámetro específico de prueba de laboratorio puede ser diferente. La incidencia de cada anomalía en las pruebas de laboratorio se calculó en consecuencia.

<sup>b</sup> Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE), versión 4.03. Para la calificación se usaron únicamente valores de las pruebas de laboratorio (no valoraciones clínicas). Los valores de grado 4 de las pruebas de laboratorio estuvieron limitados a la disminución en el recuento de neutrófilos.

### **CPHSm (ARASENS)**

**Tabla 4. Anomalías en las pruebas de laboratorio reportadas en el estudio ARASENS <sup>a</sup>**

Parámetro de laboratorio (en % de muestras analizadas)	NUBEQA + docetaxel (N=652) <sup>b</sup>		Placebo + docetaxel (N=650) <sup>b</sup>	
	Todos los grados <sup>c</sup>	Grado 3/4 <sup>c</sup>	Todos los grados <sup>c</sup>	Grado 3/4 <sup>c</sup>

<b>Trastornos hepatobiliares</b>				
Aumento de bilirrubina en sangre	19.6%	0.5%	10.0%	0.3%
Aumento de ALT	42.3%	3.7%	38.0%	3.0%
Aumento de AST	43.9%	3.6%	39.3%	2.3%

<sup>a</sup> Las anomalías en las pruebas de laboratorio presentadas en la Tabla 4 pueden no ser atribuibles a NUBEQA únicamente, sino que pueden contener contribuciones de otros medicamentos utilizados en combinación.

<sup>b</sup> El número de pacientes evaluados para un parámetro específico de prueba de laboratorio puede ser diferente. La incidencia de cada anomalía en las pruebas de laboratorio se calculó en consecuencia.

<sup>c</sup> Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE), versión 4.03. Para la calificación se usaron únicamente valores de las pruebas de laboratorio (no valoraciones clínicas).

### **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**

Los pacientes que recibieron darolutamida en el estudio ARAMIS demostraron una tasa de respuesta confirmada en el PSA (Antígeno Prostático Específico, por sus siglas en inglés) significativamente más alta (definida como una reducción de  $\geq 50$  % del valor inicial), en comparación con los pacientes que recibieron placebo, 84.0 % frente a 7.9 % (diferencia = 76.1 %,  $p < 0.000001$ ). La reducción media del PSA a partir del inicio fue del 91.9% para el grupo de darolutamida.

Los pacientes que recibieron darolutamida + docetaxel en el estudio ARASENS tuvieron una tasa de respuesta del PSA significativamente más alta (definida como una reducción  $\geq 50\%$  respecto al valor inicial) a los 12 meses después de la aleatorización en comparación con los pacientes que recibieron placebo + docetaxel, 89.6% frente a 80.4% ( $p < 0.0001$ ). Darolutamida + docetaxel dio como resultado una mediana de la disminución máxima del PSA con respecto al valor inicial en cualquier momento del 99.7%.

En un subgrupo de 500 pacientes en el estudio de fase III (ARAMIS), 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 seguridad se establecieron en dos estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos, de fase III, en pacientes con CPRCnm (ARAMIS) y CPHSm (ARASENS). Todos los pacientes recibieron simultáneamente un análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) o se sometieron a una orquiectomía bilateral.

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

La eficacia y la seguridad de darolutamida fueron evaluadas en un estudio en fase III multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo (ARAMIS) en pacientes con cáncer de próstata no metastásico (según la evaluación realizada por TC convencional, gammagrafía ósea, RM) resistente a la castración, con un tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (PSADT) de  $\leq 10$  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  $\geq 2$  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).

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. Se permitió el ingreso al estudio a pacientes con antecedentes médicos de convulsiones y 12 pacientes (0,21%) se inscribieron en el grupo de darolutamida.

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 5 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.

Después del análisis primario de SLM, se les ofreció a los pacientes, a quienes se les administra placebo, un tratamiento abierto con NUBEQA (opción cruzada) una vez que se desenmascaró el ciego. De entre los 554 pacientes aleatorizados en el grupo de placebo, 170 (31%) decidieron la opción cruzada para recibir el tratamiento con NUBEQA. El análisis de SG no se ajustó para efectos de confusión de la opción cruzada.

Al momento del análisis final, el tratamiento con NUBEQA resultó en una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia global en comparación con el placebo (HR=0.685, p=0.003048, la mediana no se alcanzó en ninguno de los dos grupos, véase Tabla 5 y Figura 2).

