ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

NUBEQA 300 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de darolutamida.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 186 mg de lactose mono-hidratada (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos ovais brancos a esbranquiçados com um comprimento de 16 mm e uma largura de 8 mm, marcados com "300" num dos lados e "BAYER" no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

NUBEQA está indicado para o tratamento de homens adultos com
- cancro da próstata resistente à castração não-metastático (CPRCnm) com alto risco de desenvolverem doença metastática (ver secção 5.1).
- cancro da próstata metastático hormonossensível (CPmHS) em associação com terapêutica de privação androgénica (ver secção 5.1).
- cancro da próstata metastático hormonossensível (CPmHS) em associação com docetaxel e terapêutica de privação androgénica (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico especialista com experiência no tratamento do cancro da próstata.

Posologia

A dose recomendada é de 600 mg de darolutamida (dois comprimidos de 300 mg) duas vezes por dia, equivalente a uma dose diária total de 1200 mg (ver secção 5.2).

O tratamento com darolutamida deve ser continuado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A castração médica com um agonista ou antagonista (análogo da GnRH) da hormona de libertação da hormona luteinizante (LHRH) deve ser continuada durante o tratamento de doentes que não foram submetidos a castração cirúrgica.

Cancro da próstata metastático hormonossensível (CPmHS) – tratamento com darolutamida em associação com docetaxel
Os doentes com CPmHS devem iniciar a darolutamida em associação com docetaxel (ver secção 5.1). O primeiro dos 6 ciclos de docetaxel deve ser administrado nas 6 semanas a seguir ao início do tratamento com darolutamida. A recomendação na informação do medicamento de docetaxel deve ser seguida. O tratamento com darolutamida deve ser continuado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, mesmo se um ciclo de docetaxel for atrasado, interrompido ou descontinuado.

Dose esquecida
Se um doente se esquecer de tomar uma dose, a dose deve ser tomada assim que o doente se lembrar, antes da próxima dose programada. O doente não deve tomar duas doses ao mesmo tempo para compensar uma dose esquecida.

Modificação da dose
Se um doente desenvolver toxicidade de Grau ≥ 3 ou uma reação adversa intolerável relacionada com a darolutamida (ver secções 4.4 e 4.8), a dosagem deve ser suspendida ou reduzida para 300 mg duas vezes por dia até os sintomas melhorarem. O tratamento pode ser retomado depois com uma dose de 600 mg duas vezes por dia.

Não se recomenda reduzir a dose abaixo dos 300 mg duas vezes por dia, porque a eficácia não foi estabelecida.

Populações especiais

Idosos
Não é necessário um ajuste da dose nos doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal
Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Nos doentes com compromisso renal grave (TFGe 15-29 ml/min/1,73 m^2) que não estejam a fazer hemodiálise, a dose inicial recomendada é de 300 mg duas vezes por dia (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático
Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro.
Os dados disponíveis sobre a farmacocinética da darolutamida no compromisso hepático moderado são limitados. A darolutamida não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave.
Nos doentes com compromisso hepático moderado e grave (classes Child-Pugh B e C), a dose inicial recomendada é de 300 mg duas vezes por dia (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica
Não existe uma utilização relevante da darolutamida na população pediátrica.

Modo de administração

NUBEQA destina-se a ser utilizado por via oral.

Os comprimidos devem ser tomados inteiros com alimentos (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
Mulheres que estejam grávidas ou possam engravidar (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Compromisso renal

Os dados disponíveis em doentes com compromisso renal grave são limitados.
Como a exposição pode ser aumentada, esses doentes devem ser monitorizados de perto quanto a reações adversas (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso hepático

Os dados disponíveis relativos a doentes com compromisso hepático moderado são limitados e a darolutamida não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave.
Como a exposição pode ser aumentada, esses doentes devem ser monitorizados de perto quanto a reações adversas (ver secções 4.2 e 5.2).

Doença cardiovascular recente

Doentes com doença cardiovascular clinicamente significativa nos últimos 6 meses, incluindo AVC, enfarte do miocárdio, angina de peito grave/instável, enxerto de *bypass* da artéria coronária/periférica e insuficiência cardíaca congestiva sintomática, foram excluídos dos estudos clínicos. Assim, a segurança da darolutamida nestes doentes não foi estabelecida.
Se NUBEQA for prescrito, doentes com doenças cardiovasculares clinicamente significativas devem ser tratados para essas condições de acordo com as diretrizes de tratamento estabelecidas.

Hepatotoxicidade

No caso de alterações dos testes da função hepática sugestivas de lesão hepática idiossincrática induzida pelo fármaco, descontinuar permanentemente o tratamento com darolutamida (ver secção 4.8).

Uso concomitante com outros medicamentos

A utilização de indutores fortes do CYP3A4 e da gp-P durante o tratamento com darolutamida pode diminuir a concentração plasmática da darolutamida e não é recomendada, a menos que não haja alternativa terapêutica. Deve considerar-se a escolha de um medicamento concomitante alternativo com menor potencial para induzir o CYP3A4 ou a gp-P (ver secção 4.5).

Os doentes devem ser monitorizados quanto a reações adversas dos substratos BCRP, OATP1B1 e OATP1B3, pois a coadministração com a darolutamida pode aumentar as concentrações plasmáticas destes substratos.
A coadministração com rosuvastatina deve ser evitada a menos que não haja alternativa terapêutica (ver secção 4.5).

A terapêutica de privação androgénica pode prolongar o intervalo QT

Em doentes com antecedentes de fatores de risco para prolongamento do QT e em doentes que tomam medicamentos concomitantes que possam prolongar o intervalo QT (ver secção 4.5), os médicos devem avaliar a relação risco/benefício, incluindo o potencial para *Torsade de pointes* antes de iniciar NUBEQA.

Informações sobre os excipientes

NUBEQA contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos na darolutamida

Indutores do CYP3A4 e da gp-P
A darolutamida é um substrato do CYP3A4 e da glicoproteína-P (gp-P).
A utilização de indutores fortes e moderados do CYP3A4 e indutores da gp-P (por exemplo, carbamazepina, fenobarbital, hipericão, fenitoína e rifampicina) durante o tratamento com darolutamida não é recomendada, a menos que não haja alternativa terapêutica. Deve considerar-se a escolha de um medicamento concomitante alternativo com pouco ou nenhum potencial para induzir o CYP3A4 ou a gp-P.
A administração repetida de rifampicina (600 mg), um forte indutor do CYP3A4 e da gp-P, com uma dose única de darolutamida (600 mg) tomada com alimentos, resultou numa diminuição de 72% na exposição média (AUC_{0-72}) e numa diminuição de 52% na $C_{máx}$ da darolutamida.

Inibidores do CYP3A4, gp-P e BCRP
A darolutamida é um substrato do CYP3A4, gp-P e proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP).
Não é esperada uma interação medicamentosa clinicamente relevante no caso da administração de inibidores do CYP3A4, da gp-P ou da BCRP. A darolutamida pode ser administrada concomitantemente com inibidores do CYP3A4, da gp-P ou da BCRP.
A utilização concomitante de darolutamida com um inibidor forte do CYP3A4 e da gp-P combinado, aumenta a exposição à darolutamida, o que pode aumentar o risco de reações adversas à darolutamida. Recomenda-se monitorizar os doentes mais frequentemente para as reações adversas à darolutamida e modificar a dose de darolutamida conforme necessário.
A administração de itraconazol (200 mg duas vezes por dia no dia 1 e uma vez por dia nos 7 dias seguintes), um forte inibidor do CYP3A4, gp-P e BCRP, com uma dose única de darolutamida (600 mg no dia 5 tomados com alimentos) resultou num aumento de 1,7 vezes na exposição média (AUC_{0-72}) e num aumento de 1,4 vezes na $C_{máx}$ da darolutamida.

Inibidores da UGT1A9
A darolutamida é um substrato da UGT1A9.
Não é esperada nenhuma interação medicamentosa clinicamente relevante em caso de administração de um inibidor da UGT1A9. A darolutamida pode ser administrada concomitantemente com inibidores da UGT1A9.
Uma análise farmacocinética da população mostrou que a coadministração de inibidores da UGT1A9 com darolutamida resultou num aumento de 1,2 vezes na exposição (AUC_{0-72}) da darolutamida.

Docetaxel
A administração de darolutamida em associação com docetaxel não resultou em alterações clinicamente relevantes na farmacocinética da darolutamida em doentes com CPmHS (ver secção 5.1).

Efeitos da darolutamida noutros medicamentos

Substratos da BCRP, OATP1B1 e OATP1B3
A darolutamida é um inibidor da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP) e dos polipéptidos transportadores de aniões orgânicos (OATP) 1B1 e 1B3.
A coadministração de rosuvastatina deve ser evitada a menos que não haja alternativa terapêutica. Deve considerar-se a escolha de um medicamento concomitante alternativo com menor potencial para inibir a BCRP, a OATP1B1 e a OATP1B3.
A administração de darolutamida (600 mg duas vezes por dia durante 5 dias) antes da coadministração de uma dose única de rosuvastatina (5 mg) com alimentos resultou num aumento de aproximadamente 5 vezes na exposição média (AUC) e na $C_{máx}$ da rosuvastatina.
A coadministração de darolutamida com outros substratos da BCRP deve ser evitada quando possível. A coadministração de darolutamida pode aumentar as concentrações plasmáticas de outros substratos concomitantes da BCRP, OATP1B1 e OATP1B3 (por exemplo, metotrexato, sulfassalazina, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina). Consequentemente, recomenda-se a monitorização dos

doentes quanto a reações adversas aos substratos da BCRP, OATP1B1 e OATP1B3. Além disso, a correspondente recomendação na informação do medicamento destes substratos deve ser seguida quando estes são coadministrados com darolutamida.

Substratos da gp-P
Não é esperada uma interação medicamentosa clinicamente relevante no caso da administração de substratos da gp-P. A darolutamida pode ser administrada concomitantemente com substratos da gp-P (por exemplo, digoxina, verapamil ou nifedipina). A coadministração de darolutamida com o substrato sensível da gp-P, chamado dabigatrano etexilato, não revelou qualquer aumento na exposição (AUC e $C_{máx}$) do dabigatrano.

