

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Esta información para prescribir reducida no incluye toda la información necesaria para usar NUBEQA de forma segura y efectiva. Véase la información para prescribir completa de NUBEQA.

NUBEQA® (darolutamida) comprimidos para uso oral  
Aprobación inicial en EE. UU: 2019

### ----- CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES -----

Posología y administración (2.2) 10/2023  
Advertencias y precauciones (5.1) 10/2023

### ----- INDICACIONES Y USO -----

NUBEQA es un inhibidor del receptor de andrógenos indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm). (1)
- cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con docetaxel. (1)

### ----- POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN -----

Posología recomendada: NUBEQA 600 mg, (dos comprimidos de 300 mg) administrados por vía oral dos veces al día. Tragar los comprimidos enteros. Tomar NUBEQA con alimentos. (2.1)

Para los pacientes con CPHSm tratados con NUBEQA en combinación con docetaxel, administrar el primer ciclo de docetaxel dentro de las 6 semanas siguientes al inicio del tratamiento con NUBEQA. (2.1)

Los pacientes también deben recibir un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) de manera concurrente o haberse sometido a una orquiectomía bilateral. (2.1)

### ----- FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES -----

Comprimidos: 300 mg (3)

### ----- CONTRAINDICACIONES -----

Ninguna. (4)

### ----- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -----

- **Cardiopatía isquémica:** Optimizar el manejo de los factores de riesgo cardiovasculares. Monitorear los signos y señales de arteriopatía coronaria. Interrumpir el tratamiento con NUBEQA en caso de eventos de grado 3-4. (5.1)
- **Crisis convulsiva:** Considerar la interrupción de NUBEQA en pacientes que desarrollen una crisis convulsiva durante el tratamiento. (5.2)
- **Toxicidad embrionaria y fetal:** NUBEQA puede causar daño fetal y pérdida del embarazo. Advertir a los hombres con parejas de sexo femenino con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces. (5.3, 8.1, 8.3)

### ----- REACCIONES ADVERSAS -----

**CPRCnm:** Las reacciones adversas más frecuentes, incluyendo las anomalías en las pruebas de laboratorio (>2 % con un aumento  $\geq$  2 % con respecto al placebo), son aumento de la AST, disminución del recuento de neutrófilos, fatiga, aumento de la bilirrubina, dolor en las extremidades y sarpullido. (6.1)

**CPHSm:** Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq$  10 % con un aumento  $\geq$  2 % con respecto al placebo con docetaxel) son estreñimiento, sarpullido, disminución del apetito, hemorragia, aumento de peso e hipertensión.

Las anomalías más frecuentes en las pruebas de laboratorio ( $\geq$  30 %) son anemia, hiperglucemia, disminución del recuento de linfocitos, disminución del recuento de neutrófilos, aumento de la AST, aumento de la ALT e hipocalcemia. (6.1)

Para reportar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. llamando al 1-888-842-2937 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o [WWW.FDA.GOV/MEDWATCH](http://WWW.FDA.GOV/MEDWATCH).

### ----- INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS -----

- **Inductores combinados de la P-gp y potentes o moderados del CYP3A:** Evitar el consumo simultáneo. (7.1)
- **Inhibidores combinados de la P-gp y potentes del CYP3A:** Monitorear a los pacientes con mayor frecuencia para detectar reacciones adversas a NUBEQA. (7.1)
- **Sustratos de BCRP:** Evitar el uso concomitante con fármacos que sean sustratos de BCRP siempre que sea posible. Si se utilizan en conjunto, monitorear a los pacientes con mayor frecuencia para detectar reacciones adversas y considerar la reducción de la dosis del fármaco sustrato de BCRP. (7.2)
- **Sustratos de OATP1B1 y OATP1B3:** El uso concomitante de NUBEQA puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de OATP1B1 u OATP1B3. Si se utilizan en conjunto, monitorear a los pacientes con mayor frecuencia para detectar reacciones adversas y considerar la reducción de la dosis de estos fármacos. (7.2)

### ----- USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS -----

- **Insuficiencia renal grave (sin hemodiálisis):** La dosis recomendada es de 300 mg dos veces al día. (8.6)
- **Insuficiencia hepática moderada:** La dosis recomendada es de 300 mg dos veces al día. (8.7)

Véase en el apartado 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 10/2023

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA: ÍNDICE\*

### [1 INDICACIONES Y USO](#)

### [2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN](#)

#### [2.1 Posología recomendada](#)

#### [2.2 Modificación de la dosis](#)

#### [2.3 Posología recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave](#)

#### [2.4 Posología recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada](#)

### [3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES](#)

### [4 CONTRAINDICACIONES](#)

### [5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES](#)

#### [5.1 Cardiopatía isquémica](#)

#### [5.2 Crisis convulsiva](#)

#### [5.3 Toxicidad embrionaria y fetal](#)

### [6 REACCIONES ADVERSAS](#)

#### [6.1 Experiencia en estudios clínicos](#)

### [7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS](#)

#### [7.1 Efectos de otros fármacos sobre NUBEQA](#)

#### [7.2 Efectos de NUBEQA sobre otros fármacos](#)

### [8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS](#)

#### [8.1 Embarazo](#)

#### [8.2 Lactancia](#)

#### [8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo](#)

#### [8.4 Uso pediátrico](#)

#### [8.5 Uso geriátrico](#)

#### [8.6 Insuficiencia renal](#)

#### [8.7 Insuficiencia hepática](#)

### [10 SOBREDOSIS](#)

### [11 DESCRIPCIÓN](#)

### [12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA](#)

#### [12.1 Mecanismo de acción](#)

#### [12.2 Farmacodinámica](#)

#### [12.3 Farmacocinética](#)

### [13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA](#)

#### [13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad](#)

### [14 ESTUDIOS CLÍNICOS](#)

### [16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO](#)

### [17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE](#)

\*Las secciones o subsecciones omitidas de la Información para prescribir completa no se incluyen en la lista.

---

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA

### 1 INDICACIONES Y USO

NUBEQA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm)
- cáncer de próstata hormono sensible metastásico (CPHSm) en combinación con docetaxel.

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Posología recomendada

##### CPRCnm y CPHSm

La dosis recomendada de NUBEQA es de 600 mg (dos comprimidos de 300 mg) por vía oral, dos veces al día, con alimentos [*véase Farmacología clínica (12.3)*].

Continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable.

Los pacientes en tratamiento con NUBEQA deben recibir también un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) de manera concurrente o haberse sometido a una orquiectomía bilateral.

Advertir a los pacientes que traguén los comprimidos enteros con alimentos, que tomen cualquier dosis olvidada en cuanto lo recuerden antes de la siguiente dosis programada, y que no tomen dos dosis juntas para compensar una dosis olvidada.

##### CPHSm

Para los pacientes con CPHSm tratados con NUBEQA en combinación con docetaxel, administrar el primero de los 6 ciclos de docetaxel dentro de las 6 semanas siguientes al inicio del tratamiento con NUBEQA. Consultar la información para prescribir de docetaxel para obtener datos adicionales sobre la dosificación, incluidas las modificaciones de la dosis.

El tratamiento con NUBEQA puede continuarse hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable, incluso si se retrasa, interrumpe o suspende un ciclo de docetaxel [*véase Posología y administración (2.2)*].

#### 2.2 Modificación de la dosis

Si un paciente experimenta una reacción adversa de grado 3 o mayor, o una reacción adversa intolerable, suspender NUBEQA o reducir la dosis a 300 mg dos veces al día hasta que los síntomas mejoren. NUBEQA puede reanudarse a una dosis de 600 mg dos veces al día cuando la reacción adversa vuelva a los valores iniciales [*véase Reacciones adversas (6.1)*]. No se recomienda reducir la dosis por debajo de 300 mg dos veces al día.

Para los pacientes que experimentan cardiopatía isquémica o crisis convulsivas, es posible que se requieran modificaciones de dosis adicionales [*véase Advertencias y precauciones (5.1 y 5.2)*].

#### 2.3 Posología recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave

Para pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe 15–29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) que no reciben hemodiálisis, la dosis recomendada de NUBEQA es de 300 mg dos veces al día [*véase Uso en poblaciones específicas (8.6)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

#### 2.4 Posología recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada

Para pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis recomendada de NUBEQA es de 300 mg dos veces al día [*véase Uso en poblaciones específicas (8.7)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos (300 mg): comprimidos recubiertos ovalados de color blanco a blanquecino, marcados con "300" en un lado y "Bayer" en el otro.