El tratamiento con NUBEQA también resultó en retrasos estadísticamente significativos en el tiempo transcurrido hasta la progresión del dolor (HR=0.647, p=0.000008 el tiempo transcurrido hasta el inicio de la primera quimioterapia citotóxica (HR=0.579; p=0.000044) y el tiempo transcurrido hasta el primer evento esquelético sintomático (HR=0.484; p=0.005294) en comparación con el placebo (véase Tabla 5).

Todos los análisis se llevaron a cabo en el conjunto de análisis completo.

**Tabla 5. Resultados de eficacia del estudio ARAMIS**

Parámetro de eficacia	Número de acontecimientos (%)		Mediana (IC 95%)		Hazard Ratio <sup>b</sup> (Intervalo de confianza del 95% [IC]) Valor de p (bilateral)
	Darolutamida (n=955)	Placebo (n=554) <sup>a</sup>	Darolutamida (n=955)	Placebo (n=554) <sup>a</sup>	
Supervivencia libre de metástasis <sup>c</sup>	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	148 (15,5%)	106 (19,1%)	NA (56,1; NA)	NA (46,9; NA)	0,685 (0,533; 0,881) 0,003048
Tiempo hasta la progresión	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)



del dolor <sup>c d</sup>					0,000008
Tiempo hasta el inicio de la primera quimioterapia citotóxica	127 (13,3%)	98 (17,7%)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)	0,579 (0,444; 0,755) 0,000044
Tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático	29 (3,0%)	28 (5,1%)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)	0,484 (0,287; 0,815) 0,005294

<sup>a</sup> Incluyendo a 170 pacientes que cruzaron al grupo abierto de darolutamida

<sup>b</sup> El cociente de riesgos < 1 favorece a darolutamida

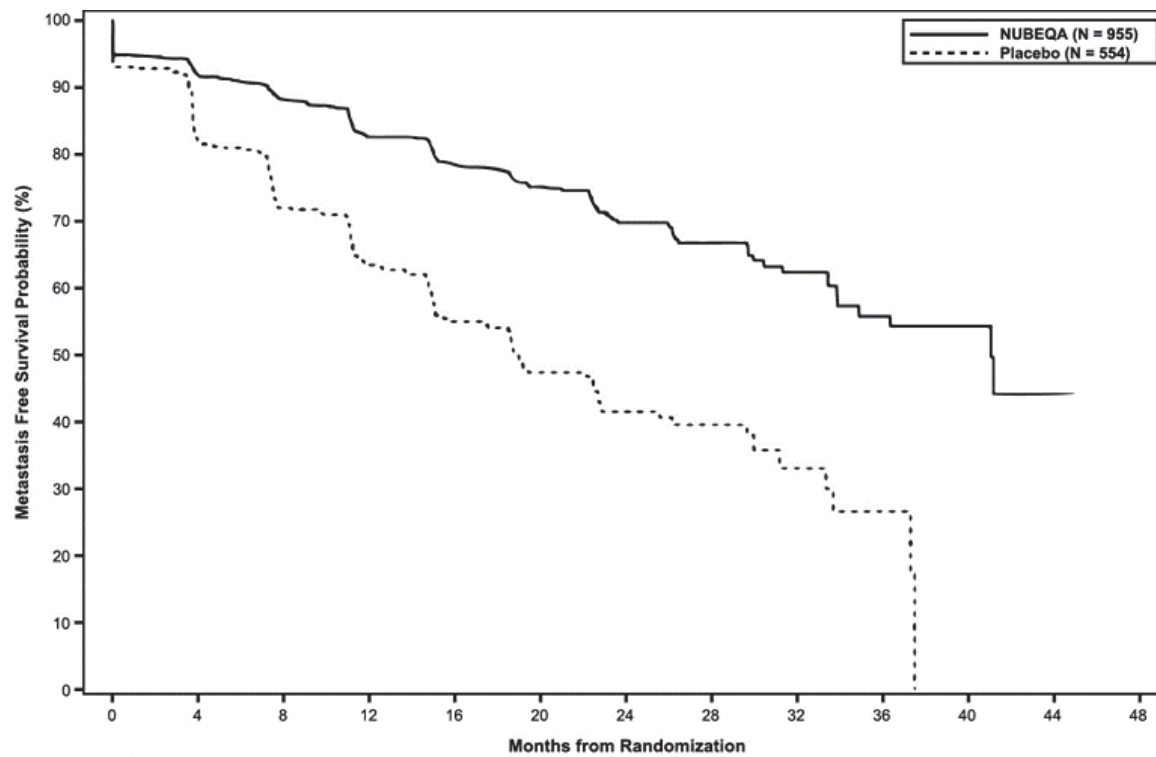
<sup>c</sup> Para la SLM y el tiempo transcurrido hasta la progresión del dolor, el análisis que se llevó a cabo al momento de la finalización primaria se consideró como el análisis final.