Substratos do CYP3A4
A darolutamida é um indutor ligeiro do CYP3A4.
Não é esperada uma interação medicamentosa clinicamente relevante no caso da administração de substratos do CYP. A darolutamida pode ser administrada concomitantemente com substratos do CYP (por exemplo, varfarina, L-tiroxina, omeprazol).
A administração de darolutamida (600 mg duas vezes por dia durante 9 dias) antes da coadministração de uma dose única do substrato sensível da CYP3A4, chamado midazolam (1 mg), com alimentos diminuiu a exposição média (AUC) e a $C_{máx}$ do midazolam em 29% e 32%, respetivamente.
A darolutamida não inibiu o metabolismo de substratos selecionados do CYP *in vitro* em concentrações clinicamente relevantes.

Docetaxel
A administração de darolutamida em associação com docetaxel não resultou em alterações clinicamente relevantes na farmacocinética do docetaxel em doentes com CPmHS (ver secção 5.1).

Medicamentos que prolongam o intervalo QT

Como a terapêutica de privação androgénica pode prolongar o intervalo QT, a coadministração com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT ou medicamentos capazes de induzir *Torsade de pointes* deve ser cuidadosamente avaliada. Incluem-se aqui medicamentos antiarrítmicos da classe IA (por exemplo, quinidina, disopiramida) ou da classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina e antipsicóticos (por exemplo, haloperidol).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Este medicamento não é indicado em mulheres com potencial para engravidar. Não é para ser utilizado em mulheres que estejam ou possam estar grávidas ou a amamentar (ver secções 4.1 e 4.3).

Mulheres com potencial para engravidar / contraceção nos homens e nas mulheres

Desconhece-se se a darolutamida ou os seus metabolitos estão presentes no sémen. Se o doente tiver atividade sexual com uma mulher com potencial para engravidar, deve utilizar um método contracetivo altamente eficaz (< 1% de taxa de insucesso por ano) durante e até 1 semana após o tratamento com NUBEQA, para evitar uma gravidez.

Gravidez

Com base no seu mecanismo de ação, a darolutamida pode causar danos fetais. Não foram realizados estudos não-clínicos sobre a toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).
Desconhece-se se a darolutamida ou os seus metabolitos estão presentes no sémen. Se o doente tiver atividade sexual com uma mulher grávida, deve usar preservativo durante e até 1 semana após o tratamento com NUBEQA. A exposição do feto a um inibidor de recetores de androgénios através da transferência seminal para a mulher grávida tem de ser evitada, visto que pode afetar o desenvolvimento do feto.

Amamentação

Desconhece-se se a darolutamida ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não foram realizados estudos em animais para avaliar a excreção da darolutamida ou dos seus metabolitos no leite (ver secção 5.3). Não se pode excluir um risco para a criança que esteja a ser amamentada.

Fertilidade

Não existem dados de estudos com seres humanos sobre o efeito da darolutamida na fertilidade. Com base em estudos com animais, NUBEQA pode comprometer a fertilidade em homens com potencial reprodutivo (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de NUBEQA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas observadas com mais frequência em doentes com
- CPRCnm ou CPmHS a receber darolutamida são estados de fadiga/astenia (13,7%)
- CPmHS a receber darolutamida em associação com docetaxel são erupção cutânea (16,6%) e hipertensão (13,8%).

Para informação adicional de segurança quando a darolutamida é administrada em associação, consultar a informação do medicamento dos medicamentos individuais.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas em doentes com CPRCnm ou CPmHS tratados com darolutamida estão listadas na Tabela 1. As reações adversas observadas em doentes com CPmHS tratados com darolutamida em associação com docetaxel estão listadas na Tabela 2.
As reações adversas estão classificadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos. Estão agrupadas de acordo com as respetivas frequências. As categorias de frequência estão definidas pela seguinte convenção: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raros (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); muito raros (< 1/10 000); desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).
As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente da gravidade dentro de cada categoria de frequência.

Tabela 1: Reações adversas notificadas em doentes com CPRCnm e CPmHS tratados com darolutamida nos estudos ARAMIS e ARANOTE[a]

Classe de sistemas de órgãos (MedDRA)	Muito frequentes	Frequentes
Cardiopatias		Doença cardíaca isquémica[b] Insuficiência cardíaca[c]
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea[d]
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dores nas extremidades Fraturas
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga/astenia[e]	
Exames complementares de diagnóstico[f]	Número de neutrófilos diminuído Bilirrubina sérica aumentada ALT aumentada AST aumentada	

[a] A mediana da duração da exposição nos estudos ARAMIS e ARANOTE foi de 18,2 meses (intervalo: 0,0 a 44,3 meses) em doentes tratados com darolutamida e de 11,6 meses (intervalo: 0,0 a 40,5 meses) em doentes tratados com placebo.

[b] Inclui aterosclerose das artérias coronárias, doença arterial coronária, oclusão das artérias coronárias, estenose das artérias coronárias, síndrome coronária aguda, enfarte agudo do miocárdio, angina de peito, angina instável, enfarte do miocárdio, isquemia miocárdica.

[c] Inclui insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca aguda, insuficiência cardíaca crónica, insuficiência cardíaca congestiva, choque cardiogénico, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

[d] Inclui erupção cutânea, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea pustulosa, eritema, dermatite.

[e] Inclui fadiga e astenia, letargia e indisposição.

[f] *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (Critérios Terminológicos Comuns para Acontecimentos Adversos), versão 5.0. A incidência baseia-se nos valores notificados como anomalias laboratoriais.

Tabela 2: Reações adversas notificadas em doentes com CPmHS tratados com darolutamida em associação com docetaxel no estudo ARASENS[a, b]

Classe de sistemas de órgãos (MedDRA)	Muito frequentes	Frequentes
Vasculopatias	Hipertensão[c]	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea[d, e]	
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Fraturas
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Ginecomastia
Exames complementares de diagnóstico[f]	Número de neutrófilos diminuído Bilirrubina sérica aumentada ALT aumentada AST aumentada	

[a] A mediana da duração da exposição foi de 41,0 meses (intervalo: 0,1 a 56,5 meses) em doentes tratados com darolutamida+docetaxel e de 16,7 meses (intervalo: 0,3 a 55,8 meses) em doentes tratados com placebo+docetaxel.

[b] A incidência das reações adversas poderá não ser atribuível à darolutamida isolada mas poderá conter contribuições de outros medicamentos utilizados em associação.

[c] Inclui hipertensão, tensão arterial aumentada, emergência hipertensiva.

[d] Inclui erupção cutânea, erupção medicamentosa, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea folicular, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea pustulosa, erupção cutânea vesicular, eritema, dermatite.

[e] A incidência foi mais elevada durante os primeiros 6 meses de tratamento.

[f] *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (Critérios Terminológicos Comuns para Acontecimentos Adversos), versão 4.03. A incidência baseia-se nos valores notificados como anomalias laboratoriais.

Descrição das reações adversas selecionadas

Testes da função hepática
Foram notificados casos de lesão hepática idiossincrática induzida pelo fármaco com aumentos de grau 3 e 4 da alanina aminotransferase (ALT) e/ou da aspartato aminotransferase (AST) para ≥ 5 e ≥ 20 x o limite superior da normalidade (LSN) com o tratamento com darolutamida, incluindo aumento de transaminases juntamente com um aumento simultâneo da bilirrubina total para ≥2 x LSN. O tempo até ao aparecimento variou de 1 mês a 12 meses após o início da darolutamida. Em muitos casos as elevações da ALT e da AST foram reversíveis com a descontinuação da darolutamida. Para recomendações específicas, ver secção 4.4.

Cancro da próstata resistente à castração não-metastático (CPRCnm) e cancro da próstata metastático hormonossensível (CPmHS) – tratamento com darolutamida
Fadiga
Foram notificadas as condições fadiga/astenia em 13,7% dos doentes tratados com darolutamida e em 11,7% dos doentes tratados com placebo. Foram notificados acontecimentos com pior grau de 3 em 0,4% dos doentes tratados com darolutamida e em 0,9% dos doentes tratados com placebo. Ocorreu fadiga (não incluindo astenia, letargia ou indisposição) na maioria dos doentes (10,0% dos doentes tratados com darolutamida e 8,5% dos doentes tratados com placebo).

Fraturas
Ocorreram fraturas em 4,1% dos doentes tratados com darolutamida e em 3,2% dos doentes tratados com placebo.

Doença cardíaca isquémica e insuficiência cardíaca
Ocorreu doença cardíaca isquémica em 3,4% dos doentes tratados com darolutamida e em 2,2% dos doentes tratados com placebo. Ocorreram acontecimentos de grau 5 em 0,4% dos doentes tratados com darolutamida e em 0,4% dos doentes tratados com placebo. Ocorreu insuficiência cardíaca em 1,6% dos doentes tratados com darolutamida e em 0,9% dos doentes tratados com placebo.

Contagem de neutrófilos diminuída
Foi notificada diminuição da contagem de neutrófilos como uma anomalia de análises laboratoriais em 17,3% dos doentes tratados com darolutamida e em 7,4% dos doentes tratados com placebo. O tempo mediano até ao nadir foi de 225 dias. As anomalias de análises laboratoriais manifestaram-se predominantemente como intensidade de grau 1 ou 2. Foi notificada diminuição da contagem de neutrófilos de grau 3 e 4 em 2,6% e 0,3% dos doentes, respetivamente. Apenas um doente descontinuou permanentemente a darolutamida devido a neutropenia. A neutropenia foi ou transitória ou reversível (83% dos doentes) e não esteve associada a quaisquer sinais ou sintomas clinicamente relevantes.

Bilirrubina sérica aumentada
A bilirrubina aumentada foi notificada como uma anomalia de análises laboratoriais em 16,1% dos doentes tratados com darolutamida e em 6,1% dos doentes tratados com placebo. Os episódios foram predominantemente de intensidade de grau 1 ou 2, não associados a quaisquer sinais ou sintomas clinicamente relevantes, e reversíveis após a descontinuação da darolutamida. Foi notificada bilirrubina aumentada de grau 3 e 4 em 0,2% dos doentes tratados com darolutamida e em 0% dos doentes tratados com placebo. No braço com darolutamida, o tempo médio até ao primeiro aparecimento da bilirrubina aumentada foram 187 dias, e a duração média do primeiro episódio foram 172 dias. Um doente foi descontinuado do tratamento devido ao aumento da bilirrubina.