### 4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Cardiopatía isquémica

Se produjeron casos de cardiopatía isquémica, incluidos casos mortales, en pacientes que recibieron NUBEQA.

En un estudio aleatorizado de pacientes con CPRCnm (ARAMIS), 3.2 % de los pacientes que recibieron NUBEQA y 2.5 % de los que recibieron placebo presentaron cardiopatía isquémica, incluyendo eventos de grado 3-4 en el 1.7 % y el 0.4 %, respectivamente. Los eventos isquémicos provocaron la muerte en el 0.3 % de los pacientes que recibieron NUBEQA y en el 0.2 % de los que recibieron placebo.

En un estudio aleatorizado de pacientes con CPHSm (ARASENS), el 3.2 % de los pacientes recibieron NUBEQA con docetaxel y 2 % de los pacientes que recibieron placebo con docetaxel presentaron cardiopatía isquémica, incluyendo eventos de grado 3-4 en el 1.3 % y el 1.1 %, respectivamente. Los eventos isquémicos provocaron la muerte en el 0.3 % de los pacientes que recibieron NUBEQA con docetaxel y en el 0 % de quienes recibieron placebo con docetaxel.

Monitorear los signos y síntomas de la cardiopatía isquémica. Optimizar el tratamiento de los factores de riesgo cardiovasculares, como la hipertensión, la diabetes o la dislipidemia. Interrumpir el tratamiento con NUBEQA en caso de cardiopatía isquémica de grado 3-4.

### 5.2 Crisis convulsiva

Ocurrieron crisis convulsivas en pacientes que recibieron NUBEQA.

En ARAMIS, ocurrieron crisis convulsivas de Grado 1-2 en el 0.2 % de los pacientes que recibieron NUBEQA y 0.2 % de los que recibieron placebo. Las crisis convulsivas se presentaron 261 y 456 días después del inicio del tratamiento con NUBEQA.

En ARASENS, ocurrieron crisis convulsivas en el 0.6 % de los pacientes que recibieron NUBEQA con docetaxel, incluyendo un evento de grado 3, y en el 0.2 % de los que recibieron placebo con docetaxel. Las crisis convulsivas se presentaron entre 38 y 340 días después del inicio del tratamiento con NUBEQA.

Se desconoce si los medicamentos antiepilépticos evitarán las crisis convulsivas con NUBEQA. Advertir a los pacientes sobre el riesgo de desarrollar una crisis convulsiva mientras reciben NUBEQA y de realizar cualquier actividad en la que la pérdida repentina de la conciencia pueda causar daños a ellos mismos o a otras personas. Considerar la interrupción de NUBEQA en pacientes que desarrollen una crisis convulsiva durante el tratamiento.

### 5.3 Toxicidad embrionaria y fetal

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NUBEQA en mujeres. Basado en su mecanismo de acción, NUBEQA puede causar daño fetal y pérdida del embarazo cuando se administra a una mujer embarazada [véase *Farmacología clínica* (12.1)].

Aconsejar a los hombres con parejas de sexo femenino con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 1 semana después de la última dosis de NUBEQA [véase *Uso en poblaciones específicas* (8.1, 8.3)].

## 6 REACCIONES ADVERSAS

### 6.1 Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco, y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

#### Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico

La seguridad de NUBEQA se evaluó en ARAMIS, un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado (2:1), doble ciego y controlado por placebo, en el que participaron pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) [véase *Estudios clínicos* (14)]. Los pacientes recibieron NUBEQA a una dosis de 600 mg, o un placebo, dos veces al día. Todos los pacientes del estudio ARAMIS recibieron un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) concomitante o se habían sometido a una orquiectomía bilateral. Entre los pacientes que recibieron NUBEQA, la mediana de duración de la exposición fue de 14.8 meses (intervalo: 0 a 44.3 meses).

Se presentaron reacciones adversas serias en el 25 % de los pacientes que recibieron NUBEQA y en el 20 % de los que recibieron placebo. Las reacciones adversas serias en  $\geq 1$  % de los pacientes que recibieron NUBEQA incluyeron retención urinaria, neumonía y hematuria. Ocurrieron reacciones adversas mortales en el 3.9 % de los pacientes que recibieron NUBEQA y en el 3.2 % de los que recibieron placebo. Las reacciones adversas mortales en los pacientes que recibieron NUBEQA incluyeron la muerte (0.4 %), insuficiencia cardíaca (0.3 %), paro cardíaco (0.2 %), deterioro general de la salud física (0.2 %) y embolismo pulmonar (0.2 %).

Ocurrió interrupción permanente de NUBEQA debido a reacciones adversas en el 9 % de los pacientes que recibieron NUBEQA. Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron una interrupción permanente en los pacientes que recibieron NUBEQA incluyeron insuficiencia cardíaca (0.4 %) y muerte (0.4 %).

En el 13 % de los pacientes tratados con NUBEQA hubo interrupciones de la dosis debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron la interrupción de la dosis en los pacientes que recibieron NUBEQA incluyeron hipertensión (0.6 %), diarrea (0.5 %) y neumonía (0.5 %).

En el 6 % de los pacientes tratados con NUBEQA hubo reducciones de la dosis debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron una reducción de la dosis en los pacientes tratados con NUBEQA incluyeron fatiga (0.7 %), hipertensión (0.3 %) y náuseas (0.3 %).

Las reacciones adversas más frecuentes (>2 % con un aumento de  $\geq 2$  % en comparación con el placebo), incluidas las anomalías en las pruebas de laboratorio, fueron aumento de la AST, disminución del recuento de neutrófilos, fatiga, aumento de la bilirrubina, dolor en las extremidades y sarpullido.

La [Tabla 1](#) resume las reacciones adversas en ARAMIS.

**Tabla 1: Reacciones adversas (>2 % con un aumento  $\geq 2$  % en comparación con el placebo) en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico en ARAMIS**

Reacción adversa	NUBEQA (n=954)		Placebo (n=554)	
	Todos los grados %	Grados 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %
Fatiga <sup>1</sup>	16	0.6	11	1.1
Dolor en las extremidades	6	0	3	0.2
Sarpullido <sup>2</sup>	4	0.1	1.4	0

<sup>1</sup> Incluye fatiga y astenia

<sup>2</sup> Incluye sarpullido, eczema, sarpullido maculopapular, dermatitis, eritema multiforme, sarpullido macular, sarpullido papular, sarpullido pustuloso, exfoliación de la piel

Las reacciones adversas clínicamente relevantes que se presentaron en el 2 % o más de los pacientes tratados con NUBEQA incluyeron cardiopatía isquémica (4 %) e insuficiencia cardíaca (2.1 %).

La [Tabla 2](#) resume las anomalías en las pruebas de laboratorio en ARAMIS.

**Tabla 2: Anomalías en las pruebas de laboratorio en ARAMIS**

Anomalía de laboratorio	NUBEQA (N=954) <sup>1</sup>		Placebo (N=554) <sup>1</sup>	
	Todos los grados %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Aumento de AST	23	0.5	14	0.2
Disminución del recuento de neutrófilos	20	4	9	0.6
Aumento de bilirrubina	16	0.1	7	0

<sup>1</sup> El denominador utilizado para calcular la tasa varió en función del número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento.

#### Cáncer de próstata hormono sensible metastásico

La seguridad de NUBEQA, en combinación con docetaxel, se evaluó en ARASENS, un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego y controlado por placebo, en el que participaron pacientes con CPHSm [véase Estudios clínicos (14)]. Los

pacientes debían recibir NUBEQA a una dosis de 600 mg, o un placebo, dos veces al día en combinación con docetaxel a una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días durante 6 ciclos. Todos los pacientes del estudio ARASENS recibieron un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) concomitante o se habían sometido a una orquiectomía bilateral. A los pacientes con antecedentes médicos de crisis convulsivas se les permitió entrar en el estudio. Entre los pacientes que recibieron NUBEQA, la mediana de duración de la exposición fue de 41 meses (intervalo: 0.1 a 56.5 meses) frente a 16.7 meses (intervalo: 0.3 a 55.8) con placebo. El 88 % y el 86 % de los pacientes recibieron los 6 ciclos previstos de docetaxel, en el grupo de NUBEQA con docetaxel y en el grupo de placebo con docetaxel, respectivamente.