<sup>d</sup> Desenlace reportado por el paciente según lo evaluado por el Cuestionario breve del dolor (versión corta)

NA: No alcanzado.

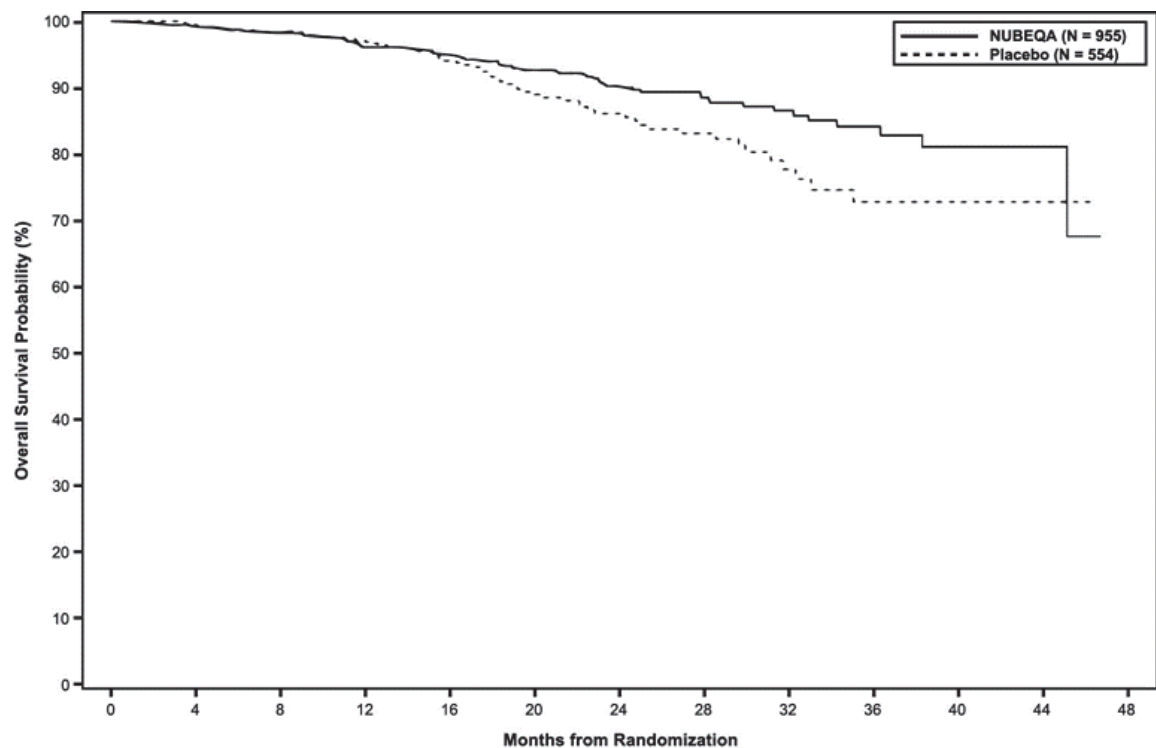
El tratamiento con darolutamida se tradujo en una supervivencia libre de progresión (SLP, mediana de 36,8 frente a 14,8 meses, HR = 0,380, p < 0,000001) y el tiempo hasta la progresión del PSA (mediana 29,5 frente a 7,2 meses, HR = 0,164, p < 0,000001 nominal) más prolongados. Se observó una coherencia 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 (ARAMIS)



	Patients at risk												
	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
NUBEQA	955	817	675	506	377	262	189	116	68	37	18	2	0
Placebo	554	368	275	180	117	75	50	29	12	4	0	0	0