ALT e AST aumentadas
A ALT aumentada foi notificada como uma anomalia de análises laboratoriais em 13,3% dos doentes tratados com darolutamida e em 9,7% dos doentes tratados com placebo. A AST aumentada foi notificada como uma anomalia de análises laboratoriais em 22,0% dos doentes tratados com darolutamida e em 13,4% dos doentes tratados com placebo. Os episódios foram predominantemente de intensidade de grau 1 ou 2, não associados a quaisquer sinais ou sintomas clinicamente relevantes, e reversíveis após a descontinuação da darolutamida. Foi notificada ALT aumentada de grau 3 e 4 em 0,9% dos doentes tratados com darolutamida e em 0,3% dos doentes tratados com placebo. Foi notificada AST aumentada de grau 3 e 4 em 1,2% dos doentes tratados com darolutamida e em 0,3% dos doentes tratados com placebo. No braço com darolutamida, o tempo médio até ao primeiro aparecimento da ALT aumentada foram 253 dias e para a AST aumentada foram 257 dias. A duração média do primeiro episódio foram 122 dias para a ALT aumentada e 121 dias para a AST aumentada. Dois e 3 doentes foram descontinuados do tratamento devido ao aumento da ALT e AST, respetivamente.

Cancro da próstata metastático hormonossensível (CPmHS) – tratamento com darolutamida em associação com docetaxel
Hipertensão
No estudo ARASENS foi notificada hipertensão em 13,8% dos doentes tratados com darolutamida+docetaxel e em 9,4% dos doentes tratados com placebo+docetaxel.
Foi notificada hipertensão de grau 3 em 6,4% dos doentes tratados com darolutamida+docetaxel comparativamente com 3,5% dos doentes tratados com placebo+docetaxel. Um doente teve hipertensão de grau 4 em cada braço de tratamento.
Foi notificado um caso como sendo de hipertensão de grau 5 com arteriosclerose de grau 5 no braço de darolutamida+docetaxel. Este doente tinha um longo historial de hipertensão e tabagismo e o caso ocorreu mais de 3 anos após o início do tratamento com darolutamida. Foram notificados acontecimentos de hipertensão com mais frequência em doentes sem antecedentes clínicos de hipertensão em ambos os braços de tratamento.

Fraturas
Ocorreram fraturas em 7,5% dos doentes tratados com darolutamida+docetaxel e em 5,1% dos doentes tratados com placebo+docetaxel.

Diminuição da contagem de neutrófilos
Foi notificada diminuição da contagem de neutrófilos como uma anomalia laboratorial em 50,6% dos doentes tratados com darolutamida+docetaxel e em 45,5% dos doentes tratados com placebo+docetaxel. Foi notificada a diminuição da contagem de neutrófilos de grau 3 e 4 em 34,4% dos doentes tratados com darolutamida+docetaxel e em 31,4% dos doentes tratados com placebo+docetaxel. Em ambos os braços de tratamento, as incidências de diminuição da contagem de neutrófilos e neutropenia foram superiores durante os primeiros meses de tratamento, após o qual a incidência e a gravidade dos acontecimentos diminuiu.

Bilirrubina sérica aumentada
Foi notificada bilirrubina aumentada como uma anomalia laboratorial em 19,6% dos doentes tratados com darolutamida+docetaxel e em 10% dos doentes tratados com placebo+docetaxel. Os acontecimentos foram predominantemente de intensidade de grau 1 ou 2. Foi notificada bilirrubina aumentada de grau 3 e 4 em 0,5% dos doentes tratados com darolutamida+docetaxel e em 0,3% dos doentes tratados com placebo+docetaxel.

ALT e AST aumentadas
Foi notificado um aumento da alanina aminotransferase (ALT) como anomalia laboratorial em 42,3% dos doentes tratados com darolutamida+docetaxel e em 38% dos doentes tratados com placebo+docetaxel. Foi notificado um aumento da aspartato aminotransferase (AST) como anomalia laboratorial em 43,9% dos doentes tratados com darolutamida+docetaxel e em 39,3% dos doentes tratados com placebo+docetaxel. As elevações de ALT e AST foram predominantemente de intensidade de grau 1. O aumento de ALT de grau 3 e 4 foi notificado em 3,7% em doentes tratados com darolutamida+docetaxel e em 3,0% em doentes tratados com placebo+docetaxel. Foram notificados aumentos da AST de grau 3 e grau 4 em 3,6% dos doentes tratados com darolutamida+docetaxel e em 2,3% dos doentes tratados com placebo+docetaxel.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

A dose mais alta de darolutamida clinicamente estudada foi de 900 mg duas vezes por dia, equivalente a uma dose diária total de 1800 mg. Não foram observadas toxicidades limitadoras da dose com esta dose.
Considerando a absorção saturável (ver secção 5.2) e a ausência de evidências de toxicidade aguda, não se prevê que a ingestão de uma dose mais alta do que a dose recomendada de darolutamida resulte em toxicidade.
Na eventualidade de ingestão de uma dose mais alta do que a dose recomendada, o tratamento com darolutamida pode ser continuado com a próxima dose programada.
Não existe um antídoto específico para a darolutamida e os sintomas de sobredosagem não estão estabelecidos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Terapêutica endócrina, antiandrogénios; Código ATC: L02BB06

Mecanismo de ação

A darolutamida é um inibidor dos recetores de androgénios (RA) com uma estrutura flexível de pirazol polar-substituído que se liga com alta afinidade diretamente ao domínio da ligação recetor/ligando.
A darolutamida inibe de forma competitiva a ligação dos androgénios, a translocação nuclear dos RA e a transcrição mediada por RA. Um metabolito principal, a cetodarolutamida, exibiu atividade *in vitro* semelhante à darolutamida. O tratamento com darolutamida diminui a proliferação de células tumorais da próstata, levando a uma potente atividade antitumoral.

Efeitos farmacodinâmicos

Nenhum prolongamento do intervalo QTcF médio (ou seja, superior a 10 ms) foi observado após a administração oral de 600 mg de darolutamida duas vezes por dia, em comparação com o placebo.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança foram estabelecidas em 3 estudos de Fase III multicêntricos, aleatorizados e controlados por placebo em doentes com CPRCnm (ARAMIS) e CPmHS (ARANOTE e ARASENS). Todos os doentes receberam concomitantemente um agonista ou antagonista da hormona de libertação da hormona luteinizante (LHRH) ou foram submetidos a orquiectomia bilateral.

Cancro da próstata resistente à castração não-metastático (CPRCnm) – tratamento com darolutamida
A eficácia e a segurança da darolutamida foram avaliadas num estudo de fase III multicêntrico, aleatorizado, realizado em dupla ocultação e controlado por placebo (ARAMIS) com doentes com cancro da próstata resistente à castração não-metastático (conforme avaliado por imagiologia convencional TAC, exame ósseo, IRM) e um tempo de duplicação do antigénio específico da próstata (PSADT) ≤ 10 meses.
Os doentes eram incluídos no ensaio se tivessem aumentos em 3 níveis de antígeno específico da próstata (PSA) após o nadir, medidos com, pelo menos, 1 semana de intervalo, durante a terapêutica de privação androgénica, um valor do PSA ≥ 2 ng/ml no rastreio e um nível de castração da testosterona sérica < 1,7 nmol/L.
Os doentes com historial médico de convulsões foram admitidos no estudo. No braço da darolutamida, foram inscritos 12 doentes (0,21%) com historial de convulsões.
Os doentes com hipertensão não controlada ou AVC recente (nos últimos 6 meses), enfarte do miocárdio, angina de peito grave/instável, enxerto de *bypass* da artéria coronária/periférica ou insuficiência cardíaca congestiva de Classe III ou IV da New York Heart Association (NYHA) foram excluídos do estudo.
Os doentes previamente submetidos a tratamento com inibidores dos RA de segunda geração, tais como a enzalutamida, a apalutamida e a darolutamida, ou com inibidores da enzima CYP17, tais como o acetato de abiraterona, bem como os doentes que recebiam corticosteroides sistémicos com uma dose superior ao equivalente de 10 mg de prednisona/dia até 28 dias antes da aleatorização, foram excluídos do estudo.
No total, 1509 doentes foram aleatorizados na proporção de 2:1 para a administração de 600 mg de darolutamida por via oral duas vezes por dia (n=955) ou para a correspondente administração de placebo (n=554).
Os doentes com presença de gânglios linfáticos pélvicos < 2 cm no eixo curto abaixo da bifurcação da aorta foram admitidos no estudo. A ausência ou presença de metástase foi avaliada através de uma análise radiológica central independente. Estas análises incluíram 89 doentes que foram retrospetivamente identificados com metástase na linha de base. A aleatorização foi estratificada em função do PSADT (≤ 6 meses ou > 6 meses) e da utilização de terapêutica dirigida aos osteoclastos no momento da admissão no estudo (sim ou não).

Os seguintes dados demográficos e características patológicas dos doentes apresentavam-se equilibrados entre os dois braços de tratamento. A idade mediana foi de 74 anos (intervalo de 48-95) e 9% dos doentes tinham 85 anos ou mais. A distribuição racial era de 79% de raça caucasiana, 13% de raça asiática e 3% de raça negra. A maioria dos doentes tinha uma pontuação de Gleason de 7 ou mais no momento do diagnóstico (73%). O PSADT mediano foi de 4,5 meses. Nove por cento (9%) dos doentes tinham sido submetidos a uma orquiectomia, 25% dos doentes a uma prostatectomia e 50% dos doentes a pelo menos uma radioterapia. Setenta e seis por cento (76%) dos doentes tinham previamente recebido mais de um tratamento anti-hormonal. No momento da admissão no estudo, os doentes tinham um índice de desempenho do ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 (69%) ou de 1 (31%).

