

REF. N° RF1881614/22

REG. ISP N° F-27234/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUBEQA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Nubeqa comprimidos recubiertos 300 mg

Darolutamida

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUBEQA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg****Índice**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.....	3
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA	3
3. FORMA FARMACÉUTICA.....	3
4. DATOS CLÍNICOS.....	3
4.1 Indicación(es)	3
4.2 Posología y método de administración	3
4.3 Contraindicaciones	4
4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo	4
4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.....	5
4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia	7
4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria.....	7
4.8 Efectos adversos	7
4.9 Sobredosis.....	9
5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS	9
5.1 Propiedades farmacodinámicas.....	9
5.2 Propiedades farmacocinéticas.....	15
5.3 Datos preclínicos sobre seguridad	17
6. DATOS FARMACÉUTICOS	18
6.1 Lista de excipientes.....	18
6.2 Incompatibilidades.....	18
6.3 Vida útil	18
6.4 Precauciones especiales de almacenamiento	18
6.5 Naturaleza y contenido del envase.....	18
6.6 Instrucciones de uso / manejo	¡Error! Marcador no definido.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUBEQA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

NUBEQA comprimidos recubiertos 300 mg.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 300 mg de darolutamida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección "Lista de excipientes".

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos, ovalados, de color blanco a blanquecino, con una longitud de 16 mm y un ancho de 8 mm, marcados con "300" en un lado y "BAYER" en el otro.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicación(es)**

NUBEQA está indicado para el tratamiento de pacientes **adultos** con:

- Cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (CPRCnm)
- Cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPHSm) en combinación con docetaxel.

4.2 Posología y método de administración**4.2.1 Forma de administración**

Para uso por vía oral.

4.2.2 Posología**CPRCnm y CPHSm**

La dosis recomendada es de 600 mg (dos comprimidos recubiertos de 300 mg) de darolutamida tomados dos veces al día, equivalentes a una dosis diaria total de 1200 mg.

Los comprimidos deben tomarse enteros con alimentos (véase la sección "Propiedades farmacocinéticas").

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

Los pacientes que reciben NUBEQA también deben recibir un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) de manera concomitante o deben haberse sometido a una orquiectomía bilateral.

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

CPHSm

Los pacientes con CPHSm deben iniciar el tratamiento con NUBEQA en combinación con docetaxel (véase la sección "Propiedades farmacodinámicas"). 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 un ciclo de docetaxel.

4.2.3 Modificación de la dosis

Si un paciente experimenta una toxicidad \geq Grado 3 o una reacción adversa intolerable relacionada con NUBEQA, la administración debe suspenderse o reducirse a 300 mg dos veces al día hasta que los síntomas mejoren. Posteriormente, se puede continuar con 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. La dosis diaria máxima eficaz es la dosis recomendada de 600 mg dos veces al día (véase la sección "Propiedades farmacocinéticas" - "Linealidad / No linealidad").

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUBEQA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg****4.2.4 Información adicional sobre poblaciones especiales****4.2.4.1 Pacientes con insuficiencia hepática**

No se observó ningún aumento clínicamente relevante en la exposición a darolutamida en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Los datos disponibles sobre la farmacocinética de darolutamida en pacientes con insuficiencia hepática moderada son limitados. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática grave en la farmacocinética de darolutamida (véase también la sección “Propiedades farmacocinéticas”).

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A).

Para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), la dosis inicial recomendada es de 300 mg dos veces al día.

4.2.4.2 Pacientes con insuficiencia renal

El análisis de los datos de pacientes con CPRCnm, CPHSm y de voluntarios sin cáncer no indica ningún aumento clínicamente relevante de la exposición a darolutamida en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] de 30 a 89 mL/min/1,73 m²). Los datos disponibles sobre la farmacocinética de darolutamida en pacientes con insuficiencia renal grave son limitados (véase también la sección “Propiedades farmacocinéticas”).

La farmacocinética de darolutamida no se ha estudiado en pacientes con nefropatía terminal que reciben diálisis (TFGe <15 mL/min/1,73 m²).

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Para aquellos pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe de 15 a 29 mL/min/1,73 m²) **que no reciben hemodiálisis**, la dosis inicial recomendada es de 300 mg dos veces al día.

4.2.4.3 Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NUBEQA en niños y adolescentes menores de 18 años.

4.2.4.4 Pacientes geriátricos

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada de 65-74 años, 75-84 años o ≥ 85 años y los pacientes más jóvenes (de < 65 años). No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (véase también la sección “Propiedades farmacocinéticas”).

4.2.4.5 Diferencias étnicas

No se observaron diferencias clínicamente relevantes entre las distintas etnias. No se requiere ajustar la dosis en función del origen étnico (véase también la sección “Propiedades farmacocinéticas”).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Mujeres que estén o puedan quedarse embarazadas.

4.4 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.