Se presentaron reacciones adversas serias en el 45 % de los pacientes que recibieron NUBEQA con docetaxel y en el 42 % de los que recibieron placebo con docetaxel. Las reacciones adversas serias en  $\geq 2$  % de los pacientes que recibieron NUBEQA con docetaxel incluyeron neutropenia febril (6 %), disminución del recuento de neutrófilos (2.8 %), dolor musculoesquelético (2.6 %) y neumonía (2.6 %). Ocurrieron reacciones adversas mortales en el 4 % de los pacientes que recibieron NUBEQA con docetaxel y en el 4 % de los que recibieron placebo con docetaxel. Las reacciones adversas mortales en los pacientes que recibieron NUBEQA incluyeron COVID-19/neumonía por COVID-19 (0.8 %), infarto de miocardio (0.3 %) y muerte súbita (0.3 %).

Ocurrió interrupción permanente de NUBEQA debido a reacciones adversas en el 14 % de los pacientes tratados en el grupo de NUBEQA con docetaxel. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción permanente de NUBEQA fueron sarpullido (1.1 %), dolor musculoesquelético (0.9 %) y aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) (0.9 %).

La interrupción de la dosis de NUBEQA debido a reacciones adversas tuvo lugar en el 23 % de los pacientes tratados en el grupo de NUBEQA con docetaxel. Las reacciones adversas más frecuentes ( $>2$  %) que requirieron la interrupción de la dosis de NUBEQA fueron aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) (3.2 %), aumento de la AST (3.1 %) y neutropenia febril (2.1 %).

Ocurrió reducción de la dosis de NUBEQA debido a reacciones adversas en el 9 % de los pacientes tratados en el grupo de NUBEQA con docetaxel. Las reacciones adversas más frecuentes ( $>2$  %) que requirieron una reducción de la dosis de NUBEQA fueron aumento de ALT (2.8 %) y aumento de AST (2.5 %).

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 10$  % con un aumento  $\geq 2$  % con respecto al placebo con docetaxel) son estreñimiento, sarpullido, disminución del apetito, hemorragia, aumento de peso e hipertensión. Las anomalías más frecuentes en las pruebas de laboratorio ( $\geq 30$  %) son anemia, hiperglucemia, disminución del recuento de linfocitos, disminución del recuento de neutrófilos, aumento de la AST, aumento de la ALT e hipocalcemia.

La [Tabla 3](#) resume las reacciones adversas en ARASENS.

**Tabla 3: Reacciones adversas ( $\geq 10$  % con un aumento  $\geq 2$  % en comparación con el placebo con docetaxel) en ARASENS**

Reacción adversa	NUBEQA con docetaxel (n=652)		Placebo con docetaxel (n=650)	
	Todos los grados %	Grados 3 o 4 %	Todos los grados %	Grados 3 o 4 %
Estreñimiento	23	0.3	20	0.3
Sarpullido <sup>1</sup>	20	1.8	15	0.2
Disminución del apetito	19	0.2	13	0.6
Hemorragia <sup>2</sup>	18	1.4	13	1.4
Aumento de peso	18	2.1	16	1.2
Hipertensión <sup>3</sup>	14	7	10	3.6

<sup>1</sup> Sarpullido incluye sarpullido, sarpullido maculopapular, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, eczema, dermatitis, exfoliación de la piel, dermatitis acneiforme, erupción por medicamentos, sarpullido pruriginoso, sarpullido eritematoso, eritema multiforme, sarpullido macular, dermatitis exfoliativa generalizada, sarpullido en el pene, eczema dishidrótico, sarpullido papular, dermatitis ampollosa, sarpullido folicular, sarpullido pustuloso, sarpullido vesicular, erupción cutánea tóxica.

<sup>2</sup> Hemorragia incluye hematuria, epistaxis, hemorragia anal, hemorragia hemorroidal, hemorragia rectal, hemorragia digestiva alta, hemoptisis, hemorragia de vías urinarias, accidente cerebrovascular hemorrágico, hemorragia subaracnoidea, hemorragia digestiva baja, cistitis hemorrágica, hemorragia gastrointestinal, hemorragia subcutánea, hemorragia intraabdominal, hemorragia del lecho ungueal, hemorragia subdural.

<sup>3</sup> Hipertensión incluye hipertensión, aumento de la presión arterial, emergencia hipertensiva y crisis hipertensiva.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <10 % de los pacientes que recibieron NUBEQA con docetaxel incluyeron fracturas (8 %), cardiopatía isquémica (3.2 %), crisis convulsivas (0.6 %) y lesión hepática inducida por medicamentos (0.3 %).

La [Tabla 4](#) resume las anomalías en las pruebas de laboratorio en el estudio ARASENS.

**Tabla 4: Anomalías en las pruebas de laboratorio (≥30 %) en ARASENS**

Anomalía de laboratorio	NUBEQA con docetaxel <sup>1</sup> (N=652)		Placebo con docetaxel <sup>1</sup> (N=650)	
	Todos los grados %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Anemia	72	6	71	7
Hiper glucemia	57	7	53	10
Disminución del recuento de linfocitos	52	12	49	13
Disminución del recuento de neutrófilos	49	33	44	31
Aumento de la AST <sup>2</sup>	40	3.6	35	2.3
Aumento de la ALT <sup>2</sup>	37	3.7	31	2.9
Hipocalcemia	31	2.8	28	1.9

<sup>1</sup> El denominador utilizado para calcular la tasa osciló entre 470 y 648 en función del número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento.

<sup>2</sup> En el 5.3 % de los pacientes que recibieron NUBEQA con docetaxel se presentaron aumentos de ALT o AST hasta ≥5 x el límite superior de la normalidad (LSN). Ocurrieron aumentos de ALT o AST hasta ≥20 x LSN en el 0.3 % de los pacientes que recibieron NUBEQA con docetaxel. La mediana de tiempo hasta la aparición de aumentos de ALT o AST de cualquier grado fue de 2.8 meses (intervalo: 0.03 a 46.9).

Las anomalías clínicamente relevantes en las pruebas de laboratorio en <30 % de los pacientes que recibieron NUBEQA con docetaxel incluyeron aumento de la bilirrubina en sangre (todos los grados, 20 %; grados 3-4, 0.5 %) en comparación con placebo con docetaxel (todos los grados, 10 %; grados 3-4, 0.3 %).

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### 7.1 Efectos de otros fármacos sobre NUBEQA

#### Inductores combinados de la P-gp y potentes o moderados del CYP3A4

El uso concomitante de NUBEQA con un inductor combinado de P-gp y CYP3A4 potente o moderado disminuye la exposición a darolutamida, lo que puede disminuir la actividad de NUBEQA [*Véase Farmacología clínica (12.3)*]. Evitar el uso concomitante de NUBEQA con un inhibidor combinado de P-gp y potente o moderado del CYP3A4.

#### Inhibidor combinado de P-gp y potente del CYP3A4

El uso concomitante de NUBEQA con una P-gp combinada y un inhibidor potente de CYP3A4 aumenta la exposición a darolutamida [*véase Farmacología clínica (12.3)*], lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a NUBEQA. Monitorear a los pacientes con más frecuencia para detectar reacciones adversas de NUBEQA y modificar la dosis de NUBEQA según sea necesario [*véase Posología y administración (2.2)*].

### 7.2 Efectos de NUBEQA sobre otros fármacos

#### Sustratos de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y 1B3

NUBEQA es un inhibidor del transportador BCRP. El uso concomitante de NUBEQA aumenta el AUC y la C<sub>máx</sub> de los sustratos de BCRP [*véase Farmacología clínica (12.3)*], lo que puede aumentar el riesgo de toxicidades relacionadas con el sustrato de BCRP.

Evitar el uso concomitante con fármacos que sean sustratos de BCRP siempre que sea posible. Si se utilizan en conjunto, monitorear a los pacientes con mayor frecuencia para detectar reacciones adversas, y considerar la reducción de la dosis del fármaco sustrato de BCRP.

NUBEQA es un inhibidor de los transportadores OATP1B1 y OATP1B3. El uso concomitante de NUBEQA puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de OATP1B1 u OATP1B3. Monitorear a los pacientes con más frecuencia para detectar reacciones adversas de estos medicamentos y considerar la reducción de la dosis mientras los pacientes estén tomando NUBEQA [véase *Farmacología clínica* ([12.3](#))],

Revisar la información para prescribir de los sustratos de BCRP, OATP1B1 y OATP1B3 cuando se utilicen de forma concomitante con NUBEQA.