O tratamento com darolutamida continuou até à progressão radiográfica da doença, conforme avaliada por imagiologia convencional (TAC, exame ósseo, IRM), por uma análise central em ocultação, toxicidade inaceitável ou descontinuação.
O parâmetro de avaliação primário da eficácia era a sobrevivência livre de metástases (MFS). Os parâmetros de avaliação secundários eram a sobrevivência global (OS), o tempo até à progressão da dor, o tempo até ao início da primeira quimioterapia citotóxica para cancro da próstata e o tempo até aos primeiros acontecimentos esqueléticos sintomáticos (definidos como qualquer das seguintes

ocorrências: radioterapia por feixe externo para aliviar sintomas esqueléticos, nova fratura óssea patológica sintomática, compressão da medula espinhal ou intervenção cirúrgica ortopédica relacionada com um tumor).

O tratamento com darolutamida resultou numa melhoria da MFS, em comparação com o placebo (ver Tabela 3 e Figura 1).
Os resultados da MFS foram consistentes nos subgrupos de doentes, independentemente do PSADT, da utilização prévia de agentes dirigidos aos ossos ou de doença locorregional. Subgrupos adicionais com resultados consistentes da MFS incluíam o PSA na linha de base, a pontuação de Gleason no momento do diagnóstico, a idade, a região geográfica, o índice de desempenho do ECOG na linha de base, a raça e o número de terapêuticas hormonais prévias.
Após análise primária da MFS, assim que a ocultação do estudo foi retirada, os doentes a tomar placebo receberam tratamento com darolutamida sem ocultação (opção de cruzamento). Entre os 554 doentes aleatorizados para o placebo, 170 (31%) foram cruzados para receber o tratamento com darolutamida. A análise da OS não foi ajustada para efeitos de confusão de cruzamento.
No momento da análise final, o tratamento com darolutamida resultou numa melhoria estatisticamente significativa na sobrevivência global em comparação com o placebo (a mediana não foi alcançada em nenhum dos braços, ver Tabela 3 e Figura 2).
O tratamento com darolutamida também resultou em atrasos estatisticamente significativos no tempo até à progressão da dor, no tempo até ao início da primeira quimioterapia citotóxica e no tempo até aos primeiros acontecimentos esqueléticos em comparação com o placebo (ver Tabela 3).

No momento da análise final, a mediana da duração do tratamento nos doentes tratados com darolutamida foi de 33,3 meses (intervalo: 0,0 a 74,0 meses) durante o período em dupla ocultação e em regime aberto combinados.

Todas as análises foram realizadas no conjunto de análise completa.

Tabela 3: Resultados da eficácia do estudo ARAMIS

Parâmetro de eficácia	Número (%) de doentes com acontecimentos		Média (meses) (IC de 95%)		Razão de risco[b] (Intervalo de confiança [IC] de 95%) Valor p (dois lados)
	Darolutamida (N=955)	Placebo[a] (N=554)	Darolutamida (N=955)	Placebo[a] (N=554)	
Sobrevivência livre de metástases[c]	221 (23,1%)	216 (39,0%)	40,4 (34,3; NA)	18,4 (15,5; 22,3)	0,413 (0,341; 0,500) < 0,000001
Sobrevivência global	148 (15,5%)	106 (19,1%)	NA (56,1; NA)	NA (46,9; NA)	0,685 (0,533; 0,881) 0,003048
Tempo até à progressão da dor[c, d]	251 (26,3%)	178 (32,1%)	40,3 (33,2; 41,2)	25,4 (19,1; 29,6)	0,647 (0,533; 0,785) 0,000008[b]
Tempo até ao início da primeira quimioterapia citotóxica	127 (13,3%)	98 (17,7%)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)	0,579 (0,444; 0,755) < 0,000044[b]
Tempo até ao primeiros acontecimentos esqueléticos sintomáticos	29 (3,0%)	28 (5,1%)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)	0,484 (0,287; 0,815) 0,005294

[a] incluindo 170 doentes que foram cruzados para a darolutamida sem ocultação

[b] A razão de risco < 1 favorece a darolutamida

[c] para a MFS e tempo até à progressão da dor, a análise efetuada no momento da conclusão primária é considerada como análise final

[d] Resultado relatado pelo doente conforme avaliação pelo questionário Brief Pain Inventory-Short Form (Inventário Resumido da Dor – Formulário Abreviado).

NA: Não alcançado.

O tratamento com darolutamida resultou numa sobrevivência livre de progressão (PFS, mediana 36,8 vs 14,8 meses, RR=0,380, valor nominal p<0,000001) e num tempo até à progressão do PSA (mediana 29,5 vs 7,2 meses, RR=0,164, valor nominal p<0,000001) mais longos. A consistência do efeito foi observada em todas as medições da sobrevivência (MFS, OS e PFS).

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de metástases (ARAMIS)

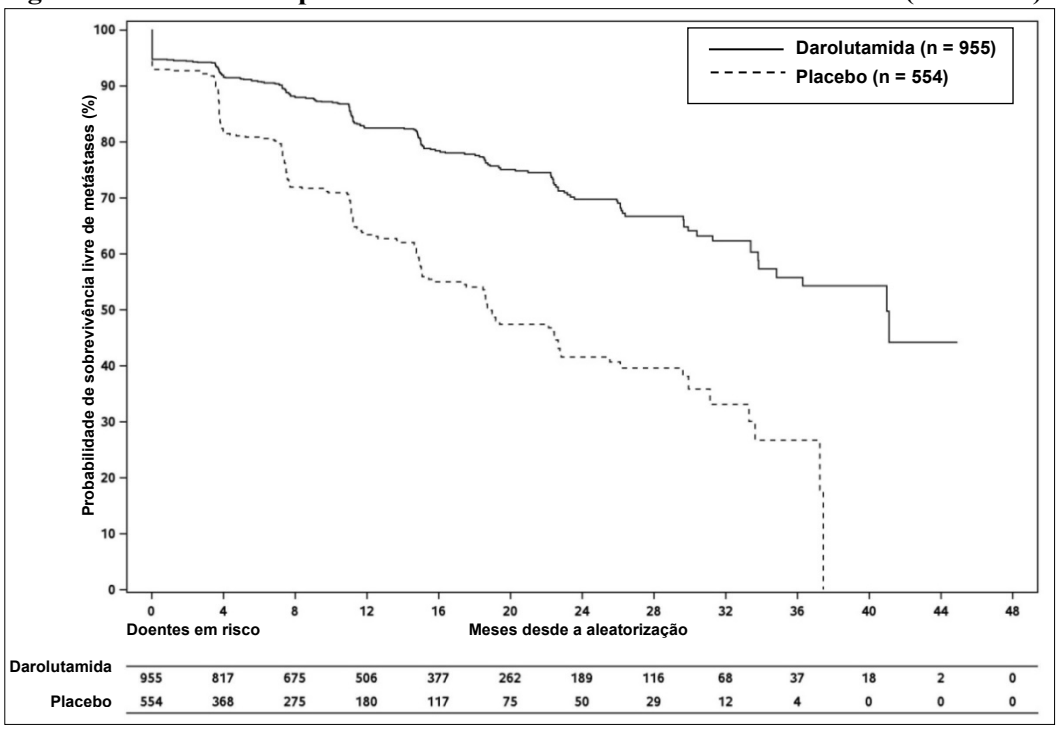
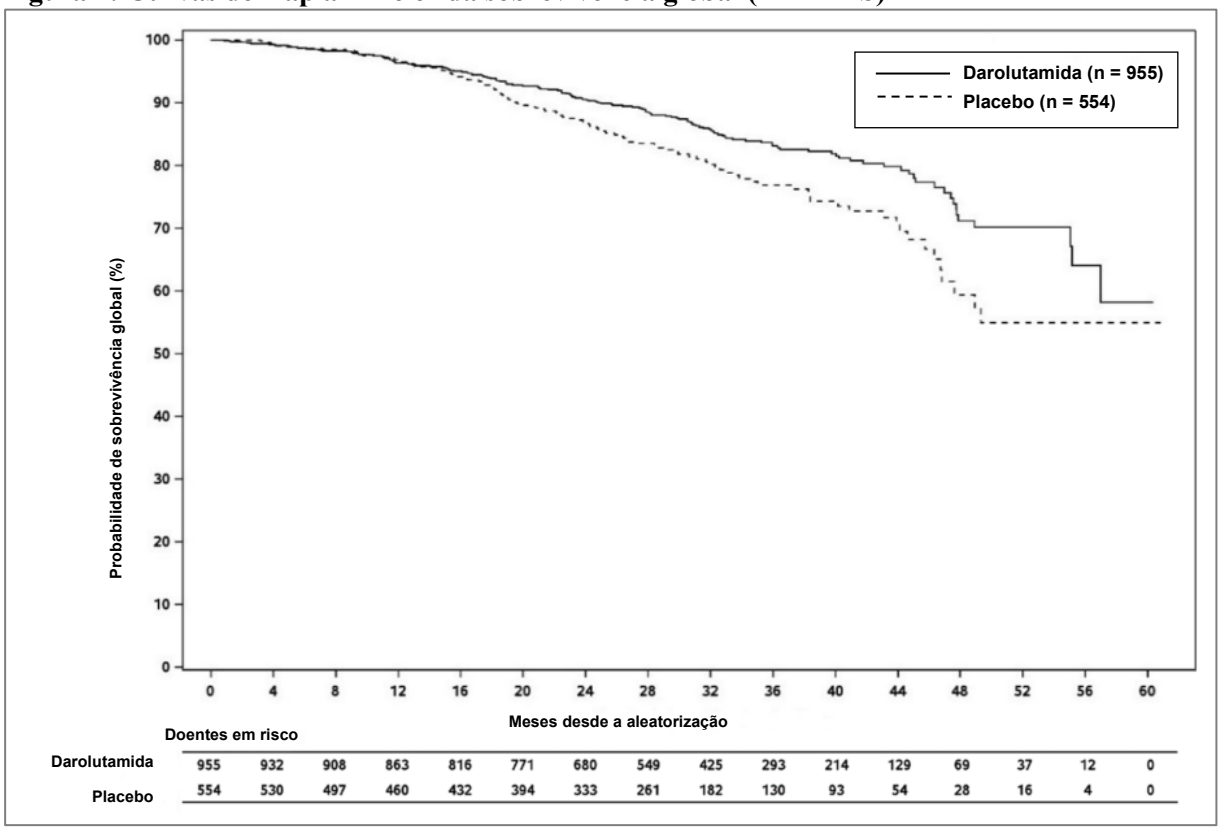


Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência global (ARAMIS)



Os doentes que receberam darolutamida no estudo ARAMIS (no período em dupla ocultação) demonstraram uma taxa de resposta confirmada do PSA significativamente mais elevada (definida como uma redução ≥ 50% em relação à linha de base) do que os doentes que receberam o placebo, 84,0% vs 7,9% (diferença = 76,1%, p<0,000001 (valor-p nominal, apenas para informação)).