Insuficiencia hepática

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUBEQA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg**

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

Enfermedad cardiovascular reciente

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

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

Uso concomitante con otros medicamentos

El uso de inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp durante el tratamiento con darolutamida puede disminuir la concentración plasmática de darolutamida y no se recomienda, a menos que no exista ninguna alternativa terapéutica. Se debe considerar la elección de un medicamento concomitante alternativo con menos potencial de inducción del CYP3A4 o la P-gp.

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.

El tratamiento de deprivación 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, 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 galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**4.5.1 Efectos de otros medicamentos en darolutamida****4.5.1.1 Inductores de CYP3A4 y P-gP**

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

La administración repetida de rifampicina (600 mg), un inductor potente de CYP3A4 y P-gp, con una dosis única de darolutamida (600 mg) junto con alimentos, resultó en una disminución del 72% en la exposición media [ABC(0-72)] y una disminución del 52% en la C_{máx} de darolutamida.

No se recomienda el uso de inductores potentes de CYP3A4 ni de inductores de P-gp (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) durante el tratamiento con NUBEQA, a menos de que no exista un tratamiento alternativo. Debe considerarse la selección de un medicamento concomitante alterno, ya sea sin o con potencial débil para inducir CYP3A4 o P-gp.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUBEQA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg****4.5.1.2 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”).

4.5.1.3 Inhibidores de CYP3A4, P-gp y BCRP

Darolutamida es un sustrato del CYP3A4, de la P-gp y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La administración de itraconazol (200 mg dos veces al día durante el día 1 y una vez al día los siguientes 7 días), un inhibidor potente de CYP3A4, P-gp y BCRP, con una dosis única de darolutamida (600 mg el día 5 junto con alimentos) resultó en un aumento de 1,7 veces la exposición media [ABC(0-72)] y un aumento de 1,4 veces la C_{máx} de darolutamida.

Esto indica que NUBEQA se puede administrar de forma concomitante con inhibidores de CYP3A4, P-gp o BCRP sin presentar interacciones farmacológicas clínicamente relevantes.

4.5.2 Efectos de darolutamida en otros medicamentos**4.5.2.1 Sustratos de la BCRP, OATP1B1 y OATP1B3**

Darolutamida es un inhibidor de la proteína de resistencia del 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 concomitante de una dosis única de rosuvastatina (5 mg) junto con alimentos, dio como resultado un aumento de aproximadamente 5 veces la exposición media (ABC) y la C_{máx} de rosuvastatina.

Esto indica que la administración concomitante de NUBEQA puede aumentar las concentraciones plasmáticas de otros sustratos concomitantes de la BCRP, OATP1B1 u OATP1B3 (por ejemplo, metotrexato, sulfasalazina, fluvastatina, atorvastatina). Por lo tanto, debe seguirse la recomendación relacionada en la información del producto de estos sustratos cuando se administre de manera concomitante con NUBEQA.

4.5.2.2 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”).

4.5.2.3 Sustratos de P-gp

La administración concomitante de darolutamida con dabigatrán etexilato, el sustrato sensible de P-gp, no reveló ningún aumento en la exposición (ABC y C_{máx}) de dabigatrán.

Esto indica que NUBEQA se puede administrar de manera concomitante con sustratos de P-gp sin presentar interacciones farmacológicas clínicamente relevantes.

4.5.2.4 Sustratos de CYP

Darolutamida es un inductor débil de CYP3A4. La administración de darolutamida (600 mg dos veces al día durante 9 días) previa a la administración concomitante de una dosis única de midazolam (1 mg), sustrato sensible de CYP3A4, junto con alimentos, redujo la exposición media (ABC) y la C_{máx} de midazolam en un 29% y un 32%, respectivamente.

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

Esto indica que NUBEQA se puede administrar de manera concomitante con sustratos de CYP (por ejemplo, warfarina, L-tiroxina, omeprazol) sin presentar interacciones farmacológicas 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).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUBEQA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg****4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia****4.6.1 Embarazo y lactancia**

NUBEQA no está indicado para mujeres. NUBEQA no debe usarse en mujeres que están, o pueden estar embarazadas o en periodo de lactancia.

4.6.2 Fertilidad

No existen datos en humanos sobre el efecto de NUBEQA en la fertilidad.

Estudios en animales mostraron que darolutamida afectaba al sistema reproductor de ratas y perros machos (véase la sección “Datos preclínicos sobre seguridad”).

4.6.3 Mujeres en edad de procrear / Anticoncepción

Si el paciente tiene relaciones sexuales con una mujer en edad de procrear, debe usarse un anticonceptivo altamente eficaz durante el tratamiento con NUBEQA y durante la 1° semana posterior a la finalización, para prevenir el 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 1° semana posterior a la finalización del mismo. Debe evitarse la exposición del feto a un inhibidor de los receptores de andrógenos mediante una transferencia de esperma a la mujer embarazada, ya que esto podría afectar el desarrollo del feto.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

No existen evidencias que indiquen que NUBEQA afecte la capacidad para conducir u operar maquinaria.