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



	Patients at risk												
	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
NUBEQA	955	932	880	737	586	428	302	218	123	64	35	8	0
Placebo	554	529	467	394	307	214	154	110	56	34	14	2	0

### **Cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPHSm)**

La eficacia y seguridad de NUBEQA en combinación con docetaxel se evaluó en un estudio doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, de fase III (ARASENS) en pacientes con CPHSm. En total, 1306 pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir 600 mg de darolutamida por vía oral dos veces al día (n=651) o un placebo equivalente (n=655), de manera concomitante con 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel, durante 6 ciclos. El tratamiento con Nubeqa o placebo continuó hasta la progresión sintomática de la enfermedad, el cambio de tratamiento antineoplásico, la toxicidad inaceptable, la muerte o el retiro.

La presencia de metástasis se evaluó mediante una revisión radiológica central independiente. Los pacientes con únicamente afectación de los ganglios linfáticos regionales (M0) fueron excluidos del estudio. La aleatorización se estratificó según el grado de la enfermedad (metástasis en los ganglios linfáticos no regionales únicamente (M1a), metástasis óseas con o sin metástasis en los ganglios linfáticos (M1b) o metástasis viscerales con o sin metástasis en los ganglios linfáticos o con o sin metástasis óseas (M1c)) y según el nivel de fosfatasa alcalina (< o ≥ límite superior de la normalidad) en el ingreso al estudio.

Las siguientes características demográficas y de la enfermedad de los pacientes estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 67 años (intervalo de 41-89) y el 0.5% de los pacientes tenían 85 años o más. La distribución racial fue: 52% blancos, 36% asiáticos y 4% negros. La mayoría de los pacientes presentó una puntuación de Gleason de 8 o más en el momento del diagnóstico (78%). Setenta y uno por ciento (71%) de los pacientes presentó una puntuación de 0 en el ECOG PS y 29% de los pacientes presentó una puntuación de 1 en el ECOG PS. El 86.1% de los pacientes presentaban enfermedad *de novo* y el 12.9% enfermedad recurrente. Al momento del ingreso al estudio, el 3% de los pacientes tenía M1a, el 79.5% tenía M1b y el 17.5% tenía M1c; la fosfatasa alcalina fue <LSN en el 44.5% de los pacientes y ≥ LSN en el 55.5% de los pacientes; la mediana del nivel de PSA al inicio del estudio fue de 30.3 µg/L y 24.2 µg/L para el grupo de NUBEQA frente al de placebo, respectivamente. Se permitió el ingreso al estudio a pacientes con antecedentes médicos de convulsiones y 4 pacientes (0.6%) se inscribieron en el grupo de Nubeqa + docetaxel.

El criterio de valoración primario de la eficacia fue la supervivencia global (SG). Los criterios de valoración secundarios fueron el tiempo transcurrido hasta el cáncer de próstata resistente a la castración, el tiempo transcurrido hasta la progresión del dolor, la supervivencia libre de eventos esqueléticos sintomáticos (SL-EES), el tiempo transcurrido hasta el primer evento esquelético sintomático (EES), el tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento antineoplásico posterior, el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento de los síntomas físicos relacionados con la enfermedad y el tiempo transcurrido hasta el inicio del uso de opioides durante ≥7 días consecutivos.

El 87.6% y el 85.5% de los pacientes recibieron 6 ciclos completos de docetaxel y el 1.5% y el 2.0% de los pacientes no recibieron docetaxel en los grupos de darolutamida + docetaxel y placebo + docetaxel, respectivamente.

Se observó una mejoría estadística y clínicamente significativa en la SG con una reducción del 32.5% en el riesgo de muerte (HR=0.675,  $p<0.0001$ ) en el grupo de Nubeqa + docetaxel en comparación con el grupo de placebo + docetaxel (véase la Tabla 6 y la Figura 3). Los resultados de la SG fueron consistentes en todos los subgrupos de pacientes, incluidos los subgrupos de estratificación (extensión de la enfermedad y nivel de fosfatasa alcalina).