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

#### Resumen de riesgos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NUBEQA en mujeres. Basado en su mecanismo de acción, NUBEQA puede causar daño fetal y pérdida del embarazo [véase *Farmacología Clínica* ([12.1](#))]. No se realizaron estudios de toxicología del desarrollo embrionario y fetal en animales con darolutamida. No hay datos en humanos sobre el uso de NUBEQA en mujeres embarazadas.

### **8.2 Lactancia**

#### Resumen de riesgos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NUBEQA en mujeres. No existen datos sobre la presencia de darolutamida o sus metabolitos en la leche humana, los efectos en el lactante o el efecto en la producción de leche materna.

### **8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo**

#### Anticoncepción

##### *Hombres*

Según el mecanismo de acción, es recomendable aconsejar a los pacientes varones con parejas de sexo femenino con potencial reproductivo que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 1 semana después de la última dosis de NUBEQA [véase *Uso en poblaciones específicas* ([8.1](#))].

#### Infertilidad

##### *Hombres*

Según estudios en animales, NUBEQA puede afectar la fertilidad en hombres con potencial reproductivo [véase *Toxicología no clínica* ([13.1](#))].

### **8.4 Uso pediátrico**

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de NUBEQA en pacientes pediátricos.

### **8.5 Uso geriátrico**

De los 954 pacientes que recibieron NUBEQA en el estudio ARAMIS, el 88 % tenía 65 años o más y el 49 % tenía 75 años o más. De los 652 pacientes que recibieron NUBEQA en el estudio ARASENS, el 63 % tenía 65 años o más, y el 16 % tenía 75 años o más. No se observaron diferencias globales en cuanto a la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes en ambos estudios.

### **8.6 Insuficiencia renal**

Los pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe 15-29 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) que no reciben hemodiálisis tienen una mayor exposición a NUBEQA y se recomienda reducir la dosis [véase *Posología y administración* ([2.3](#)) y *Farmacología clínica* ([12.3](#))]. No es necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (TFGe 30-89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Se desconoce el efecto de la nefropatía en etapa terminal (TFGe ≤15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) sobre la farmacocinética de darolutamida.

### **8.7 Insuficiencia hepática**

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) tienen una mayor exposición a NUBEQA y se recomienda una reducción de la dosis [véase *Posología y administración* ([2.4](#)) y *Farmacología clínica* ([12.3](#))]. No es necesario

reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática grave (clase C de Child Pugh) sobre la farmacocinética de darolutamida.

## 10 SOBREDOSIS

No se conoce un antídoto específico para la sobredosis con darolutamida. La dosis más alta 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 la dosis con esta dosis.

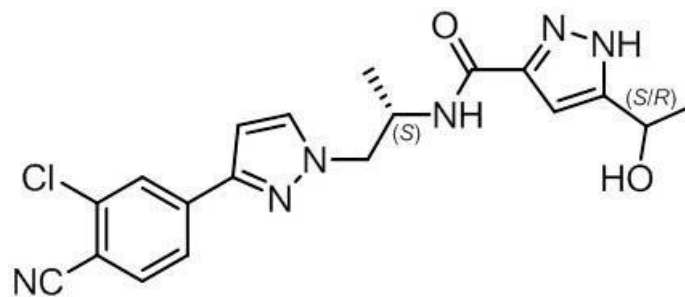
Teniendo en cuenta la absorción saturable y la ausencia de evidencia de toxicidad aguda, no se espera que la ingesta de una dosis de darolutamida superior a la recomendada produzca toxicidad sistémica en pacientes con función hepática y renal intacta [véase *Farmacología clínica* (12.3)].

En caso de ingesta de una dosis superior a la recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada, si hay sospecha de toxicidad, interrumpir el tratamiento con NUBEQA y adoptar medidas generales de apoyo hasta que la toxicidad clínica haya disminuido o se haya resuelto. Si no hay sospecha de toxicidad, el tratamiento con NUBEQA puede continuar con la siguiente dosis según esté programada.

## 11 DESCRIPCIÓN

NUBEQA es un inhibidor del receptor de andrógenos. El nombre químico es N-{(2S)-1-[3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-5-(1-hidroxietyl)-1H-pirazol-3-carboxamida.

El peso molecular es 398.85 y la fórmula molecular es C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>Cl N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. La fórmula estructural es:



La darolutamida es un polvo cristalino de color blanco a grisáceo o blanco amarillento, ópticamente activo con un valor de rotación específico  $[\alpha]_D^{20}$  72.2 °\*mL/(dm\*g), que es soluble en tetrahidrofurano, pero prácticamente insoluble en medio acuoso. La darolutamida tiene un pKa de 11.75.

NUBEQA (darolutamida) se suministra en comprimidos recubiertos que contienen 300 mg de darolutamida para uso oral. Los ingredientes inactivos del comprimido son: hidrogenofosfato de calcio, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidratada, estearato de magnesio, povidona K 30, hipromelosa 15 cP, macrogol 3350 y dióxido de titanio.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

La darolutamida es un inhibidor del receptor de andrógenos (RA). La darolutamida inhibe competitivamente la unión de andrógenos, la translocación nuclear del RA y la transcripción mediada por el RA. Un metabolito principal, la cetodarolutamida, mostró una actividad *in vitro* similar a aquella de la darolutamida. Además, la darolutamida funcionó como un antagonista del receptor de progesterona (RP) *in vitro* (aproximadamente 1 % de actividad en comparación con el RA). La darolutamida redujo la proliferación de células del cáncer de próstata *in vitro* y el volumen tumoral en modelos de xenoinjerto de ratón del cáncer de próstata.

### 12.2 Farmacodinámica

Se observó una reducción del PSA en los pacientes con CPRC que recibieron dosis de darolutamida de 100 a 900 mg dos veces al día, alcanzando una reducción estable del PSA con la dosis de 600 mg dos veces al día.



La dosis de 600 mg de darolutamida dos veces al día en pacientes con CPRCnm dio lugar a niveles de PSA indetectables en el 24.2 % de los pacientes a los 12 meses, en comparación con el 0.4 % de los pacientes en el grupo de placebo.

La dosis de 600 mg de darolutamida dos veces al día en combinación con docetaxel en pacientes con CPHSm dio lugar a niveles de PSA indetectables en el 60 % de los pacientes a los 12 meses, en comparación con el 26.1 % de los pacientes en el grupo de placebo con docetaxel.

#### Electrofisiología cardíaca

El efecto de la darolutamida (600 mg dos veces al día) sobre el intervalo QTc se evaluó en un subgrupo de 500 pacientes en el estudio ARAMIS. No se detectó un aumento medio importante en el QTc (es decir, >20 ms).

### **12.3 Farmacocinética**

Después de la administración de 600 mg dos veces al día, la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) en estado estacionario promedio de darolutamida es de 4.79 mg/L (30.9 %) y el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo de 0 a 12 horas ( $AUC_{12h}$ ) es 52.82 h• $\mu$ g/mL (33.9 %). El estado estacionario se alcanza entre 2 y 5 días después de la dosificación repetida con alimentos, con una acumulación que se aproxima al doble.

La exposición ( $C_{m\acute{a}x}$  y  $AUC_{12}$ ) de darolutamida y del metabolito activo cetodarolutamida aumenta de forma casi proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 a 700 mg (0.17 a 1.17 veces la posología recomendada aprobada). No se observó ningún otro aumento adicional en la exposición a darolutamida con 900 mg dos veces al día (1.5 veces la posología recomendada aprobada).

#### Absorción

La  $C_{m\acute{a}x}$  de darolutamida se alcanza aproximadamente 4 horas después de la administración de una dosis oral única de 600 mg.

La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 30 % tras la administración oral en ayunas de un comprimido de NUBEQA que contiene 300 mg de darolutamida.

#### *Efecto de los alimentos*

La biodisponibilidad de la darolutamida aumentó entre 2.0 y 2.5 veces cuando se administró con alimentos. Se observó un aumento similar de la exposición para el metabolito activo cetodarolutamida.

#### Distribución

El volumen de distribución aparente de darolutamida tras su administración intravenosa es de 119 L.