Cancro da próstata metastático hormonossensível (CPmHS) – tratamento com darolutamida
A eficácia e a segurança da darolutamida foram avaliadas num estudo de fase III, multicêntrico, em dupla ocultação e controlado por placebo (ARANOTE) em doentes com CPmHS. No total, 669 doentes foram aleatorizados segundo um rácio de 2:1 para receber 600 mg de darolutamida por via oral duas vezes por dia (n=446) ou um placebo correspondente (n=223). O tratamento com darolutamida ou placebo continuou até progressão da doença, alteração da terapêutica antineoplásica, toxicidade inaceitável, morte ou abandono.

A presença de metástases foi avaliada por revisão radiológica central independente. Os doentes com envolvimento apenas dos gânglios linfáticos regionais (M0) foram excluídos do estudo. A aleatorização foi estratificada segundo a presença de metástases viscerais e a utilização de terapêutica local prévia.
Os doentes previamente submetidos a tratamento com inibidores dos RA de segunda geração, tais como a enzalutamida, a apalutamida e a darolutamida, ou com inibidores da enzima CYP17, tais como o acetato de abiraterona, ou submetidos a quimioterapia, incluindo docetaxel, foram excluídos do estudo.

Os seguintes dados demográficos dos doentes e as características da doença apresentavam-se equilibrados entre os braços de tratamento. A idade mediana era de 70 anos (intervalo de 43-93) e 4,2% dos doentes tinham 85 anos de idade ou mais. A distribuição racial era de 56,2% de raça caucasiana, 31,2% de raça asiática, 9,7% de raça negra ou afro-americana e 2,8% de outra raça. A maioria dos doentes tinha uma pontuação de Gleason de 8 ou mais no momento do diagnóstico (68,3%). No momento da admissão no estudo, os índices de desempenho do ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0, 1 e 2 eram de 49,8%, 47,2% e 3,0%, respetivamente. Existiam 72,5% dos doentes com doença *de novo* e 21,7% tinham doença recidivante. No momento da entrada no estudo, 3,8% dos doentes tinham M1a (metástases apenas nos gânglios linfáticos não regionais), 77,1% tinham M1b (metástases ósseas com ou sem metástases nos gânglios linfáticos) e 19,1% tinham M1c (metástases viscerais com ou sem metástases nos gânglios linfáticos ou com ou sem metástases ósseas). O nível mediano de PSA no início do estudo era de 21,3 µg/l. Existiam 70,6% dos doentes com doença de elevado volume e 29,4% tinham doença de baixo volume. Doença de elevado volume foi definida como a presença de metástases viscerais ou 4 ou mais lesões ósseas, com pelo menos 1 metástase para além da coluna vertebral e ossos pélvicos. Os doentes com antecedentes médicos de convulsões foram autorizados a entrar no estudo e 1 doente (0,2%) foi incluído no braço da darolutamida.

O parâmetro de avaliação primário da eficácia foi a sobrevivência livre de progressão radiológica (rPFS). Os parâmetros de avaliação secundários foram a sobrevivência global (OS), o tempo até ao início de uma terapêutica anticancerígena subsequente, o tempo até cancro da próstata resistente à castração, o tempo até progressão do PSA, níveis de PSA indetetáveis e o tempo até progressão da dor. A progressão da dor foi avaliada utilizando o *Brief Pain Inventory-Short Form* (BPI-SF) para os resultados notificados pelo doente (PROs), tendo sido definida como, pelo menos, um agravamento de 2 pontos em relação ao *nadir* ou início da utilização de opioides de curta e longa duração de ação para doença maligna durante ≥ 7 dias consecutivos. A data de encerramento para a análise da rPFS foi a 7 de junho de 2024. Após a análise primária da rPFS, assim que a ocultação do estudo foi retirada, os doentes a tomar placebo receberam tratamento com darolutamida com rótulo aberto (opção de cruzamento). Entre os 63 doentes ainda em tratamento com placebo no momento de encerramento para a análise primária, 60 (95%) foram cruzados para receberem tratamento com darolutamida. A data de encerramento para a análise final da OS foi a 10 de janeiro de 2025. A análise da OS não foi ajustada para efeitos de confusão de cruzamento.

Tabela 4: Resultados da eficácia do estudo ARANOTE

Parâmetro da eficácia	Número (%) de doentes com acontecimentos		Mediana (meses) (IC de 95%)		Razão de risco[a] (intervalo de confiança [IC] de 95%) Valor p (unilateral)[b]
	Darolutamida (N=446)	Placebo (N=223)	Darolutamida (N=446)	Placebo (N=223)	
Sobrevivência livre de progressão radiográfica[c]	128 (28,7%)	94 (42,2%)	A (A, A)	25,0 (19,0, A)	0,541 (0,413; 0,707) < 0,0001
Sobrevivência global[d]	115 (25,8%)	70 (31,4%)	A (A, A)	A (A, A)	0,776 (0,577; 1,045)

[a] Razão de risco < 1 favorece a darolutamida

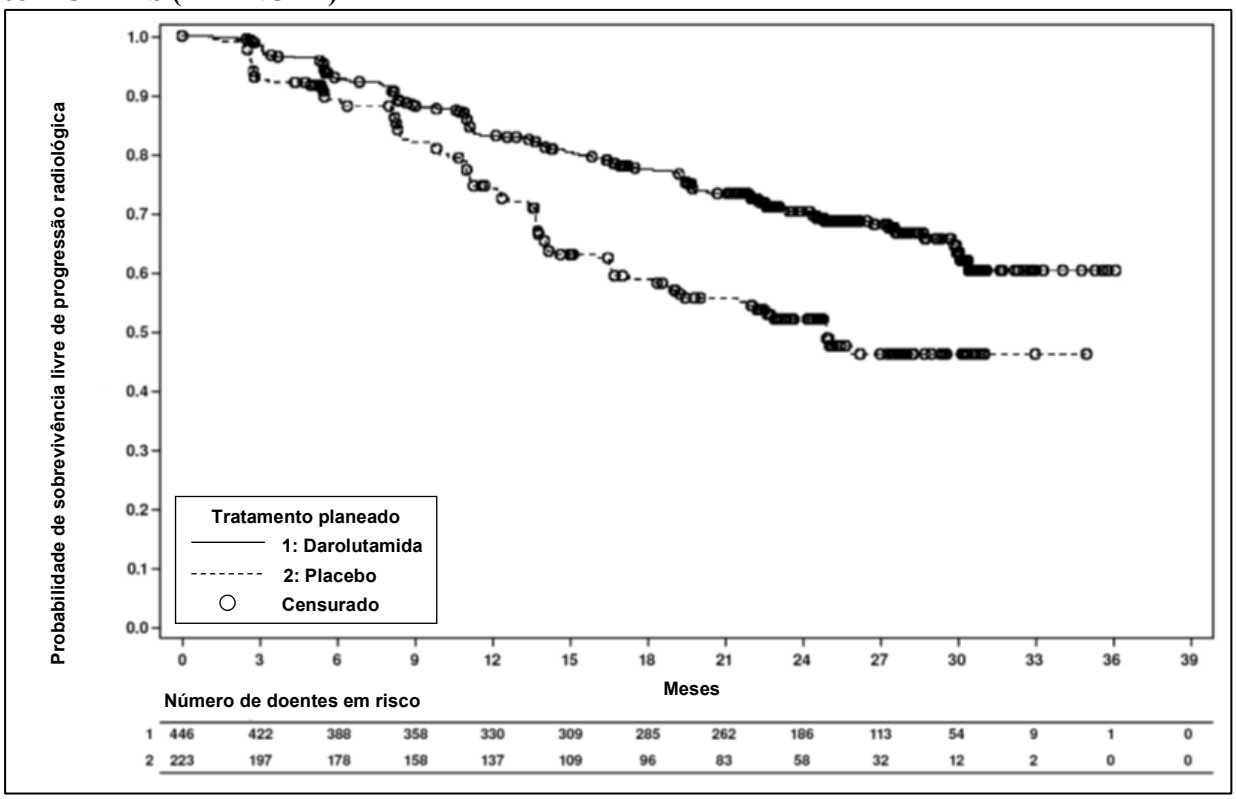
[b] com base no teste de *log-rank* estratificado

[c] a data de encerrramento para a análise rPFS foi a 7 de junho de 2024.

[d] o valor p para a OS não atingiu o limiar predefinido para ter significado estatístico aquando da análise final da OS. A data de encerramento foi a 10 junho de 2025.