Los siguientes criterios de valoración secundarios de eficacia mostraron una ventaja estadísticamente significativa a favor de Nubeqa: prolongación del tiempo transcurrido hasta el cáncer de próstata resistente a la castración (HR=0.357,  $p<0.0001$ ) y del tiempo transcurrido hasta el primer evento esquelético sintomático (HR=0.712,  $p=0.0081$ ), retraso del tiempo transcurrido hasta el inicio de la quimioterapia antineoplásica posterior (HR=0.388,  $p<0.0001$ ), y un tiempo de supervivencia libre de eventos esqueléticos sintomáticos significativamente más prolongado (HR=0.609,  $p<0.0001$ , véase la Tabla 6, y la Figura 4).

La progresión del dolor se evaluó mediante el Desenlace reportado por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés) del Cuestionario breve del dolor (versión corta) (BPI-SF), definido como un empeoramiento de al menos 2 puntos desde el inicio del estudio y el inicio del uso de opioides de acción corta o larga para el dolor durante  $\geq 7$  días consecutivos. Se observó un retraso estadísticamente significativo en el tiempo transcurrido hasta la progresión del dolor (HR=0.792,  $p=0.0058$ ) para los pacientes tratados en el grupo de Nubeqa + docetaxel en comparación con el grupo de placebo + docetaxel.

**Tabla 6. Resultados de eficacia del estudio ARASENS**

Parámetro de eficacia	Número (%) de pacientes con eventos		Mediana en meses (IC del 95%)		Coeficiente de riesgos <sup>b</sup> (Intervalo de confianza [IC] del 95%) Valor p (unilateral) <sup>c</sup>
	Nubeqa + docetaxel (N=651)	Placebo + docetaxel (N=654) <sup>a</sup>	Nubeqa + docetaxel (N=651)	Placebo + docetaxel (N=654) <sup>a</sup>	
Supervivencia global	229 (35.2%)	304 (46.5%)	NR (NR, NR)	48.9 (44.4, NR)	0.675 (0.568, 0.801) <0.0001
Tiempo transcurrido hasta el	225 (34.6%)	391 (59.8%)	NR (NR, NR)	19.1 (16.5, 21.8)	0.357 (0.302, 0.421) <0.0001

CPRC					
Tiempo transcurrido hasta la progresión del dolor <sup>d</sup>	222 (34.1%)	248 (37.9%)	NR (30.5, NR)	27.5 (22.0, 36.1)	0.792 (0.660, 0.950) 0.0058
Supervivencia libre 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
Tiempo transcurrido hasta el primer evento esquelético sintomático (EES)	95 (14.6%)	108 (16.5%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0.712 (0.539, 0.940) 0.0081
Tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento antineoplásico posterior	219 (33.6%)	395 (60.4%)	NR (NR, NR)	25.3 (23.1, 28.8)	0.388 (0.328, 0.458) <0.0001

<sup>a</sup> Un paciente en el grupo placebo fue excluido de todos los análisis.

<sup>b</sup> Coeficiente de riesgos < 1 favorece a NUBEQA

<sup>c</sup> Con base en la prueba de rangos logarítmicos estratificada

<sup>d</sup> Evaluado mediante BPI-SF e inicio del uso de opioides de acción corta o larga para el dolor durante ≥7 días consecutivos