La unión a proteínas es del 92 % para darolutamida y del 99.8 % para el metabolito activo, cetodarolutamida. La albúmina sérica es la principal proteína de unión para la darolutamida y la cetodarolutamida.

#### Eliminación

La vida media efectiva de la darolutamida y la cetodarolutamida es de aproximadamente 20 horas en los pacientes. La depuración (%CV) de la darolutamida tras la administración intravenosa es de 116 mL/min (39.7 %).

#### *Metabolismo*

La darolutamida es metabolizada principalmente por el CYP3A4, así como por el UGT1A9 y el UGT1A1. La exposición total de la cetodarolutamida en plasma es 1.7 veces mayor en comparación con la darolutamida.

#### *Excreción*

Después de una dosis radiomarcada única como solución oral, un total de 63.4 % del material relacionado con darolutamida se excreta en orina (aproximadamente un 7 % inalterado) y un 32.4 % (aproximadamente un 30 % inalterado) en las heces. Más del 95 % de la dosis se recuperó dentro de los 7 días posteriores a la administración.

#### Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de darolutamida en función de la edad (41- 95 años), la raza (blanca, asiática, negra o afroamericana), la insuficiencia renal de leve a moderada (TFGe 30– 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) o la insuficiencia hepática leve.

En sujetos sin cáncer con insuficiencia renal grave (TFGe 15-29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> que no reciben diálisis o con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la exposición a NUBEQA aumentó en 2.5 y 1.9 veces, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos.

No se ha estudiado el efecto de la nefropatía en etapa terminal (TFGe <15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> de la insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) sobre la farmacocinética de darolutamida.

#### Estudios sobre interacciones farmacológicas

##### *Estudios clínicos*

##### *Inductores combinados de la P-gp y potentes del CYP3A4*

El uso concomitante de rifampicina (un inductor combinado de la P-gp y potente del CYP3A4) disminuyó la media del AUC<sub>0-72</sub> de darolutamida en un 72 % y de la C<sub>máx</sub> en un 52 %. Se espera que la disminución de la exposición a darolutamida por inductores moderados de CYP3A4 esté en el intervalo de 36 % a 58 %.

##### *Inhibidores combinados de la P-gp y potentes del CYP3A4*

El itraconazol (un potente inhibidor combinado del CYP3A4 y de la P-gp) aumentó la media del AUC<sub>0-72</sub> de darolutamida en 1.7 veces y de la C<sub>máx</sub> en 1.4 veces.

##### *Sustratos del CYP3A4*

El uso concomitante de darolutamida disminuyó la media del AUC y de la C<sub>máx</sub> de midazolam (sustrato del CYP3A4) en un 29 % y un 32 %, respectivamente. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de midazolam cuando se utilizó de forma concomitante con darolutamida.

##### *Sustratos de BCRP, OATP1B1 y OATP1B3*

El uso concomitante de darolutamida aumentó la media del AUC y de la C<sub>máx</sub> de la rosuvastatina (sustrato de BCRP, OATP1B1 y OATP1B3) en aproximadamente 5 veces.

#### Docetaxel

La administración de darolutamida en combinación con docetaxel no dio lugar a cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de docetaxel en los pacientes con CPHSm. No hubo cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de la darolutamida, cuando se utilizó en combinación con docetaxel.

#### Sustratos de la P-gp

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de dabigatrán (sustrato de la P-gp) cuando se utilizó de forma concomitante con darolutamida.

*In vitro*, la darolutamida no inhibió las principales enzimas CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4) ni los transportadores (MRP2, BSEP, OAT, OCT, MATE, OATP2B1, y NTCP) a concentraciones clínicamente relevantes.

## **13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad**

No se realizaron estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la darolutamida.

La darolutamida fue clastogénica en un ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* en linfocitos de sangre periférica humana. La darolutamida no indujo mutaciones en el ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames) y no fue genotóxica en el ensayo combinado de micronúcleos de médula ósea *in vivo* y el ensayo Comet en el hígado y el duodeno de ratas.

No se han realizado estudios de fertilidad en animales con darolutamida. En estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas macho (hasta 26 semanas) y perros (hasta 39 semanas), se observó dilatación tubular de los testículos, hipospermia y atrofia de las vesículas seminales, testículos, próstata y epidídimos a dosis  $\geq 100$  mg/kg/día en ratas (0.6 veces la exposición humana con base en el AUC) y  $\geq 50$  mg/kg/día en perros (aproximadamente 1 vez la exposición humana con base en el AUC).

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico

ARAMIS (NCT02200614) fue un estudio clínico multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo en 1509 pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico con un tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (PSADT) de  $\leq 10$  meses. La aleatorización se estratificó según el PSADT y el uso de tratamiento dirigido a los huesos al momento de la entrada en el estudio. Los pacientes con ganglios linfáticos pélvicos de menos de 2 cm en el eje corto por debajo de la bifurcación aórtica y los pacientes con antecedentes de crisis convulsivas fueron elegibles para entrar en el estudio. La ausencia o presencia de metástasis se evaluó mediante una revisión central independiente cegada (BICR). Los resultados del PSA no se cegaron y no se utilizaron para la interrupción del tratamiento.

Los 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). El tratamiento continuó hasta la progresión radiográfica de la enfermedad evaluada por TC, IRM, gammagrafía ósea con  $^{99m}\text{Tc}$  mediante una BICR, toxicidad inaceptable o el retiro. Todos los pacientes recibieron un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) de manera concurrente o habían sido sometidos a una orquitectomía bilateral.

Los siguientes datos demográficos y características de la enfermedad de los pacientes estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 74 años (intervalo 48-95) y el 9 % de los pacientes tenía 85 años o más. La distribución racial incluyó un 79 % de blancos, un 13 % de asiáticos y un 3 % de negros o afroamericanos, mientras que la etnia incluyó un 3.1 % de pacientes hispanos o latinos. La mayoría de los pacientes (73 %) tenía una puntuación de Gleason de 7 o superior al momento del diagnóstico. La mediana de PSADT fue de 4.5 meses. El 42 % de los pacientes en ambos grupos de tratamiento se habían sometido a cirugía o radioterapia previa en la próstata. El 11 % de los pacientes tenía adenopatías pélvicas de menos de 2 cm al momento de la entrada en el estudio. La BICR identificó retrospectivamente que el 6 % de los pacientes tenía metástasis al inicio del estudio. El 73 % de los pacientes recibió tratamiento previo con un antiandrógeno (bicalutamida o flutamida). Todos los pacientes tenían una puntuación de estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG PS) de 0 o 1 al entrar en el estudio. Se inscribieron 12 pacientes en el grupo de NUBEQA con antecedentes de crisis convulsivas. Al inicio del estudio, el 47 % de los pacientes no reportaron dolor en el Cuestionario breve del dolor, edición corta (un promedio del diario de 7 días para el elemento del peor dolor diario).

El principal criterio de valoración de eficacia fue la supervivencia libre de metástasis (SLM), definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el momento de la primera evidencia de metástasis a distancia confirmada por la BICR o la muerte por cualquier causa en las 33 semanas siguientes a la última exploración evaluable, lo que ocurriera primero. La metástasis a distancia se definió como nuevas lesiones óseas o en tejidos blandos o adenopatías por encima de la bifurcación aórtica. La supervivencia global (SG), el tiempo hasta la progresión del dolor y el tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica fueron criterios de valoración de eficacia adicionales.

El tratamiento con NUBEQA dio lugar a una mejora estadísticamente significativa de la SLM en comparación con el placebo. En el análisis final de la SG especificado por el protocolo, el tratamiento con NUBEQA causó una mejora estadísticamente significativa de la SG en comparación con el placebo. El análisis final de la SG y el tiempo transcurrido hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica estuvo basado en los eventos y se realizó después de que se produjeran 254 eventos de SG. Los resultados de eficacia de ARAMIS se resumen en la [Tabla 5](#) y en la [Figura 1](#).