4.8 Efectos adversos**4.8.1 Resumen del perfil de seguridad****4.8.1.1 CPRCnm (ARAMIS)**

El perfil de seguridad de NUBEQA en el CPRCnm se basa en datos de 1508 pacientes, de los cuales 954 recibieron al menos una dosis de NUBEQA en el estudio ARAMIS.

La reacción adversa al medicamento observada con **mayor frecuencia** ($\geq 10\%$) en los pacientes con CPRCnm que recibieron NUBEQA es la fatiga.

4.8.1.2 CPHSm (ARASENS)

El perfil de seguridad de NUBEQA en el CPHSm se basa en datos de 1302 pacientes, de los cuales 652 recibieron al menos una dosis de NUBEQA en el estudio ARASENS.

Las reacciones adversas al medicamento observadas con **mayor frecuencia** ($\geq 10\%$) en los pacientes con CPHSm que recibieron NUBEQA en combinación con docetaxel fueron sarpullido e hipertensión.

4.8.2 Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento 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 conforme a la Clasificación por Órganos y Sistemas (MedDRA). Se utiliza el término más adecuado de MedDRA para describir alguna reacción, así como sus sinónimos y padecimientos relacionados.

Las reacciones adversas al medicamento se agrupan conforme a sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen mediante la siguiente convención: muy frecuente: $\geq 1/10$; frecuente: $\geq 1/100$ a $< 1/10$.

Dentro de cada grupo de frecuencia se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden de gravedad descendente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUBEQA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg**

4.8.2.1 CPRCnm (ARAMIS)**Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento reportadas en pacientes tratados con NUBEQA en el estudio ARAMIS**

Clasificación por Órganos y Sistemas (MedDRA versión 21.0)	Muy frecuente	Frecuente
<u>Trastornos cardíacos</u>		<u>Cardiopatía isquémica c</u> <u>Insuficiencia cardíaca d</u>
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		Sarpullido ^a
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor en extremidades <u>Dolor musculoesquelético</u> <u>Fracturas</u>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga <u>/trastornos asténicos</u> ^b	

^a Incluye sarpullido, sarpullido macular, sarpullido maculopapular, sarpullido papular, sarpullido pustular, eritema, dermatitis

^b Incluye astenia, fatiga, malestar, letargo

c 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.

d Incluye insuficiencia cardíaca, insuficiencia

4.8.2.2 CPHSm (ARANSENS)**Tabla 2: Reacciones adversas al medicamento reportadas en el estudio ARANCENS ^a**

Clasificación por Órganos y Sistemas (MedDRA versión 24.1)	Muy frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión ^c
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	Sarpullido ^{b, d}

^a 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.

^b La incidencia fue mayor durante los primeros 6 meses de tratamiento.

^c Incluye hipertensión, aumento de la presión arterial, crisis hipertensiva, emergencia hipertensiva.

^d Incluye sarpullido, erupción por fármacos, sarpullido eritematoso, sarpullido folicular, sarpullido macular, sarpullido maculopapular, sarpullido papular, sarpullido pruriginoso, sarpullido pustular, sarpullido vesicular, eritema, dermatitis.

4.8.3 Anomalías en las pruebas de laboratorio**Elevación de transaminasas hepáticas**

Se han reportado casos de reacciones hepáticas idiosincráticas con incrementos de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) de ≥ 5 a ≥ 20 veces mayor al límite normal (ULN) en estudios clínicos con NUBEQA. El tiempo hasta el inicio osciló entre 1 mes y 10,5 meses después del inicio de NUBEQA. Las elevaciones de ALT y AST fueron reversibles luego de la discontinuación de NUBEQA. En caso de elevación de transaminasas hepáticas que sugieran daño hepático idiosincrático inducido por fármacos relacionado con NUBEQA, discontinue permanentemente NUBEQA.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUBEQA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg**

4.8.3.1 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) ^a		Placebo (N=554) ^a	
	Todos los grados ^b	Grado 3/4 ^b	Todos los grados ^b	Grado 3/4 ^b
Trastornos hemáticos y del sistema linfático				
Disminución en el recuento de neutrófilos	19,6%	3,5%	9,4%	0,5%
Trastornos hepato biliares				
Aumento de bilirrubina	16,4%	0,1%	6,9%	0
Aumento de AST	22,5%	0,5%	13,6%	0,2%

^a 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.

^b 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.

4.8.3.2 CPHSm (ARASENS)

Tabla 4: Anomalías en las pruebas de laboratorio reportadas en el estudio ARASENS^a

Parámetro de laboratorio (en % de muestras analizadas)	NUBEQA + docetaxel (N=652) ^b		Placebo + docetaxel (N=650) ^b	
	Todos los grados ^c	Grado 3/4 ^c	Todos los grados ^c	Grado 3/4 ^c
Trastornos hepato biliares				
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%

^a 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.

^b 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.

^c 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).

4.9 Sobredosis

La dosis más elevada de NUBEQA 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.