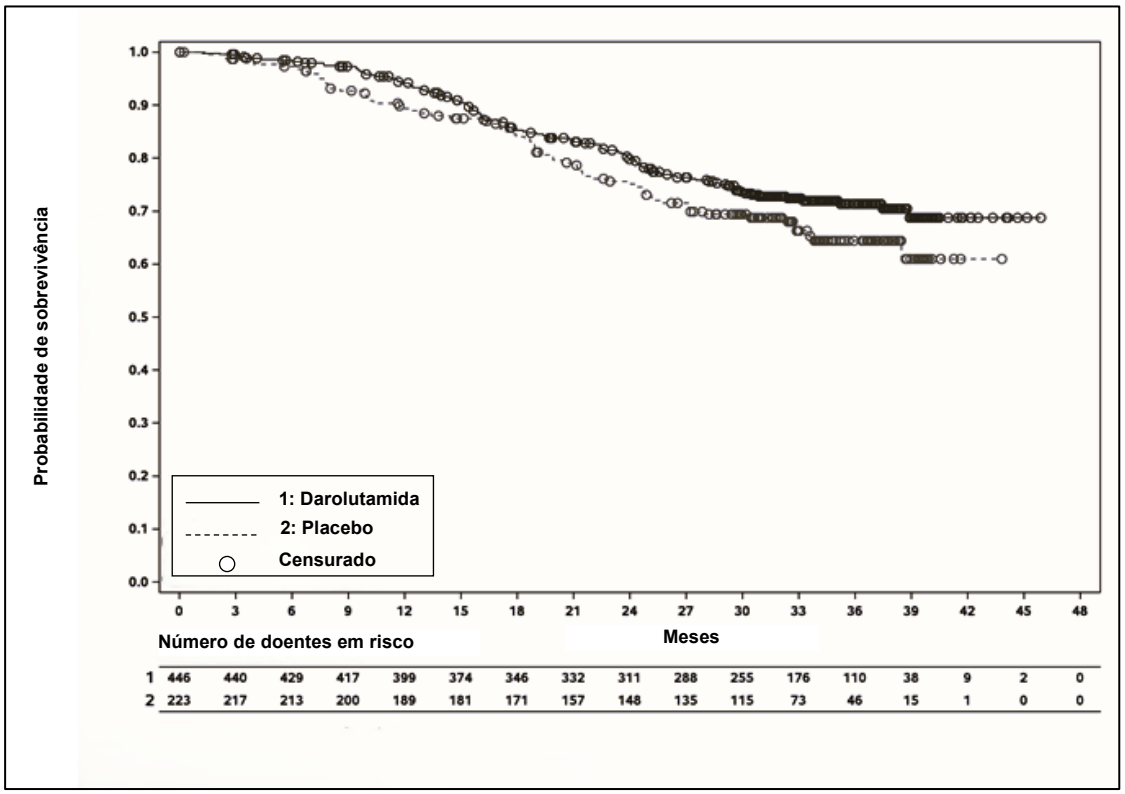
A: não é possível estimar o valor devido a dados censurados

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão radiográfica; população com CPmHS (ARANOTE)[a]



[a] A taxa da rPFS aos 12 meses era de 83,1% (IC de 95%, 79,5% a 86,7%) no braço da darolutamida *vs.* 74,1% (IC de 95%, 68,0% a 80,2%) no braço do placebo. A taxa da rPFS aos 24 meses foi de 70,3% (IC de 95%, 65,7% a 74,9%) no braço da darolutamida *vs.* 52,1% (IC de 95%, 44,7% a 59,5%) no braço do placebo. A data de encerramento foi a 07 de junho de 2024.

Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência global; população com CPmHS (ARANOTE)[a]



[a] A taxa da OS aos 36 meses era de 71,4% (IC de 95%, 66,8% a 76,0%) no braço da darolutamida *vs* 64,4% (IC de 95%, 57,3% a 71,4%) no braço do placebo. A data de encerramento foi a 10 de janeiro de 2025.

No estudo ARANOTE, 62,6% dos doentes que receberam darolutamida atingiram níveis de PSA indetetáveis (< 0,2 ng/ml), em comparação com 18,5% dos doentes no braço do placebo.

Cancro da próstata metastático hormonossensível (CPmHS) – tratamento com darolutamida em associação com docetaxel
A eficácia e segurança da darolutamida em associação com docetaxel foram avaliadas num estudo de Fase III multicêntrico, em dupla ocultação e controlado por placebo (ARASENS) com doentes com CPmHS. No total, foram aleatorizados 1306 doentes segundo um rácio de 1:1 para receberem 600 mg de darolutamida por via oral duas vezes por dia (n = 651) ou placebo correspondente (n = 655), concomitantemente com 75 mg/m^2 de docetaxel durante 6 ciclos. O tratamento com darolutamida ou placebo continuou até à doença progressiva sintomática, alteração da terapêutica antineoplásica, toxicidade inaceitável, morte ou abandono.

A presença de metástases foi avaliada por revisão radiológica central independente. Os doentes com envolvimento apenas dos gânglios linfáticos regionais (M0) foram excluídos do estudo. A aleatorização foi estratificada segundo a extensão da doença (metástases apenas nos gânglios linfáticos não regionais (M1a), metástases ósseas com ou sem metástases nos gânglios linfáticos (M1b) ou metástases viscerais com ou sem metástases nos gânglios linfáticos ou com ou sem metástases ósseas (M1c)) e o nível de fosfatase alcalina (< ou ≥ o limite superior da normalidade) no momento da entrada no estudo. Foi autorizada a entrada no estudo de doentes com metástases cerebrais contudo não existiam doentes recrutados com metástases cerebrais.

Os seguintes dados demográficos dos doentes e características da doença apresentavam-se equilibrados entre os braços de tratamento. A mediana etária foi de 67 anos (intervalo de 41-89) e 0,5% dos doentes tinham idade igual ou superior a 85 anos. A distribuição racial foi de 52% de caucasianos, 36% de asiáticos e 4% de negros. A maioria dos doentes tinha uma pontuação de Gleason de 8 ou mais no momento do diagnóstico (78%). Setenta e um por cento (71%) dos doentes tinham um índice de desempenho do ECOG de 0 e 29% dos doentes tinham um índice de desempenho do ECOG

de 1. 86,1% dos doentes tinham doença *de novo* e 12,9% tinham doença recidivante. No momento da entrada no estudo, 3% dos doentes tinham M1a, 79,5% tinham M1b e 17,5% tinham M1c; a fosfatase alcalina foi < LSN em 44,5% dos doentes e ≥ LSN em 55,5% dos doentes; a mediana do valor do PSA na linha de base foi de 30,3 µg/l e de 24,2 µg/l para o grupo da darolutamida *vs.* o grupo do placebo, respetivamente. Os doentes com antecedentes clínicos de convulsões podiam entrar no estudo e 4 doentes (0,6%) foram incluídos no braço de darolutamida+docetaxel.

77% dos doentes tinham doença de elevado volume e 23,0% tinham doença de baixo volume. Doença de elevado volume foi definida como a presença de metástases viscerais ou 4 ou mais lesões ósseas, com pelo menos 1 metástase para além da coluna vertebral e ossos pélvicos. Cerca de 25% dos doentes receberam tratamento concomitante com bifosfonatos ou denosumab.

O parâmetro de avaliação de eficácia primário foi a sobrevivência global (OS). Os parâmetros de avaliação secundários foram o tempo até desenvolvimento de cancro da próstata resistente à castração, o tempo até à progressão da dor, a sobrevivência livre de acontecimentos esqueléticos sintomáticos (SSE-FS), o tempo até ao primeiro acontecimento esquelético sintomático (SSE), o tempo até o início da terapêutica antineoplásica subsequente, o tempo até ao agravamento dos sintomas físicos relacionados com a doença, o tempo até ao início da utilização de opioides durante ≥ 7 dias consecutivos. A progressão da dor foi avaliada utilizando o *Brief Pain Inventory-Short Form* (BPI-SF) para os resultados notificados pelo doente (PROs), tendo sido definida como, pelo menos, um agravamento de 2 pontos em relação ao *nadir* ou início da utilização de opoides de ação rápida ou prolongada durante ≥ 7 dias consecutivos.

A mediana da duração do tratamento foi de 41,0 meses (intervalo: 0,1 a 56,5 meses) nos doentes tratados com darolutamida+docetaxel e de 16,7 meses (intervalo: 0,3 a 55,8 meses) nos doentes tratados com placebo+docetaxel. Constatou-se que 87,6% e 85,5% dos doentes receberam 6 ciclos completos de docetaxel e 1,5% e 2,0% dos doentes não receberam docetaxel nos braços de darolutamida+docetaxel e placebo+docetaxel, respetivamente.

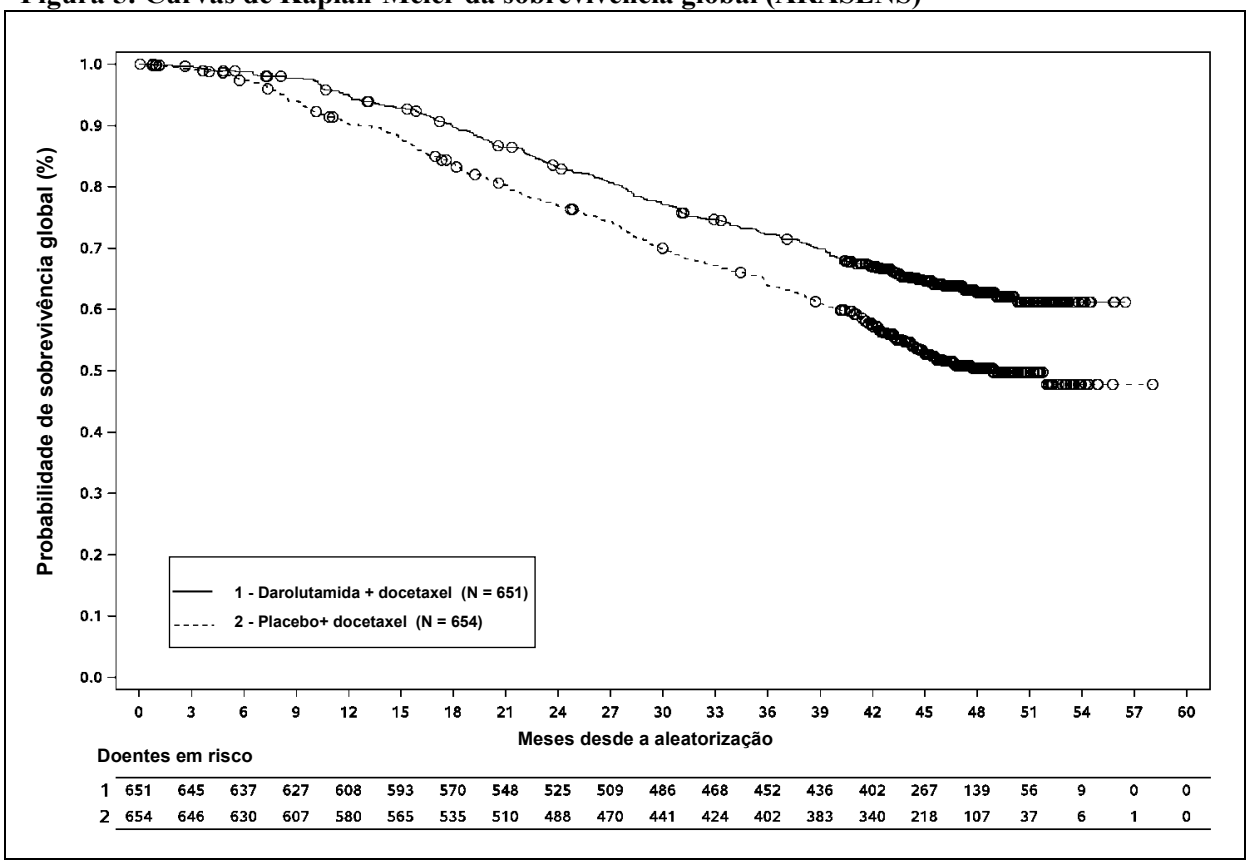
Tabela 5: Resultados da eficácia do estudo ARASENS