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

	<b>NUBEQA (N=955)</b>	<b>Placebo (N=554)</b>
<b>Supervivencia libre de metástasis<sup>1</sup></b>		
Metástasis a distancia o muerte (%)	221 (23)	216 (39)
Mediana, meses (IC del 95 %) <sup>2</sup>	40.4 (34.3, NR)	18.4 (15.5, 22.3)
Índice de riesgo (IC del 95 %) <sup>3</sup>	0.41 (0.34, 0.50)	
Valor P <sup>4</sup>	<0.0001	
<b>Supervivencia global<sup>4</sup></b>		
Muertes (%)	148 (15)	106 (19)

Mediana, meses (IC del 95 %) <sup>2</sup>	NR (56.1, NR)	NR (46.9, NR)
Índice de riesgo (IC del 95 %) <sup>3</sup>	0.69 (0.53, 0.88)	
Valor P <sup>5</sup>	0.003	

NR: no alcanzado

<sup>1</sup> La progresión solo locorregional ocurrió en el 6 % de los pacientes en general.

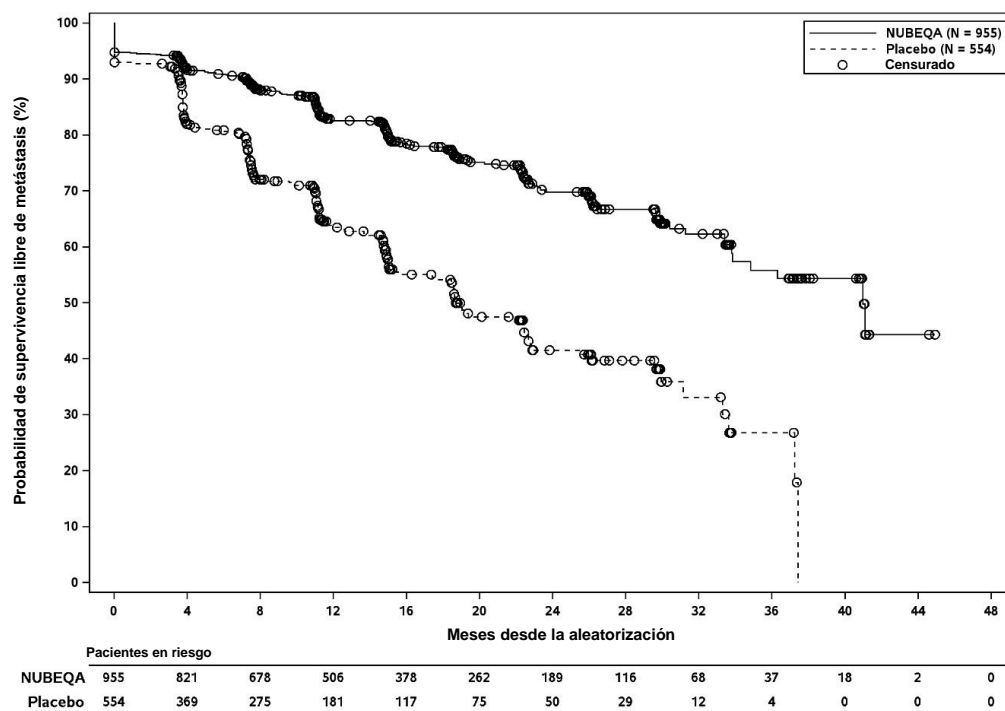
<sup>2</sup> Basado en estimaciones de Kaplan-Meier

<sup>3</sup> El índice de riesgo se basa en un modelo de regresión de Cox estratificado. El índice de riesgo < 1 favorece a NUBEQA.

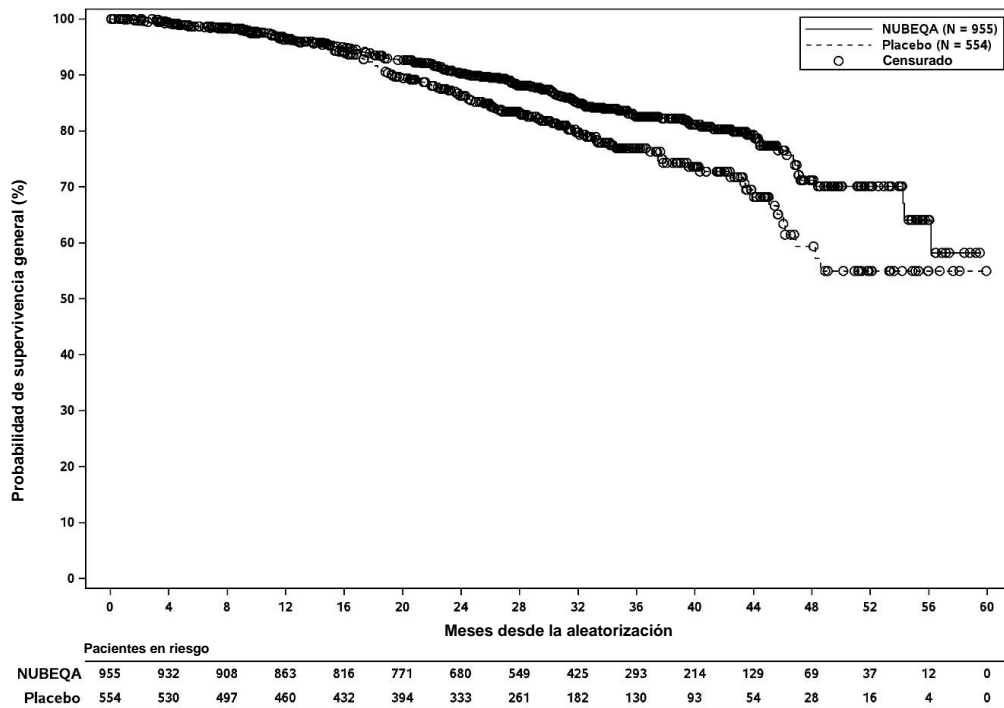
<sup>4</sup> El análisis de SG final preespecificado se basó en eventos y tuvo lugar 14 meses después del análisis de SLM

<sup>5</sup> El valor P se basa en una prueba de rango logarítmico estratificada por PSADT (≤6 meses frente a >6 meses) y el uso de tratamiento focalizado a osteoclastos (sí frente a no)

**Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de metástasis; población con CPRCnm con intención de tratar (ARAMIS)**



**Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global; población con CPRCnm con intención de tratar (ARAMIS)**



Los resultados de SLM fueron consistentes en todos los subgrupos de pacientes para PSADT ( $\leq 6$  meses o  $> 6$  meses) o el uso previo de agentes dirigidos al hueso (sí o no).

El tratamiento con NUBEQA provocó un retraso estadísticamente significativo en el tiempo transcurrido hasta la progresión del dolor (HR = 0.65, IC del 95 % = 0.53, 0.79;  $p < 0.0001$ ). El tiempo transcurrido hasta la progresión del dolor se definió como un agravamiento de al menos 2 puntos con respecto al inicio del estudio en la puntuación del dolor en el Cuestionario breve del dolor, edición corta o el inicio del tratamiento con opioides, y se reportó en el 28 % de todos los pacientes del estudio.

El tratamiento con NUBEQA provocó un retraso estadísticamente significativo en el inicio de la quimioterapia citotóxica (HR = 0.58, IC del 95 % = 0.44, 0.76;  $p < 0.0001$ ).

#### Cáncer de próstata hormono sensible metastásico

ARASENS (NCT02799602) fue un estudio clínico multicéntrico, doble ciego y controlado por placebo en 1306 pacientes con CPHSm. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 600 mg de darolutamida por vía oral dos veces al día ( $n=651$ ) o un placebo equivalente ( $n=655$ ), junto con 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel durante 6 ciclos. Todos los pacientes recibieron un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) de manera concurrente o se les había practicado una orquiectomía bilateral. El tratamiento con NUBEQA o placebo continuó hasta la progresión sintomática de la enfermedad, el cambio de tratamiento antineoplásico o una toxicidad inaceptable. Los pacientes con afectación únicamente de los ganglios linfáticos regionales (M0) fueron excluidos del estudio. Los pacientes se estratificaron 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  $\geq$  límite superior de la normalidad) al momento de la entrada en el estudio.