Considerando la absorción saturable (véase la sección “Propiedades farmacocinéticas” - “Linealidad / No linealidad”) y la falta de evidencia de toxicidad aguda, no se espera que la ingesta de una dosis más elevada a la recomendada de darolutamida conduzca a la toxicidad.

En el caso de que se ingiera una dosis más elevada a la recomendada, el tratamiento con NUBEQA puede continuarse con la siguiente dosis según lo previsto.

No existe un antídoto específico para NUBEQA y los síntomas por sobredosis no están establecidos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antiandrógenos

Código ATC: L02BB06

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUBEQA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg****5.1.1 Mecanismo de acción**

Darolutamida es un antagonista no esteroideo de los receptores de andrógenos con una estructura polar sustituida flexible de pirazol que se une con alta afinidad directamente al dominio de unión del ligando del receptor para retener una potente actividad antagonista contra el receptor de andrógenos (RA).

Darolutamida inhibe competitivamente la unión de andrógenos, la translocación nuclear de receptores de andrógenos y la transcripción mediada por el RA.

Darolutamida tiene una potente eficacia antitumoral *in vivo* (disminuye la proliferación de células tumorales) que genera la disminución del volumen tumoral en modelos de xenoinjerto de cáncer de próstata, incluido el modelo VCaP resistente a la castración, que sobreexpresa el RA.

5.1.2 Efectos farmacodinámicos

Los pacientes que recibieron darolutamida en el estudio ARAMIS demostraron una tasa de respuesta confirmada del Antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés) significativamente más alta (definida como una reducción $\geq 50\%$ respecto al valor inicial), en comparación con los pacientes que recibieron placebo, 84,0% frente a 7,9% (diferencia = 76,1%, $p < 0,000001$). La mediana de la reducción del PSA con respecto al valor inicial 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 del estudio de fase III (ARAMIS), no se observó ninguna prolongación de la media del intervalo QTcF (es decir, mayor a 10 ms) después de la administración oral de 600 mg de darolutamida dos veces al día en comparación con el placebo.

5.1.3 Eficacia y seguridad clínica

La eficacia y la 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.

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

Se evaluó la eficacia y seguridad de NUBEQA en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, de fase III (ARAMIS), en pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración con un tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (PSADT, por sus siglas en inglés) de ≤ 10 meses. En total, 1509 pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir 600 mg de darolutamida por 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 debajo de la bifurcación aórtica se les permitió ingresar al estudio. La ausencia o presencia de metástasis se evaluó mediante una revisión radiológica central independiente. En estos análisis se incluyeron 89 pacientes a los que se les identificó retrospectivamente con metástasis al inicio del estudio. La aleatorización se estratificó por PSADT (≤ 6 meses o > 6 meses) y el uso de tratamiento dirigido a los osteoclastos al inicio del estudio (sí o no).

Las siguientes características demográficas y de la enfermedad de los pacientes estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 74 años (intervalo de 48-95) y el 9% de los pacientes tenían 85 años o más. La distribución racial fue: 79% blancos, 13% asiáticos y 3% negros. La mayoría de los pacientes presentó una puntuación de Gleason de 7 o más en el momento del diagnóstico (73%). La mediana del PSADT fue de 4,5 meses. Nueve por ciento (9%) de los pacientes se sometió a una orquiectomía previa, 25% de los pacientes se sometió a una prostatectomía previa y 50% de los pacientes se sometió a al menos una radioterapia previa. El setenta y seis por ciento (76%) de los pacientes recibió más de un tratamiento antihormonal previo. La mayoría de los pacientes presentó una puntuación de 0 (69%) en el Estatus de Desempeño del Eastern Cooperative Oncology Group [Grupo Oncológico Cooperativo del Este] (ECOG PS) al ingresar al estudio. Se permitió el

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUBEQA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg**

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 NUBEQA continuó hasta la progresión radiográfica de la enfermedad según lo evaluado por imagenología convencional (TC, RMN, gammagrafía ósea con Tc99m) mediante revisión central enmascarada, toxicidad inaceptable o retiro.

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 transcurrido hasta la progresión del dolor, el tiempo transcurrido hasta el inicio de la primera quimioterapia citotóxica para el cáncer de próstata y el tiempo transcurrido hasta los primeros eventos esqueléticos sintomáticos (definidos como la aparición de cualquiera de los siguientes: radioterapia de haz externo para aliviar los síntomas esqueléticos, fractura ósea patológica sintomática nueva, compresión de la médula espinal o intervención quirúrgica ortopédica relacionada con el tumor).

El tratamiento con NUBEQA produjo una mejoría estadísticamente significativa en la SLM en comparación con el placebo, con un valor p de <0,000001 y un cociente de riesgos (HR, por sus siglas en inglés) de 0,413 (véase la Tabla 5 y la Figura 1).