CPRFC cáncer de próstata resistente a la castración

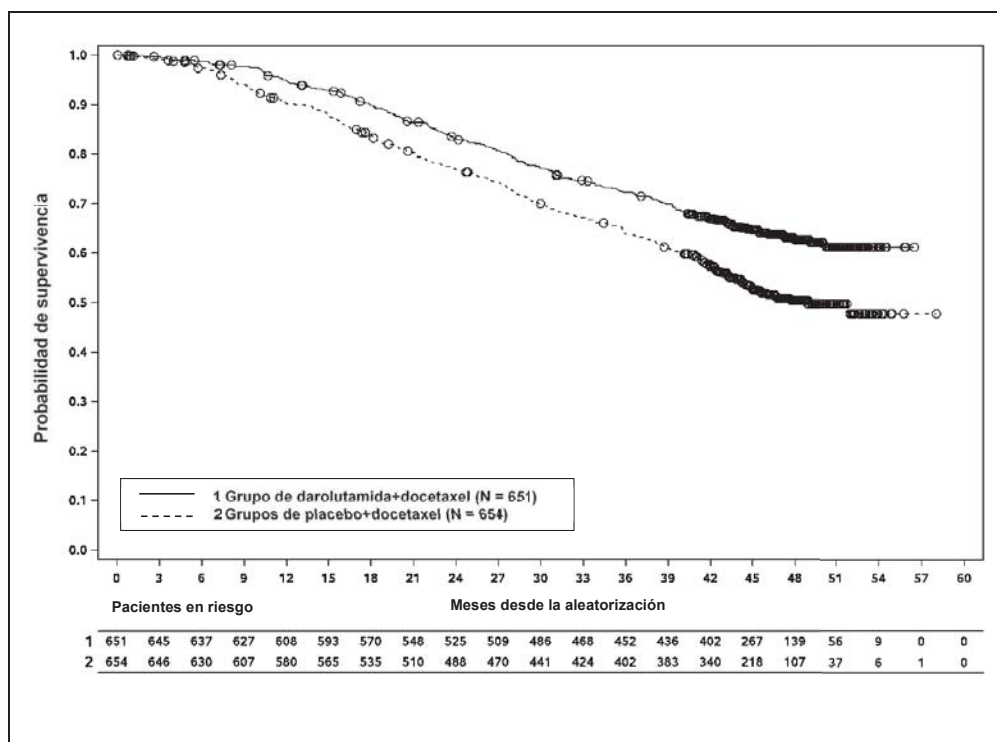
NR no alcanzado

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se mantuvo durante el tratamiento para los pacientes de ambos grupos, según la Evaluación funcional del tratamiento del cáncer/Cuestionario de 17 ítems del índice de síntomas del cáncer de próstata de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN-FACT FPSI-17).

El tratamiento con Nubeqa + docetaxel dio como resultado retrasos clínicamente significativos en el tiempo de inicio del uso de opioides durante  $\geq 7$  días consecutivos (HR=0.688, IC del 95%, 0.523 a 0.906).

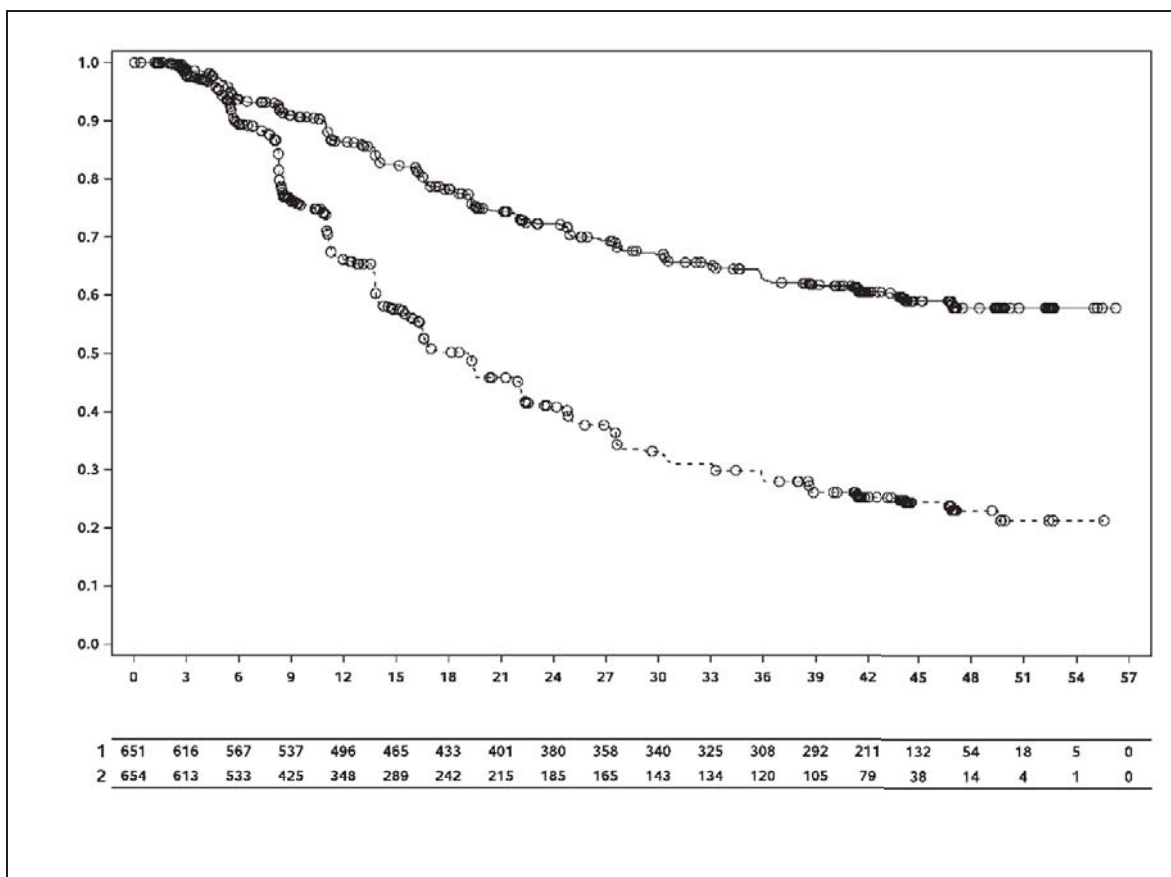
Se observó un tiempo transcurrido hasta la progresión del PSA en los pacientes del grupo de Nubeqa + docetaxel en comparación con el grupo de placebo + docetaxel (mediana no alcanzada frente a 22.4 meses, HR=0.255).

**Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global; población con CPHSm (ARASENS)<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> La tasa de SG a los 36 meses fue del 72.3% (IC del 95%, 68.8 a 75.8) en el grupo de Nubeqa + docetaxel frente al 63.8% (IC del 95%, 60.1 a 67.6) en el grupo de placebo + docetaxel. La tasa de SG a los 48 meses fue del 62.7% (IC del 95%, 58.7 a 66.7) en el grupo de Nubeqa + docetaxel frente al 50.4% (IC del 95%, 46.3 a 54.6) en el grupo de placebo + docetaxel.

**Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta el CPRC; población con CPHSm (ARASENS)**



## 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 AUC<sub>0-12</sub> en estado estacionario. Después de la administración oral con alimentos, se alcanza el estado estacionario al cabo de 2-5 días de la dosificación repetida dos veces al día.

La biodisponibilidad absoluta en comparación con la inyección intravenosa es de aproximadamente el 30% tras la administración oral de un comprimido de NUBEQA con 300 mg de darolutamida en

ayunas. La biodisponibilidad de darolutamida aumentó de 2,0 a 2,5 veces cuando se administró con alimentos. Se observó un aumento similar de la exposición para el metabolito principal, la keto-darolutamida.

### **Distribución**

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

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

El paso de darolutamida a través de la barrera hematoencefálica no se ha estudiado clínicamente. Sin embargo, las exposiciones cerebrales a darolutamida en términos del AUC<sub>0-24</sub> 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 <sup>14</sup>C-darolutamida como solución oral, keto-darolutamida fue el único metabolito principal, con una exposición plasmática total aproximadamente dos veces mayor que la de darolutamida. Darolutamida y keto-darolutamida representaron conjuntamente el 87,4% de la radiactividad del <sup>14</sup>C en el plasma, lo que indica que todos los demás metabolitos son de menor importancia.

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

### **Eliminación**

La semivida efectiva de darolutamida y keto-darolutamida en el plasma de los pacientes es de aproximadamente 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<sub>máx</sub> de darolutamida fueron 2,5 y 1,6 veces más altas en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] de 15 a 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en comparación con los voluntarios sanos.

Un análisis farmacocinético poblacional indicó una exposición 1,1, 1,3 y aproximadamente 1,5 veces mayor (AUC) a darolutamida en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave (TFGe de 15 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en comparación con pacientes con una función renal normal.

No se ha estudiado la farmacocinética de darolutamida en pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis (TFGe < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### *Insuficiencia hepática*

En un estudio clínico de farmacocinética, la C<sub>máx</sub> 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, asiático, 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° 59.378

Versión: CCDS 03 + 04 + 05

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-08777652- BAYER - prospectos - Certificado N59.378.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.10.11 07:25:21 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.10.11 07:25:21 -03:00

**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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-08777652- BAYER - Rotulo primario - Certificado N59.378

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.10.11 07:25:38 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.10.11 07:25:39 -03:00

## 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 Luíz Role - Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.378

Lote:

Vencimiento:

\* igual texto llevan las presentaciones de 112 comprimidos recubiertos con película.



CASARO Veronica Alicia  
CUIL 27226564611



FABRIZIO Silvia Marta  
CUIL 23185977854



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-08777652- BAYER - Rotulo secundario - Certificado N59.378

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.10.11 07:25:54 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.10.11 07:25:54 -03:00