Los siguientes datos demográficos y características de la enfermedad de los pacientes estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 67 años (intervalo 41-89) y el 17% de los pacientes tenía 75 años o más. La distribución racial incluyó un 52 % de raza blanca, un 36 % de asiáticos y un 4 % de raza negra, mientras que la etnia incluyó un 7 % de pacientes hispanos. El setenta y ocho por ciento (78 %) de los pacientes tenía una puntuación de Gleason  $\geq 8$  al momento del diagnóstico. El setenta y uno por ciento (71 %) de los pacientes tenía una puntuación del estado funcional de ECOG de 0, y el 29 % tenía una puntuación del estado funcional de ECOG de 1. El 86 % de los pacientes presentaba enfermedad *de novo* y el 13 % enfermedad recurrente. Al momento del diagnóstico inicial de la enfermedad metastásica, el 3 % tenía enfermedad M1a, el 83 % M1b y el 14 % M1c; la fosfatasa alcalina era  $<$  LSN en el 45 % de los pacientes y  $\geq$  LSN en el 55 % de los pacientes; la mediana del nivel de PSA al inicio del estudio era de 30  $\mu\text{g/L}$  y 24  $\mu\text{g/L}$  para el grupo de NUBEQA frente al placebo, respectivamente. A los pacientes con antecedentes médicos de crisis convulsivas se les permitió entrar en el estudio, y 4 (0.6 %) se inscribieron en el grupo de NUBEQA con docetaxel.

La medida principal de resultados de eficacia fue la supervivencia global (SG). El tiempo transcurrido hasta la progresión del dolor fue una medida de resultados de eficacia adicional.

El tratamiento de NUBEQA con docetaxel dio lugar a una mejora estadísticamente significativa en la SG en comparación con el placebo con docetaxel. Los resultados de la SG fueron congruentes en los subgrupos estratificados (grado de la enfermedad y nivel de fosfatasa alcalina).

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

	<b>NUBEQA con docetaxel (n=651)</b>	<b>Placebo con docetaxel (n=654)<sup>1</sup></b>
<b>Supervivencia general</b>		
Muertes (%)	229 (35)	304 (46)
Mediana en meses (IC del 95 %)	NR (NR, NR)	48.9 (44.4, NR)
Índice de riesgo (IC del 95 %) <sup>2</sup>	0.68 (0.57, 0.80)	
Valor P <sup>3</sup>	<0.0001	

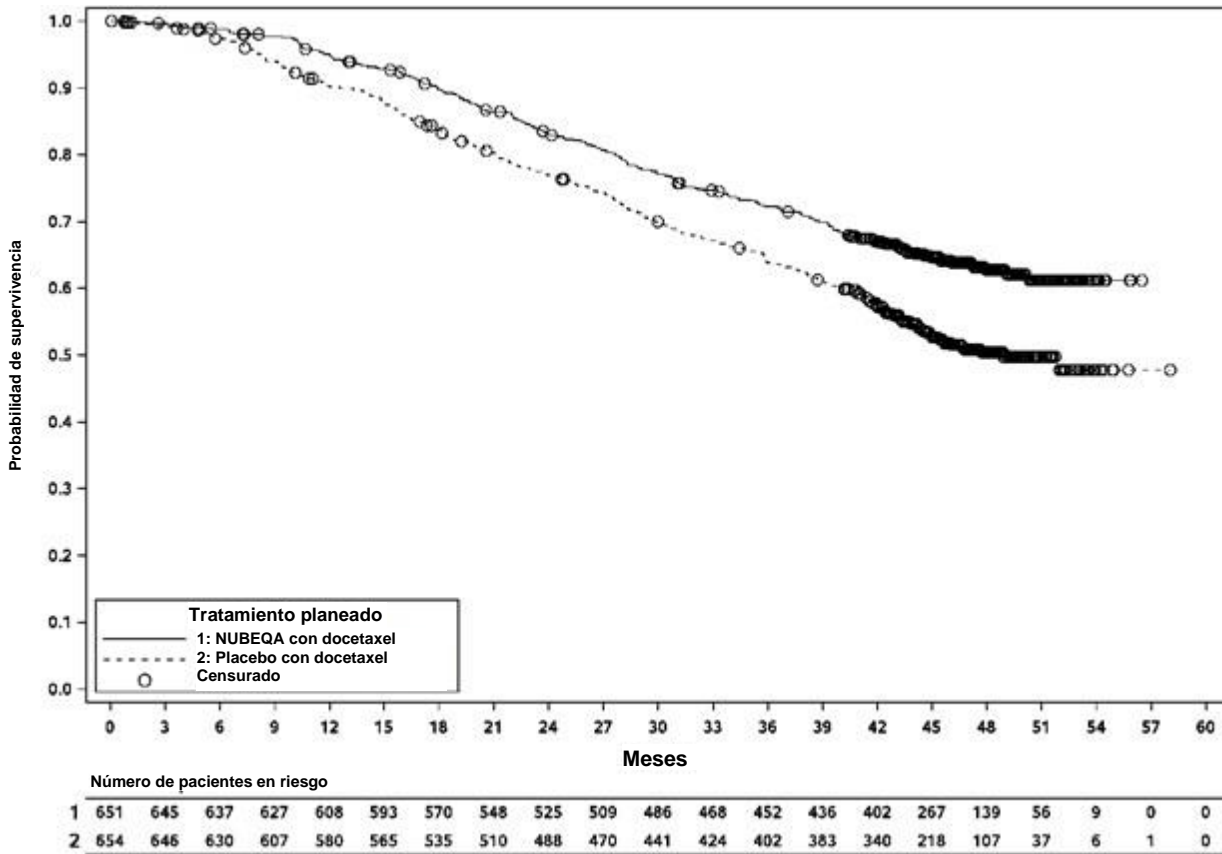
NR: no alcanzado

<sup>1</sup> Un paciente del grupo de placebo fue excluido de todos los análisis debido a la violación de las Buenas Prácticas Clínicas.

<sup>2</sup> El índice de riesgo <1 favorece a NUBEQA.

<sup>3</sup> El valor P es unilateral y se basa en una prueba de rango logarítmico estratificada por grado de la enfermedad (metástasis en los ganglios linfáticos no regionales únicamente o metástasis óseas con o sin metástasis en los ganglios linfáticos o metástasis viscerales con o sin metástasis en los ganglios linfáticos o con o sin metástasis óseas) y fosfatasa alcalina (ALP <LSN o ALP ≥LSN).

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



El tratamiento de NUBEQA con docetaxel provocó un retraso estadísticamente significativo en el tiempo transcurrido hasta la progresión del dolor (HR = 0.79, IC del 95 % = 0.66, 0.95; valor p unilateral = 0.006). El tiempo transcurrido hasta la progresión del dolor se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión del dolor. La progresión del dolor se define como:

- Un aumento de 2 o más puntos en la puntuación del "peor dolor en 24 horas" (WPS, por sus siglas en inglés) desde el nadir observado en 2 evaluaciones consecutivas con un intervalo de al menos 4 semanas, o el inicio del uso de opioides de acción corta o prolongada para el dolor durante al menos 7 días consecutivos, para pacientes asintomáticos (WPS=0) al inicio del estudio
- Un aumento de 2 o más puntos en la puntuación del "peor dolor en 24 horas" (WPS) desde el nadir observado en 2 evaluaciones consecutivas con un intervalo de al menos 4 semanas, y un WPS de 4 o superior, o el inicio del uso de opioides de acción corta o prolongada para el dolor durante al menos 7 días consecutivos, para los pacientes sintomáticos (WPS ≥ 1) al inicio del estudio

Los pacientes que usaron opioides en las 4 semanas previas a la aleatorización fueron censurados en la aleatorización en este análisis (125 pacientes (19 %) en el grupo de NUBEQA con docetaxel y 118 pacientes (18 %) en el grupo de placebo con docetaxel).

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

### Presentación

NUBEQA (darolutamida), comprimidos recubiertos de 300 mg son comprimidos de color blanco a blanquecino, de forma ovalada, marcados con "300" en un lado y "BAYER" en el otro. NUBEQA, comprimidos recubiertos de 300 mg está disponible en frascos de 120 comprimidos.

NDC 50419-395-01

### Almacenamiento y manejo

Almacenar a una temperatura de 20° C a 25° C (68° F a 77° F); se permiten desviaciones en el intervalo de 15° C a 30° C (59° F a 86° F) [véase *Temperatura ambiente controlada USP*].

Mantener el frasco bien cerrado después de abrirlo por primera vez.

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconsejar al paciente que lea el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA (Información para el paciente)

### Cardiopatía isquémica

Informar a los pacientes que NUBEQA se ha asociado con un mayor riesgo de cardiopatía isquémica. Recomendar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si presentan algún síntoma que sugiera un evento de cardiopatía isquémica [véase *Advertencias y precauciones (5.1)*].