Los resultados de la SLM coincidieron entre los subgrupos de pacientes, independientemente del PSADT, el uso previo de agentes dirigidos al hueso o a la enfermedad locorregional. Los subgrupos adicionales con resultados consistentes de SLM incluyeron el PSA al inicio del estudio, la puntuación de Gleason al 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 la SLM, a los pacientes que recibían placebo se les ofreció un tratamiento abierto con NUBEQA (opción cruzada) una vez que se desenmascaró el estudio. 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 de la supervivencia global en comparación con el placebo (HR=0,685, p=0,003048, la mediana no se alcanzó en ninguno de los grupos, véase la Tabla 5 y la 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 la 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 eventos (%)		Mediana (IC del 95%)		Cociente de riesgos ^b (Intervalo de confianza [IC] del 95%) Valor p (bilateral)
	NUBEQA (N=955)	Placebo ^a (N=554)	NUBEQA (N=955)	Placebo ^a (N=554)	
Supervivencia libre de metástasis ^c	221 (23,1%)	216 (39,0%)	40,4 meses (34,3, NR)	18,4 meses (15,5, 22,3)	0,413 (0,341, 0,500) <0,000001
Supervivencia global	148 (15,5%)	106 (19,1%)	NR (56,1, NR)	NR (46,9, NR)	0,685 (0,533, 0,881) 0,003048
Tiempo transcurrido hasta la progresión del dolor ^{c,d}	251 (26,3%)	178 (32,1%)	40,3 meses (33,2, 41,2)	25,4 meses (19,1, 29,6)	0,647 (0,533, 0,785) 0,000008
Tiempo transcurrido hasta el inicio de la primera quimioterapia citotóxica	127 (13,3%)	98 (17,7%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,579 (0,444, 0,755) 0,000044
Tiempo transcurrido hasta el primer evento esquelético sintomático	29 (3,0%)	28 (5,1%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,484 (0,287, 0,815) 0,005294

^a Incluyendo a 170 pacientes que cruzaron al grupo abierto de darolutamida

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUBEQA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg**

^b El cociente de riesgos < 1 favorece a NUBEQA

^c 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.

^d Desenlace reportado por el paciente según lo evaluado por el Cuestionario breve del dolor (versión corta)

NR no alcanzado

El tratamiento con NUBEQA dio como resultado una supervivencia libre de progresión (SLP, mediana de 36,8 frente a 14,8 meses, HR=0,380, p<0,000001) y un tiempo transcurrido hasta la progresión del PSA (mediana de 29,5 frente a 7,2 meses, HR=0,164, p<0,000001) más prolongados. El efecto observado fue consistente en todas las mediciones de la supervivencia (SLM, SG y SLP).

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de metástasis (ARAMIS)

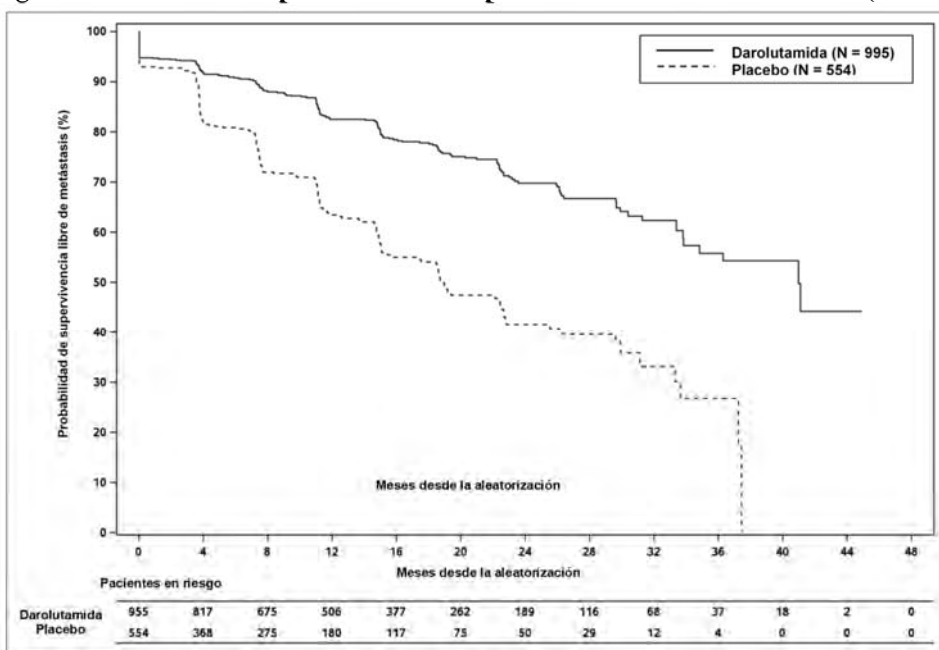
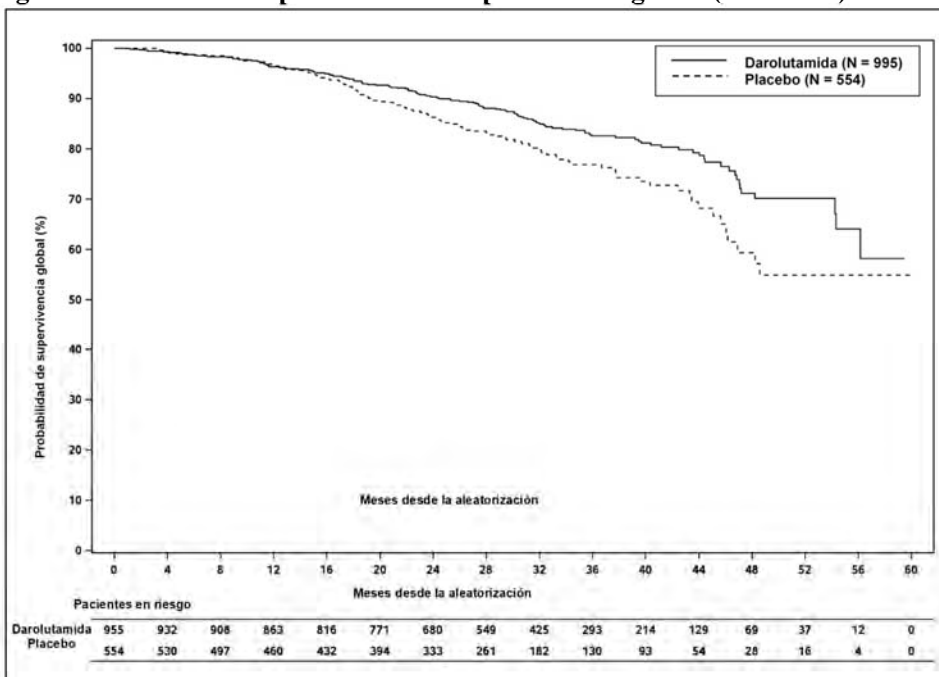