Parâmetro de eficácia	**Número (%) de doentes com acontecimentos**		**Mediana (meses) (IC de 95%)**		**Razão de risco[b] (intervalo de confiança [IC] de 95%) Valor p (unilateral)[c]**
	Darolutamida + docetaxel (N = 651)	**Placebo + docetaxel (N = 654)[a]**	**Darolutamida + docetaxel (N = 651)**	**Placebo + docetaxel (N = 654)[a]**	
Sobrevivência global[d]	229 (35,2%)	304 (46,5%)	NA (NA; NA)	48,9 (44,4; NA)	0,675 (0,568; 0,801) < 0,0001

[a] um doente no braço do placebo foi excluído de todas as análises
[b] razão de risco < 1 favorece a darolutamida
[c] com base no teste de *log-rank* estratificado
[d] os resultados da OS foram consistentes entre os subgrupos de doentes, incluindo a extensão da doença e os níveis da fosfatase alcalina
NA: não alcançado

Os seguintes parâmetros de avaliação de eficácia secundários mostraram uma vantagem estatisticamente significativa a favor dos doentes no braço darolutamida+docetaxel comparativamente aos doentes no braço placebo+docetaxel: tempo até ao cancro da próstata resistente à castração (mediana NA *vs* 19,1 meses; RR=0,357, p<0,0001); tempo até ao primeiro acontecimento esquelético (mediana NA *vs* meses NA; RR=0,712, p=0,0081); tempo até à iniciação da quimioterapia antineoplásica subsequente (mediana NA *vs* 25,3 meses; RR=0,388, p<0,0001); tempo até progressão da dor (mediana NA *vs* 27,5 meses; RR=0,792, p=0,0058); tempo de sobrevivência livre de acontecimentos esqueléticos sintomáticos (mediana 51,2 vs 39,7 meses; RR=0,609, p=0,0001).

Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência global (ARASENS)[a]



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

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com darolutamida em todos os subgrupos da população pediátrica em neoplasias prostáticas malignas (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Introdução geral

A darolutamida consiste em dois diastereómeros [(*S*,*R*)-darolutamida e (*S*,*S*)-darolutamida] que se interconvertem através do principal metabolito em circulação chamado cetodarolutamida. *In vitro*, todas as três substâncias mostram uma atividade farmacológica semelhante. A darolutamida é pouco solúvel em solventes aquosos num amplo intervalo de valores do pH e geralmente mais solúvel em solventes orgânicos.

Absorção

Na sequência da administração oral de 600 mg (2 comprimidos de 300 mg) duas vezes por dia, o pico das concentrações plasmáticas da darolutamida no estado estacionário foi de 4,79 mg/L (coeficiente de variação: 30,9%) nos doentes CPRCnm no estudo ARAMIS e de 3,84 mg/L (coeficiente de variação: 35,6%) nos doentes CPmHS no estudo ARASENS. O tempo mediano para atingir o pico das concentrações plasmáticas foi de 3 a 4 horas. A proporção entre os dois diastereómeros, (*S*,*R*)-darolutamida para (*S*,*S*)-darolutamida, mudou de uma proporção de 1:1 no comprimido para uma proporção aproximada de 1:9 no plasma com base nos dados da AUC_{0-12} no estado estacionário. Na sequência da administração oral com alimentos, o estado estacionário é alcançado após 2-5 dias de uma dosagem repetida duas vezes por dia.
A biodisponibilidade absoluta em comparação com uma injeção intravenosa é de aproximadamente 30% na sequência da administração oral de um comprimido de NUBEQA contendo 300 mg de darolutamida em condições de jejum. A biodisponibilidade da darolutamida aumentou 2,0 a 2,5 vezes quando administrada com alimentos. Um aumento semelhante na exposição foi observado em relação ao principal metabolito, a cetodarolutamida.

Distribuição

O volume aparente de distribuição da darolutamida após a administração intravenosa é de 119 L, indicando que a darolutamida é amplamente distribuída pelo corpo até aos espaços de líquido intracelular e extracelular.
A darolutamida liga-se moderadamente (92%) às proteínas plasmáticas humanas sem qualquer diferença entre os dois diastereómeros. O principal metabolito da darolutamida, a cetodarolutamida, liga-se fortemente (99,8%) às proteínas plasmáticas.
A passagem da darolutamida pela barreira hematoencefálica não foi clinicamente estudada. Porém, as exposições do cérebro à darolutamida em termos da AUC_{0-24} são muito baixas, com 4,5% de exposição plasmática após uma dose única nos ratos e 1,9-3,9% após uma dose repetida nos ratinhos. Isto indica uma baixa passagem de darolutamida pela barreira hematoencefálica intacta nos ratos e ratinhos e uma baixa probabilidade de a darolutamida atravessar a barreira hematoencefálica intacta nos seres humanos numa extensão clinicamente relevante.

Biotransformação

Os diastereómeros (*S*,*R*)-darolutamida e (*S*,*S*)-darolutamida conseguem interconverter-se através do metabolito cetodarolutamida, com uma preferência pela (*S*,*S*)-darolutamida.
Na sequência de uma administração oral única de 300 mg de ^{14}C-darolutamida na forma de solução oral, a cetodarolutamida é o único principal metabolito com uma exposição total no plasma cerca de 2 vezes superior, em comparação com a darolutamida. A darolutamida e a cetodarolutamida representaram, em conjunto, 87,4% da radioatividade de ^{14}C no plasma, indicando que todos os restantes metabolitos são de menor importância.
A darolutamida é metabolizada sobretudo pelo metabolismo oxidativo mediado principalmente pela CYP3A4, bem como pela glucuronidação direta mediada preferencialmente pela UGT1A9 e UGT1A1. Além disso, sobretudo as isoformas da AKR1C demonstraram catalisar a redução da cetodarolutamida nos diastereómeros da substância.

Eliminação

A semivida efetiva da darolutamida e da cetodarolutamida no plasma dos doentes é de aproximadamente 18 a 20 horas. Dos dois diastereómeros que compõem a darolutamida, a (*S*,*R*)-darolutamida tem uma semivida efetiva mais curta de 9 horas, comparativamente com a (*S*,*S*)-darolutamida, que tem uma semivida efetiva de 22 horas. A *clearance* da darolutamida após a administração intravenosa foi de 116 ml/min (CV: 39,7%). Um total de 63,4% do material relacionado com a substância é excretado na urina (aproximadamente 7% inalterado); 32,4% é excretado nas fezes. Mais de 95% da dose foi recuperada num período de 7 dias após a administração.

Linearidade / não-linearidade

No intervalo posológico dos 100 aos 700 mg (após uma dose única e no estado estacionário), a exposição aos dois diastereómeros e ao principal metabolito, a cetodarolutamida, aumenta linearmente de uma forma praticamente relacionada com a dose. Com base numa absorção saturada, não se verificaram mais aumentos na exposição à darolutamida com 900 mg duas vezes por dia.

Populações especiais

Idosos
Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da darolutamida com base na idade (65-95 anos).

Compromisso renal
Num estudo clínico farmacocinético, a AUC e a $C_{máx}$ da darolutamida foram 2,5 e 1,6 vezes mais elevadas nos doentes com compromisso renal grave (Taxa de Filtração Glomerular estimada [TFGe] entre 15 e 29 ml/min/1,73 m^2) do que nos voluntários saudáveis.
Uma análise farmacocinética da população indica uma exposição (AUC) da darolutamida 1,1, 1,3 e aproximadamente 1,5 vezes mais elevada nos doentes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave (TFGe de 15 a 89 ml/min/1,73 m^2) do que nos doentes com uma função renal normal.
A farmacocinética da darolutamida não foi estudada nos doentes com doença renal terminal a receberem diálise (TFGe <15 ml/min/1,73 m^2).

Compromisso hepático
Num estudo clínico farmacocinético, a $C_{máx}$ e a AUC da darolutamida foram 1,5 e 1,9 vezes mais elevadas nos doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) do que nos voluntários saudáveis. Não existem dados relativamente aos doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C).

Diferenças étnicas
Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da darolutamida com base na etnicidade (etnia branca, asiática, negra ou afroamericana). Uma análise farmacocinética da população indicou um aumento médio geométrico na exposição (AUC) até 1,56 vezes (IC 90%: 1,43 to 1,70)) em doentes Japoneses comparativamente a doentes de todas as outras regiões em ambos os estudos ARAMIS e ARASENS.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade sistémica

Em estudos sobre toxicidade por dose repetida em ratos e cães, os principais resultados foram alterações nos órgãos reprodutores dos machos (reduções no peso dos órgãos com atrofia prostática e epididimite). Estes efeitos ocorreram com exposições sistémicas no intervalo da ou inferiores à exposição humana esperada (com base na comparação da AUC). Outras alterações nos tecidos reprodutores incluíam um aumento mínimo na vacuolização da hipófise, atrofia e redução secretora nas vesículas seminais e glândulas mamárias nos ratos, bem como hipospermia testicular e dilatação e degeneração dos túbulos seminíferos nos cães. As alterações nos órgãos reprodutores dos machos de ambas as espécies foram consistentes com a atividade farmacológica da darolutamida e inverteram-se ou resolveram-se parcialmente após períodos de recuperação de 4 a 8 semanas.