### Crisis convulsiva

Informar a los pacientes que NUBEQA se ha asociado con un mayor riesgo de crisis convulsivas. Mencionar las condiciones que pueden predisponer a las crisis convulsivas y los medicamentos que pueden reducir el umbral convulsivo. Advertir a los pacientes sobre el riesgo de realizar cualquier actividad en la que la pérdida repentina de conciencia pueda causar daños serios a ellos mismos o a otras personas. Informar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico de inmediato en caso de pérdida del conocimiento o crisis convulsiva [véase *Advertencias y precauciones (5.2)*].

### Toxicidad embrionaria y fetal

Informar a las pacientes que NUBEQA puede ser perjudicial para el feto en desarrollo y puede provocar la pérdida del embarazo [véase *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Advertir a los pacientes masculinos con parejas de sexo femenino con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 1 semana después de la última dosis de NUBEQA [véase *Advertencias y precauciones (5.3)* y *Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

### Posología y administración

Informar a los pacientes que reciben terapia concomitante con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que deben mantener dicha terapia durante el curso del tratamiento con NUBEQA.

Indicar a los pacientes que tomen su dosis de dos comprimidos (dos veces al día). NUBEQA debe tomarse con alimentos. Cada comprimido debe tragarse entero.

Informar a los pacientes que, en caso de omitir una dosis diaria de NUBEQA, deben tomar la dosis omitida tan pronto como se acuerden antes de la siguiente dosis programada y no tomar dos dosis juntas para compensar la dosis omitida [véase *Posología y administración (2.1)*].

### Infertilidad

Informar a los pacientes varones que NUBEQA puede afectar la fertilidad [véase *Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

**Fabricado por:** Orion Corporation, Orion Pharma, FI-02101 Espoo, Finlandia

**Fabricado para:** Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc., Whippany, NJ 07981 EUA

© 2019 Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.

Para obtener más información, llame a Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. en Bayer al 1-888-842-2937 o visite [www.NUBEQA-us.com](http://www.NUBEQA-us.com)



## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### NUBEQA® (NÓ O-bə-kə) (darolutamida) comprimidos

#### ¿Qué es NUBEQA?

NUBEQA es un medicamento de venta con receta utilizado para tratar a adultos con cáncer de próstata:

- que no se ha extendido a otras partes del cuerpo y ya no responde a un tratamiento médico o quirúrgico que disminuya la testosterona (cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico o CPRCnm), o
- que se ha extendido a otras partes del cuerpo y responde a un tratamiento médico o quirúrgico que reduce la testosterona (cáncer de próstata sensible a hormonas metastásico o CPHSm), en combinación con docetaxel.

Se desconoce si NUBEQA es seguro y eficaz en mujeres.

Se desconoce si NUBEQA es seguro y eficaz en niños.

#### Antes de tomar NUBEQA, comuníquese a su médico todas sus condiciones médicas, incluyendo si usted:

- tiene problemas cardíacos
- tiene presión arterial alta
- tiene diabetes
- tiene cantidades elevadas de grasa o colesterol en sangre (dislipidemia)
- tiene antecedentes de crisis convulsivas, lesión cerebral, accidente cerebrovascular o tumores cerebrales
- tiene problemas renales o hepáticos
- está embarazada o planea embarazarse. NUBEQA puede causar daños al feto y pérdida del embarazo (aborto espontáneo).
- tiene una pareja que podría quedar embarazada. Los hombres con parejas de sexo femenino que puedan quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 1 semana después de la última dosis de NUBEQA. Hable con su médico sobre los métodos anticonceptivos.
- está amamantando o planea hacerlo. Se desconoce si NUBEQA pasa a la leche materna.

**Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma**, incluidos los de venta con y sin receta, las vitaminas y los suplementos herbales. NUBEQA puede afectar la forma en que funcionan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar el funcionamiento de NUBEQA.

No debe empezar ni dejar de tomar ningún medicamento antes de hablar con el médico que le recetó NUBEQA.

Esté al tanto de los medicamentos que toma. Lleve una lista de ellos para mostrársela a su médico y a su farmacéutico cuando adquiera un nuevo medicamento.

#### ¿Cómo debo tomar NUBEQA?

- Tome NUBEQA exactamente como su médico se lo indique.
- El médico puede cambiar la dosis, interrumpir temporalmente o suspender completamente su tratamiento con NUBEQA si tiene ciertos efectos secundarios.
- Tome su dosis recetada de NUBEQA 2 veces al día con alimentos.
- Trague los comprimidos de NUBEQA enteros.
- Si está recibiendo tratamiento con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), debe continuarlo durante el tratamiento con NUBEQA, a menos que se haya sometido a una cirugía para reducir la cantidad de testosterona en su cuerpo (castración quirúrgica).
- Si se olvida de tomar una dosis de NUBEQA, tome la dosis recetada en cuanto lo recuerde antes de la siguiente dosis programada. No tome 2 dosis juntas para compensar una dosis olvidada.
- Si toma más NUBEQA del que le han recetado, llame a su médico de inmediato.

#### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de NUBEQA?

### **NUBEQA puede causar efectos secundarios serios, incluyendo:**

- **Cardiopatía.** Se ha observado una obstrucción de las arterias del corazón (cardiopatía isquémica) que puede causar la muerte en algunas personas durante el tratamiento con NUBEQA. Su médico lo monitoreará para detectar signos y síntomas de problemas cardíacos durante su tratamiento con NUBEQA. Llame a su médico o busque ayuda médica de inmediato si siente dolor en el pecho o molestias en reposo o con actividad, o dificultad para respirar durante el tratamiento con NUBEQA.
- **Crisis convulsiva.** El tratamiento con NUBEQA puede aumentar el riesgo de sufrir una crisis convulsiva. Debe evitar las actividades en las que una pérdida repentina del conocimiento pueda causar daños serios a usted o a otras personas. Informe a su médico de inmediato en caso de pérdida del conocimiento o crisis convulsiva.

### **Los efectos secundarios más frecuentes de NUBEQA en personas con CPRCnm incluyen:**

- aumento en las pruebas de función hepática
- disminución de glóbulos blancos (neutropenia)
- sentirse más cansado de lo habitual
- dolor en el brazo, la pierna, la mano o el pie
- sarpullido

### **Los efectos secundarios más frecuentes de NUBEQA cuando se utiliza en combinación con docetaxel en personas con CPHSm incluyen:**

- estreñimiento
- sarpullido
- disminución del apetito
- hemorragia
- aumento de peso
- presión arterial alta
- disminución de glóbulos rojos (anemia)
- niveles elevados de azúcar en sangre
- disminución de glóbulos blancos
- aumento en las pruebas de función hepática
- niveles bajos de calcio en sangre

NUBEQA puede causar problemas de fertilidad en los hombres, lo que podría afectar su capacidad de engendrar hijos. Hable con su médico si tiene dudas sobre la fertilidad.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de NUBEQA.

Llame a su médico para obtener información sobre los efectos secundarios. Puede reportar los efectos secundarios a la FDA al teléfono 1-800-FDA-1088.

### **¿Cómo debo almacenar NUBEQA?**

- Almacene NUBEQA a temperatura ambiente entre 20° C y 25° C (68° F a 77° F).
- Mantenga el frasco bien cerrado después de abrirlo por primera vez.

**Mantenga NUBEQA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

### **Información general sobre el uso seguro y eficaz de NUBEQA.**

En ocasiones, los medicamentos se recetan para fines distintos a los indicados en el prospecto de información para el paciente. No use NUBEQA para una enfermedad para la cual no ha sido recetado. No comparta NUBEQA con otras personas, incluso si sus síntomas son los mismos que los que usted presenta. Esto puede perjudicarles.

Puede pedir a su médico o farmacéutico la información sobre NUBEQA dirigida a los profesionales de la salud.

### **¿Cuáles son los ingredientes de NUBEQA?**

**Principio activo:** darolutamida

**Ingredientes inactivos:** hidrogenofosfato de calcio, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidratada, estearato de magnesio, povidona K 30, hipromelosa 15 cP, macrogol 3350 y dióxido de titanio.

**Fabricado por:** Orion Corporation, Orion Pharma, FI-02101 Espoo, Finlandia

**Fabricado para:** Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc., Whippany, NJ 07981 EE. UU.

© 2019 Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.

Para más información, llamar a Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. al 1-888-842-2937 o visitar [www.NUBEQA-us.com](http://www.NUBEQA-us.com)