Figura 2: Curvas de Kaplan Meier de supervivencia global (ARAMIS)



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUBEQA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg****5.1.3.2 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/m² 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 ≥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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUBEQA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg**

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 ^b (Intervalo de confianza [IC] del 95%) Valor p (unilateral) ^c
	NUBEQA+ docetaxel (N=651)	Placebo+ docetaxel (N=654) ^a	NUBEQA+ docetaxel (N=651)	Placebo+ docetaxel (N=654) ^a	
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 CPRC	225 (34,6%)	391 (59,8%)	NR (NR, NR)	19,1 (16,5, 21,8)	0,357 (0,302, 0,421) <0,0001
Tiempo transcurrido hasta la progresión del dolor ^d	222 (34,1%)	248 (37,9%)	NR (30,5, NR)	27,5 (22,0, 36,1)	0,792 (0,660, 0,950) 0,0058
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

^a Un paciente del grupo placebo fue excluida de todos los análisis

^b Coeficiente de riesgos < 1 favorece a NUBEQA

^c Con base en la prueba de rangos logarítmicos estratificada

^d 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

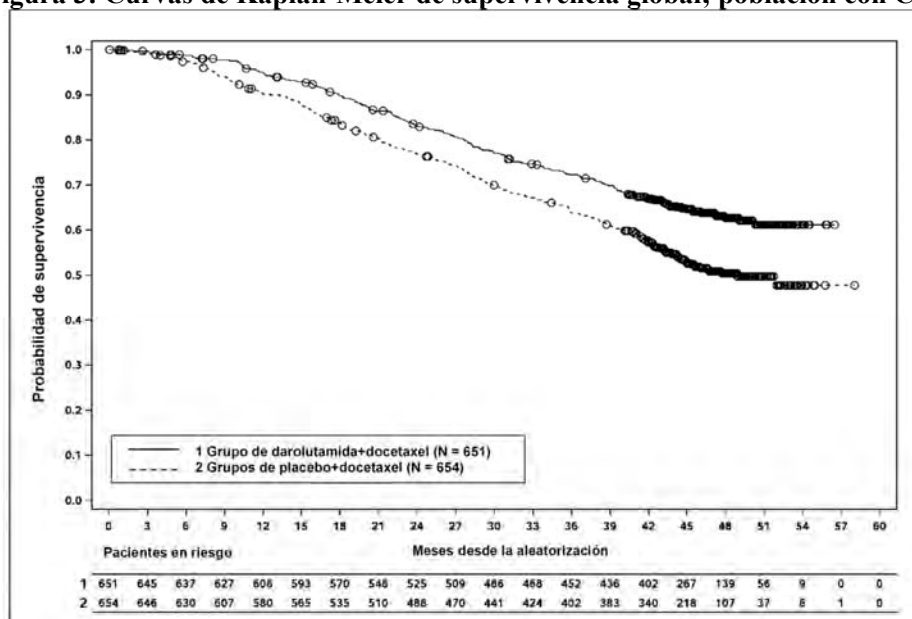
La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se mantuvo durante el tratamiento para los pacientes de ambos grupos, según la Evaluación funcional del tratamiento del cáncer/Cuestionario de 17 ítems del índice de síntomas del cáncer de próstata de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN-FACT FPSI-17).