Embriotoxicidade / teratogenicidade

Não foram realizados estudos sobre a toxicidade para o desenvolvimento.

Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos sobre a toxicidade reprodutiva. Porém a fertilidade masculina ficará provavelmente comprometida com base nos resultados dos estudos sobre toxicidade por dose repetida, que são consistentes com a atividade farmacológica da darolutamida.

Genotoxicidade e carcinogenicidade

A darolutamida não induziu mutações no ensaio de mutagénese microbiana (Ames). Em concentrações elevadas, a darolutamida induziu aberrações cromossómicas estruturais *in vitro* em linfócitos humanos em cultura. Contudo, na combinação *in vivo* do ensaio dos micronúcleos da medula óssea com o ensaio do cometa no fígado e duodeno do rato, não foi observada qualquer genotoxicidade em exposições superiores à exposição humana máxima.
A administração oral de darolutamida a ratinhos transgénicos rasH2 macho durante 6 meses não demonstrou potencial carcinogénico para doses até 1 000 mg/kg/dia, o que corresponde a 0,9-1,3 vezes a exposição clínica (AUC) para a darolutamida e 2,1-2,3 vezes para a cetodarolutamida com a dose clínica diária recomendada de 1 200 mg/dia. Com base neste estudo, o risco carcinogénico da darolutamida não pode ser completamente excluído.

Farmacologia de segurança

In vitro, a darolutamida inibiu fracamente a corrente de potássio hERG e o canal de cálcio tipo L. *In vivo*, em cães anestesiados, a darolutamida fez diminuir ligeiramente a duração do intervalo QT, mas este efeito não foi encontrado em cães conscientes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido
Hidrogenofosfato de cálcio (E 341)
Croscarmelose sódica
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio (E 470b)
Povidona (E 1201)

Revestimento
Hipromelose
Lactose mono-hidratada
Macrogol (E 1521)
Dióxido de titânio (E 171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisteres de PVC/folha de alumínio contendo 16 comprimidos revestidos por película.
Cada embalagem contém 112 comprimidos revestidos por película.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1432/001 112 comprimidos revestidos por película

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 de março de 2020
Data da última renovação: 24 de outubro de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

07/2025

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTES RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTES RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Finlândia

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

NUBEQA 300 mg comprimidos revestidos por película
darolutamida

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de darolutamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

112 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1432/001 112 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

NUBEQA 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

NUBEQA 300 mg comprimidos
darolutamida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer (logótipo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

NUBEQA 300 mg comprimidos revestidos por película
darolutamida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é NUBEQA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar NUBEQA
3. Como tomar NUBEQA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar NUBEQA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é NUBEQA e para que é utilizado

O NUBEQA contém a substância ativa darolutamida.

É utilizado para tratar **homens adultos com cancro da próstata** que:
- não se espalhou para outras partes do corpo e que já não responde a um tratamento médico ou cirúrgico que diminui a testosterona (também designado cancro da próstata resistente à castração não metastático)

ou
- se espalhou para outras partes do corpo e que responde a tratamento médico ou cirúrgico que diminui a testosterona (também designado por cancro da próstata metastático hormonossensível).
  Neste caso, o seu médico poderá também administrar-lhe docetaxel.

Como funciona o NUBEQA
O NUBEQA bloqueia a atividade das hormonas sexuais masculinas denominadas androgénios, tais como a testosterona. Os androgénios podem provocar o crescimento do cancro da próstata. Ao bloquear estas hormonas, a darolutamida impede o crescimento e a divisão das células do cancro da próstata.

2. O que precisa de saber antes de tomar NUBEQA

Não tome NUBEQA
- se tem alergia à darolutamida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se for mulher e estiver grávida ou puder engravidar.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar NUBEQA se
- tiver problemas com os rins
- tiver problemas com o fígado
- tiver quaisquer problemas cardíacos, incluindo perturbações do ritmo cardíaco, ou se estiver a usar medicamentos para estas condições
- tiver feito uma cirurgia para tratar certas condições dos vasos sanguíneos.

A toma deste medicamento pode afetar a função do seu fígado. Se as suas análises sanguíneas mostrarem resultados anormais da função do fígado, o seu médico pode decidir que deve parar de tomar Nubeqa permanentemente.

Crianças e adolescentes
Este medicamento não se destina a ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. O cancro da próstata não ocorre nesta faixa etária.

Outros medicamentos e NUBEQA
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Os seguintes medicamentos podem influenciar o efeito do NUBEQA ou o NUBEQA pode influenciar o efeito destes medicamentos. Estes medicamentos são tipicamente utilizados para tratar:
- infeções bacterianas, como a **rifampicina**
- epilepsia, como a **carbamazepina, o fenobarbital, a fenitoína**
- humor ligeiramente abatido e de ligeira ansiedade: **hipericão** (um medicamento à base de plantas)
- colesterol elevado, como a **rosuvastatina, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina**
- inflamação grave das articulações, casos graves da doença da pele psoríase e cancros: **metotrexato**
- doenças inflamatórias do intestino: **sulfassalazina**

O seu médico pode, portanto, alterar a dose dos medicamentos que esteja a tomar.

Gravidez, amamentação e fertilidade
O NUBEQA não se destina a ser utilizado nas mulheres.
Este medicamento pode diminuir a fertilidade masculina.
Siga estes conselhos durante e até 1 semana após a paragem:
- use um preservativo ou outro método contracetivo altamente eficaz para evitar uma gravidez, se tiver relações sexuais com uma mulher que possa engravidar. Pergunte ao seu médico qual o melhor método contracetivo para si.
- use um preservativo para proteger o bebé por nascer, se tiver relações sexuais com uma mulher grávida.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Não é provável que este medicamento afete a sua capacidade de conduzir e de utilizar máquinas.

NUBEQA contém lactose
Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar NUBEQA

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é
2 comprimidos 2 vezes por dia. Não tome mais de 4 comprimidos por dia.

O seu médico pode reduzir a sua dose para 1 comprimido 2 vezes por dia, se tiver problemas no fígado ou nos rins.

Método de utilização
Engula os comprimidos inteiros – não os divida nem os esmague. Tome os comprimidos com alimentos e um copo de água.

O seu médico também lhe poderá prescrever outros medicamentos enquanto estiver a tomar NUBEQA.

Se tomar mais NUBEQA do que deveria
Continue o tratamento com a próxima dose programada.

Caso se tenha esquecido de tomar NUBEQA
Tome a dose esquecida assim que se lembrar, antes da próxima dose programada. Não tome uma dose a dobrar para compensar 1 ou mais comprimidos que se tenha esquecido de tomar.

Se parar de tomar NUBEQA
Não pare de tomar este medicamento, a menos que o seu médico o instrua a fazê-lo.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis do NUBEQA que ocorrem com as seguintes frequências:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):
- cansaço
- análises ao sangue que mostram um número reduzido de um tipo de glóbulos brancos chamados neutrófilos
- análises ao sangue que mostram um aumento dos níveis de substâncias produzidas pelo fígado: bilirrubina, alanina transaminase e aspartato aminotransferase

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):
- bloqueio das artérias do coração
- insuficiência cardíaca
- erupção na pele
- dor nos braços e pernas
- fraturas ósseas

Efeitos indesejáveis de NUBEQA quando utilizado em associação com docetaxel que ocorrem com as seguintes frequências:
Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):
- tensão arterial alta
- erupção na pele
- análises ao sangue que mostram um número reduzido de um tipo de glóbulos brancos chamados neutrófilos
- análises ao sangue que mostram um aumento dos níveis de substâncias produzidas pelo fígado: bilirrubina, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):
- fraturas ósseas
- aumento da mama nos homens

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar NUBEQA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e em cada blister, após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de NUBEQA
A substância ativa é a darolutamida. Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de darolutamida.
Os outros componentes são:
- hidrogenofosfato de cálcio (E 341)
- croscarmelose de sódio
- hipromelose
- lactose mono-hidratada
- macrogol (E 1521)
- estearato de magnésio (E 470b)
- povidona (E 1201)
- dióxido de titânio (E 171)

Para mais informações, consulte "NUBEQA contém lactose" na secção 2.

Qual o aspeto de NUBEQA e conteúdo da embalagem
Os comprimidos revestidos (comprimidos) por película são ovais brancos a esbranquiçados com um comprimento de 16 mm e uma largura de 8 mm. Estão marcados com "300" num dos lados e "BAYER" no outro lado.

Cada embalagem contém 112 comprimidos revestidos por película, sendo composta por 7 blisters, cada com 16 comprimidos revestidos por película.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

Fabricante

Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Finlândia

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-5356311
България
Байер България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 72 80
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel.: +420 266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel.: +49 (0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel.: +372 655 8565
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210-618 75 00
España
Bayer Hispania S.L.
Tel.: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel.: +385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel.: +353 1 216 3300
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
Italia
Bayer S.p.A.
Tel.: +39 02 397 81
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58
Latvija
SIA Bayer
Tel.: +371 67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel.: +370 5 233 68 68
Luxembourg/Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel.: +36 14 87-41 00
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel.: +35 621 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel.: +31-23-799 1000
Norge
Bayer AS
Tlf: +47 24 11 18 00
Österreich
Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel.: +43-(0)1-711 46-0
Polska
Bayer Sp. z.o.o.
Tel.: +48 22 572 35 00
Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel.: +351 21 416 42 00
România
SC Bayer s.r.l.
Tel.: +40 21 529 59 00
Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel.: +386 1 58 14 400
Slovenská republika
Bayer spol. s r.o.
Tel.: +421 2 59 21 31 11
Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358 20 785 21
Sverige
Bayer AB
Tel.: +46 (0) 8 580 223 00

Este folheto foi revisto pela última vez em 07/2025

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.