El tratamiento con NUBEQA+docetaxel dio como resultado retrasos clínicamente significativos en el tiempo de inicio del uso de opioides durante ≥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).

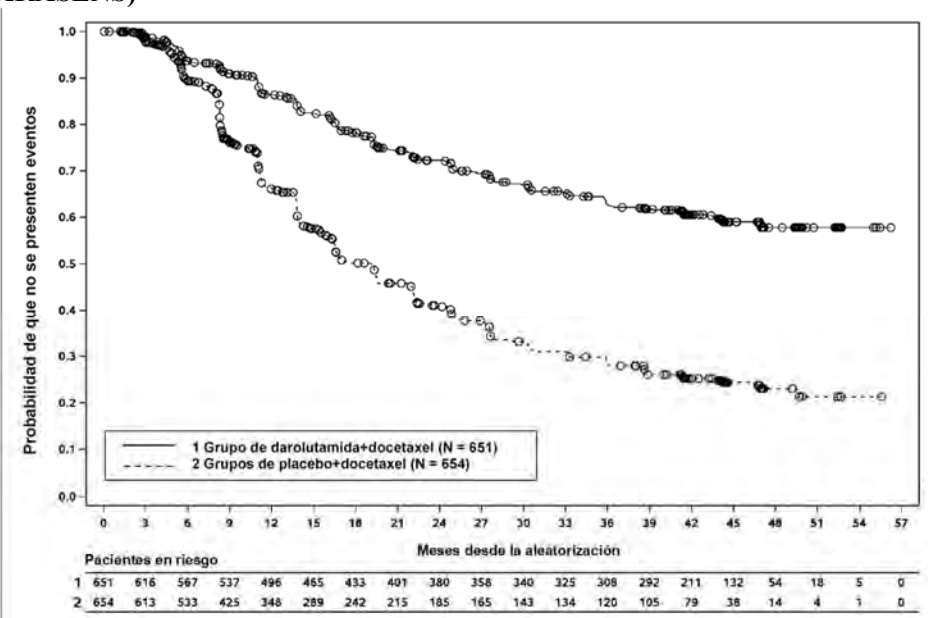
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUBEQA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg**

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global; población con CPHSm (ARASENS)^a



^a 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)



5.2 Propiedades farmacocinéticas

5.2.1 Introducción general

Darolutamida consta de dos diastereómeros [(*S,R*) darolutamida y (*S,S*) darolutamida] que se interconvierten a través del principal metabolito circulante llamado ceto darolutamida. *In vitro*, las tres sustancias muestran una

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUBEQA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg**

actividad farmacológica similar. Darolutamida es poco soluble en solventes acuosos en un amplio intervalo de pH y generalmente es más soluble en solventes orgánicos.

5.2.2 Absorción

Tras la administración oral de 600 mg (2 comprimidos de 300 mg), las concentraciones plasmáticas máximas de darolutamida de 4,79 mg/L (coeficiente de variación: 30,9%) suelen alcanzarse 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, esto con base en los datos del ABC(0-12) en estado de equilibrio. Después de la administración oral junto con alimentos, el estado de equilibrio se alcanza tras 2-5 días de dosis repetidas dos veces al día.

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

5.2.3 Distribución

El volumen aparente de distribución de darolutamida después de la administración intravenosa es de 119 L, lo que indica que darolutamida se distribuye ampliamente por todo el organismo, tanto en los espacios líquidos intracelulares como en los extracelulares.

Darolutamida se une de forma moderada (92%) a las proteínas plasmáticas humanas sin ninguna diferencia entre los dos diastereómeros. El metabolito principal de darolutamida, la ceto darolutamida, está altamente ligado (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 ABC(0-24) son muy bajas, con una exposición plasmática del 4,5% después de una dosis única en ratas y del 1,9 - 3,9% después de dosis repetidas en ratones. Esto indica que el paso de darolutamida a través de la barrera hematoencefálica intacta en ratas y ratones es bajo y que existe una baja probabilidad de que darolutamida atraviese la barrera hematoencefálica intacta en humanos en un grado que sea clínicamente relevante.

5.2.4 Metabolismo / Biotransformación

Los diastereómeros (*S,R*) darolutamida y (*S,S*) darolutamida pueden interconvertirse a través del metabolito ceto darolutamida con una preferencia por (*S,S*) darolutamida.

Después de la administración oral única de 300 mg de ¹⁴C darolutamida en forma de solución oral, la ceto darolutamida es el único metabolito principal con una exposición total en plasma aproximadamente 2 veces mayor que la de darolutamida. Darolutamida y ceto darolutamida representaron en conjunto el 87,4% de la radiactividad de ¹⁴C en el plasma, lo que indica que el resto de los metabolitos son de menor importancia.

Darolutamida se metaboliza principalmente a través del metabolismo oxidativo mediado principalmente por CYP3A4, así como por la glucuronidación directa mediada preferentemente por UGT1A9 y UGT1A1. Además, se demostró que principalmente las isoformas de AKR1C catalizan la reducción de ceto darolutamida a los diastereómeros del fármaco.

5.2.5 Eliminación / Excreción

La vida media efectiva de darolutamida y ceto darolutamida en el plasma de los pacientes es de aproximadamente 20 horas. De los dos diastereómeros que componen la darolutamida, (*S,R*) darolutamida tiene una vida media efectiva más corta de 9 horas en comparación con (*S,S*) darolutamida con una vida media efectiva de 22 horas.

La depuración de darolutamida después de la administración intravenosa fue de 116 mL/min (CV: 39,7%). Un total de 63,4% del material relacionado con el fármaco se excreta en la orina (aproximadamente un 7% sin cambios), 32,4% se excreta en las heces. Más del 95% de la dosis se recuperó dentro de los 7 días después de la administración.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUBEQA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg****5.2.6 Linealidad / No linealidad**

En el intervalo de dosis de 100 a 700 mg (después de una dosis única y en estado de equilibrio), la exposición a los dos diastereómeros y al metabolito principal, ceto darolutamida, aumenta linealmente de forma casi dependiente de la dosis. Con base en una absorción saturada, no se observó ningún aumento adicional en la exposición a darolutamida con la dosis de 900 mg dos veces al día.

5.2.7 Información adicional sobre poblaciones especiales**5.2.7.1 Pacientes con insuficiencia hepática**

En un estudio clínico farmacocinético, la $C_{máx}$ y el ABC de darolutamida fueron 1,5 y 1,9 veces más altos en pacientes sin cáncer con insuficiencia hepática moderada en comparación con voluntarios sanos. No existen datos de pacientes con insuficiencia hepática grave.

5.2.7.2 Pacientes con insuficiencia renal

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

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

La farmacocinética de darolutamida no se ha estudiado en pacientes con nefropatía terminal que reciben diálisis (TFGe <15 mL/min/1,73 m²).

5.2.7.3 Pacientes pediátricos

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de NUBEQA en niños y adolescentes menores de 18 años.

5.2.7.4 Pacientes geriátricos

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de darolutamida con base en la edad (41-95 años).

5.2.7.5 Diferencias étnicas

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Además de los cambios observados en los órganos reproductores en todos los estudios de toxicología animal, los datos no clínicos no revelan ningún peligro especial para los humanos con base en los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad por dosis repetidas y genotoxicidad.

5.3.1 Toxicidad sistémica

En estudios de toxicidad por dosis repetidas en ratas y perros, los principales hallazgos fueron cambios en los órganos reproductores masculinos (disminución del peso de los órganos con atrofia de la próstata y los epidídimos). Estos efectos ocurrieron en exposiciones sistémicas en el intervalo de la exposición humana prevista o por debajo del mismo (con base en la comparación del ABC). Los cambios adicionales en los tejidos reproductivos incluyeron un aumento mínimo en la vacuolización de la glándula pituitaria, atrofia en las vesículas seminales y las glándulas mamarias en ratas, así como hipospermia testicular, dilatación y degeneración de los túbulos seminíferos en perros. Los cambios en los órganos reproductores masculinos en ambas especies coincidieron con la actividad farmacológica de darolutamida y se revirtieron o resolvieron parcialmente después de periodos de recuperación de 4 a 8 semanas. No se observaron efectos en los órganos reproductores femeninos de ratas y perros. No se observaron cambios significativos en la patología ni en la histopatología clínica de ningún otro órgano, incluyendo al hígado.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUBEQA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg****5.3.2 Embriotoxicidad / Teratogenicidad**

No se han realizado estudios sobre la toxicidad durante el desarrollo.

5.3.3 Toxicidad en la reproducción

No se han realizado estudios sobre la toxicidad reproductiva. Sin embargo, en estudios de toxicidad por dosis repetidas en ratas y perros, se observó atrofia e hipospermia en el sistema reproductor masculino, lo que coincide con la actividad farmacológica de darolutamida.

5.3.4 Genotoxicidad y carcinogénesis

Darolutamida no indujo mutaciones en el ensayo de mutagénesis microbiana (Ames). En altas concentraciones, darolutamida indujo aberraciones cromosómicas estructurales *in vitro* en linfocitos humanos cultivados. Sin embargo, en la prueba combinada *in vivo* de micronúcleos en la médula ósea y el ensayo Comet en el hígado y el duodeno de la rata, no se observó genotoxicidad. En general, darolutamida no mostró un potencial genotóxico relevante para el uso humano.

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinógeno de NUBEQA.

5.3.5 Seguridad farmacológica

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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**

Núcleo del comprimido:

Fosfato de calcio hidrogenado

Croscarmelosa sódica

Lactosa monohidrato

Estearato de magnesio

Povidona K 30

Recubrimiento:

Hipromelosa 15 cP

Lactosa monohidrato

Macrogol 3350

Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No aplica.

6.3 Vida útil

De acuerdo a lo indicado en el envase

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

De acuerdo con lo aprobado en el registro.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario