VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

NUBEQA 300 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg darolutamid.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 186 mg laktosemonohydrat (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Hvite til off-white ovale tabletter med lengde 16 mm og bredde 8 mm, merket med «300» på den ene siden og «BAYER» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

NUBEQA er indisert til behandling av voksne menn med
- ikke-metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom (se pkt. 5.1).
- metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC) i kombinasjon med docetaksel og androgen deprivasjonsbehandling (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal innledes og overvåkes av en spesialist som har erfaring med behandling av prostatakreft.

Dosering

Den anbefalte dosen er 600 mg darolutamid (to tabletter à 300 mg) tatt to ganger daglig, tilsvarende en total daglig dose på 1200 mg (se pkt. 5.2).

Behandling med darolutamid bør fortsettes til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Medisinsk kastrasjon med gonadotropinfrigjørende hormon GnRH (LHRH)-analog skal fortsette under behandling av pasienter som ikke er kirurgisk kastrert.

Metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC)
mHSPC-pasienter bør starte med darolutamid i kombinasjon med docetaksel (se pkt. 5.1). Den første av 6 sykluser med docetaksel skal administreres innen 6 uker etter oppstart av darolutamidbehandling. Anbefalingen i produktinformasjonen for docetaksel skal følges. Behandling med darolutamid skal fortsette inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet selv om en syklus med docetaksel forsinkes, avbrytes eller seponeres.

Glemt dose
Hvis pasienten glemmer å ta en dose, skal dosen tas så snart pasienten husker det før neste planlagte dose. Pasienten skal ikke ta to doser samtidig som erstatning for den glemte dosen.

Dosejustering
Hvis en pasient opplever toksisitet av ≥ grad 3 eller en ikke-tolererbar bivirkning forbundet med darolutamid (se pkt. 4.8), skal behandlingen avbrytes eller reduseres til 300 mg to ganger daglig til symptomene bedres. Behandlingen kan deretter gjenopptas med en dose på 600 mg to ganger daglig.

Dosereduksjon som gir doser som er mindre enn 300 mg to ganger daglig anbefales ikke, fordi effekten ikke har blitt fastslått.

Spesielle populasjoner

Eldre
Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon
Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.
For pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m^2) som ikke får hemodialyse, er den anbefalte startdosen 300 mg to ganger daglig (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon
Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon.
Det er begrenset data tilgjengelig om farmakokinetikken til darolutamid ved moderat nedsatt leverfunksjon. Darolutamid har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. For pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse B og C) er den anbefalte startdosen 300 mg to ganger daglig (se pkt. 4.4 og 5.2.).

Pediatrisk populasjon
Det er ikke relevant å bruke darolutamid i den pediatriske populasjonen.

Administrasjonsmåte

NUBEQA er til oral bruk.

Tablettene skal tas hele med mat (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
Kvinner som er eller kan bli gravide (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyrefunksjon

Det er begrenset data tilgjengelig for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.
Fordi eksponeringen kan være forhøyet, skal disse pasientene overvåkes nøye med hensyn til bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er begrenset data tilgjengelig for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, og darolutamid har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Fordi eksponeringen kan være forhøyet, skal disse pasientene overvåkes nøye med hensyn til bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nylig kardiovaskulær sykdom

Pasienter med klinisk signifikant kardiovaskulær sykdom de siste 6 månedene, inkludert slag, hjerteinfarkt, alvorlig/ustabil angina pectoris, koronar/perifer bypasskirurgi og symptomatisk kongestiv hjertesvikt ble ekskludert fra de kliniske studiene. Sikkerheten til darolutamid har derfor ikke blitt fastslått hos disse pasientene.
Dersom NUBEQA forskrives, skal pasienter med klinisk signifikant kardiovaskulær sykdom behandles for disse tilstandene i henhold til fastsatte retningslinjer.

Økte levertransaminaser

Behandlingen med darolutamid skal seponeres permanent ved økte levertransaminaser som tyder på idiosynkratisk legemiddelindusert leverskade relatert til darolutamid (se pkt. 4.8).

Samtidig bruk av andre legemidler

Bruk av sterke CYP3A4- og P-gp-induktorer ved behandling med darolutamid kan redusere plasmakonsentrasjonen av darolutamid og anbefales ikke, med mindre det ikke finnes andre behandlingsalternativer. Bruk av et annet legemiddel med mindre potensial for induksjon av CYP3A4 eller P-gp, skal vurderes ved samtidig administrering (se pkt. 4.5).

Pasienter skal overvåkes med hensyn til bivirkninger av BCRP-, OATP1B1- og OATP1B3-substrater, fordi samtidig administrering av darolutamid kan øke plasmakonsentrasjonen av disse substratene. Samtidig administrering av rosuvastatin bør unngås, med mindre det ikke finnes andre behandlingsalternativer (se pkt. 4.5).

Androgen deprivasjonsbehandling kan forlenge QT-intervallet

Hos pasienter med risikofaktorer for QT-forlengelse i anamnesen og hos pasienter som samtidig bruker legemidler som kan forlenge QT-intervallet (se pkt. 4.5), skal lege vurdere nytte-/risikoforholdet, inkludert potensialet for Torsade de pointes, før oppstart med NUBEQA.

Informasjon om hjelpestoffer

NUBEQA inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på darolutamid

CYP3A4- og P-gp-induktorer
Darolutamid er et substrat for CYP3A4 og P-glykoprotein (P-gp).
Bruk av sterke og moderate CYP3A4-induktorer og P-gp-induktorer (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, johannesurt, fenytoin og rifampicin) under behandling med darolutamid anbefales ikke, med mindre det ikke finnes andre behandlingsalternativer. Bruk av et annet legemiddel uten eller med et svakt potensial for induksjon av CYP3A4- eller P-gp, bør vurderes ved samtidig administrering.
Gjentatt administrering av rifampicin (600 mg), en sterk CYP3A4- og en P-gp-induktor, med en enkeltdose darolutamid (600 mg) sammen med mat, resulterte i en reduksjon på 72 % i gjennomsnittlig eksponering ($AUC_{0–72}$) og en 52 % reduksjon i C_{max} for darolutamid.

CYP3A4-, P-gp- og BCRP-hemmere
Darolutamid er et substrat for CYP3A4, P-gp og brystkreftresistent protein (BCRP).
Ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner forventes ved administrering av CYP3A4-, P-gp- eller BCRP-hemmere. Darolutamid kan gis samtidig med CYP3A4-, P-gp- eller BCRP-hemmere. Samtidig administrering av darolutamid og en kombinert P-gp- og sterk CYP3A4-hemmer øker eksponeringen for darolutamid og kan øke risikoen for bivirkninger av darolutamid. Det anbefales å overvåke pasienter hyppigere med hensyn på bivirkninger av darolutamid, samt justere dosen av darolutamid etter behov.

Administrering av itrakonazol (200 mg to ganger daglig på dag 1 og én gang daglig de påfølgende 7 dagene), en sterk CYP3A4-, P-gp- og BCRP-hemmer, med en enkeltdose darolutamid (600 mg på dag 5 sammen med mat) resulterte i en 1,7 ganger økning i gjennomsnittlig eksponering (AUC_{0-72}) og en 1,4 ganger økning i C_{max} for darolutamid.

UGT1A9-hemmere
Darolutamid er et substrat for UGT1A9.
Det er ikke forventet noen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner ved administrering av UGT1A9-hemmere.

Darolutamid kan gis samtidig med UGT1A9-hemmere.
En populasjonsfarmakokinetisk analyse viser at samtidig administrering av UGT1A9-hemmere og darolutamid ga en 1,2 ganger økning i eksponering (AUC_{0-72}) for darolutamid.

Docetaksel
Administrering av darolutamid i kombinasjon med docetaksel resulterte ikke i klinisk relevante endringer i farmakokinetikken til darolutamid hos mHSPC-pasienter (se pkt. 5.1).

Effekten av darolutamid på andre legemidler

BCRP-, OATP1B1- og OATP1B3-substrater
Darolutamid er en hemmer av brystkreftresistent protein (BCRP) og organiske aniontransporterende polypeptider (OATP) 1B1 og 1B3.
Samtidig administrering av rosuvastatin bør unngås, med mindre det ikke finnes andre behandlingsalternativer. Bruk av et annet legemiddel med mindre potensial for hemming av BCRP, OATP1B1 og OATP1B3, bør vurderes ved samtidig administrering.
Administrering av darolutamid (600 mg to ganger daglig i 5 dager) før samtidig administrering av en enkeltdose rosuvastatin (5 mg) sammen med mat, resulterte i en 5 ganger økning i gjennomsnittlig eksponering (AUC) og C_{max} for rosuvastatin.
Samtidig administrering av darolutamid og andre BCRP-substrater bør unngås hvis dette er mulig.
Samtidig administrering av darolutamid kan øke plasmakonsentrasjonene av andre BCRP-, OATP1B1- og OATP1B3-substrater (f.eks. metotreksat, sulfasalazin, fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin). Det anbefales derfort å overvåke pasienter med hensyn på bivirkninger av BCRP-,

OATP1B1- og OATP1B3-substrater. I tillegg skal anbefalinger/retningslinjer i produktinformasjonen for disse substratene følges ved samtidig administrering av darolutamid.

P-gp-substrater
Det forventes ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner ved administrering av P-gp-substrater. Darolutamid kan gis samtidig med P-gp-substrater (f.eks. digoksin, verapamil eller nifedipin). Samtidig administrering av darolutamid sammen med det sensitive P-gp-substratet dabigatraneteksilat avdekket ikke noen økning i eksponering (AUC og C_{max}) for dabigatran.

CYP3A4-substrater
Darolutamid er en svak induktor av CYP3A4.
Det forventes ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner ved administrering av CYP-substrater. Darolutamid kan gis samtidig med CYP-substrater (f.eks. warfarin, L-tyroksin, omeprazol). Administrering av darolutamid (600 mg to ganger daglig i 9 dager) før samtidig administrering av en enkeltdose av det sensitive CYP3A4-substratet midazolam (1 mg) sammen med mat, reduserte gjennomsnittlig eksponering (AUC) og C_{max} for midazolam med henholdsvis 29 % og 32 %. Darolutamid hemmet ikke metabolismen av valgte CYP-substrater *in vitro* ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Docetaksel
Administrering av darolutamid i kombinasjon med docetaksel resulterte ikke i klinisk relevante endringer i farmakokinetikken til docetaksel hos mHSPC-pasienter (se pkt. 5.1).

Legemidler som forlenger QT-intervallet

Da androgen deprivasjonsbehandling kan forlenge QT-intervallet, bør samtidig bruk av legemidler kjent for å forlenge QT-intervallet, eller legemidler som kan indusere Torsade de pointes, overveies nøye. Dette gjelder legemidler som antiarytmika klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin og antipsykotika (f.eks. haloperidol).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Dette legemidlet er ikke indisert til bruk hos kvinner i fertil alder. Det skal ikke brukes av kvinner som er eller kan være gravide, eller som ammer (se pkt. 4.1 og 4.3).

Kvinner i fertil alder / prevensjon hos menn og kvinner

Det er ikke kjent om darolutamid eller dets metabolitter finnes i sæd. Hvis pasienten er seksuelt aktiv med en kvinne i fertil alder, skal en sikker prevensjonsmetode (feilrate på < 1 % per år) brukes under behandling og i 1 uke etter at behandlingen med NUBEQA er avsluttet, for å forhindre graviditet.

Graviditet

Ut fra virkningsmekanismen kan darolutamid gi fosterskader. Det har ikke blitt utført noen pre-kliniske studier av reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).
Det er ikke kjent om darolutamid eller dets metabolitter finnes i sæd. Hvis pasienten er seksuelt aktiv med en gravid kvinne, skal kondom brukes under behandling og i 1 uke etter at behandlingen med NUBEQA er avsluttet. Eksponering av fosteret for en androgen reseptorhemmer som overføres via sæd til den gravide kvinnen, må unngås da dette kan påvirke utviklingen til fosteret.

Amming

Det er ukjent om darolutamid eller dets metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det er ikke utført dyrestudier som undersøker utskillelse av darolutamid eller dets metabolitter i morsmelk (se pkt. 5.3). En risiko for barn som ammes, kan ikke utelukkes.

Fertilitet

Det finnes ingen data fra mennesker vedrørende effekten av darolutamid på fertilitet.
Data fra dyrestudier viser at NUBEQA kan svekke fertiliteten til menn i reproduktiv alder (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

NUBEQA har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst observerte bivirkningene hos pasienter med
- nmCRPC som får darolutamid, er fatigue/astenitilstander (15,8 %)
- mHSPC som får darolutamid i kombinasjon med docetaksel, er utslett (16,6 %) og hypertensjon (13,8 %).

For ytterligere sikkerhetsinformasjon når darolutamid administreres i kombinasjon, se produktinformasjonen for de enkelte legemidlene.

Bivirkningstabell

Bivirkningene som er observert hos pasienter med nmCRPC behandlet med darolutamid er oppført i Tabell 1. Bivirkningene som er observert hos pasienter med mHSPC behandlet med darolutamid i kombinasjon med docetaksel, er oppført i Tabell 2.
Bivirkninger er klassifisert i henhold til organklassesystemet. De er gruppert i henhold til frekvens. Frekvensgruppene er definert på følgende måte: svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjente (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).
I hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert med synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger i ARAMIS-studien[a]

Organklassesystem (MedDRA)	**Svært vanlige**	**Vanlige**
Hjertesykdommer		Iskemisk hjertesykdom[b] Hjertesvikt[c]
Hud- og underhudssykdommer		Utslett[d]
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Smerter i ekstremitet Smerter i muskler og skjelett Frakturer
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue/astenitilstander[e]	
Undersøkelser[f]	Redusert antall nøytrofile Økt bilirubin i blodet Økt ASAT	

[a] Median eksponeringsvarighet var 14,8 måneder (område: 0,0 til 44,3 måneder) hos pasienter behandlet med darolutamid og 11,0 måneder (område: 0,1 til 40,5 måneder) hos pasienter behandlet med placebo.
[b] Inkluderer koronar arteriosklerose, koronar arteriesykdom, koronarokklusjon, koronarstenose, akutt koronarsyndrom, akutt hjerteinfarkt, angina pectoris, ustabil angina, hjerteinfarkt, hjerteiskemi.
[c] Inkluderer hjertesvikt, akutt hjertesvikt, kronisk hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, kardiogent sjokk.
[d] Inkluderer utslett, makuløst utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, pustuløst utslett, erytem, dermatitt.
[e] Inkluderer fatigue og asteni, letargi og malaise.
[f] CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) versjon 4.03. Forekomsten er basert på verdier rapportert som laboratorieavvik.

Tabell 2: Bivirkninger rapportert hos mHSPC-pasienter behandlet med darolutamid i kombinasjon med docetaksel i ARASENS-studien[a, b]

Organklassesystem (MedDRA)	**Svært vanlige**	**Vanlige**
Karsykdommer	Hypertensjon[c]	
Hud- og underhudssykdommer	Utslett[d, e]	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Frakturer
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Gynekomasti
Undersøkelser[f]	Redusert antall nøytrofile Økt bilirubin i blodet Økt ALAT Økt ASAT	

[a] Median eksponeringsvarighet var 41,0 måneder (område: 0,1 til 56,5 måneder) hos pasienter behandlet med darolutamid+docetaksel og 16,7 måneder (område: 0,3 til 55,8 måneder) hos pasienter behandlet med placebo+docetaksel.

[b] Det er ikke gitt at forekomsten av bivirkninger kan tilskrives darolutamid alene, men kan inneholde bidrag fra andre legemidler brukt i kombinasjon.

[c] Inkluderer hypertensjon, økt blodtrykk, hypertensiv nødsituasjon.

[d] Inkluderer utslett, legemiddelutslett, erytematøst utslett, follikulært utslett, makuløst utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, pruritisk utslett, pustuløst utslett, vesikulært utslett, erytem, dermatitt.

[e] Forekomsten var høyest i de første 6 månedene av behandlingen.

[f] CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) versjon 4.03. Forekomsten er basert på verdier rapportert som laboratorieavvik.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Økte levertransaminaser
Tilfeller av idiosynkratisk legemiddelindusert leverskade med grad 3 og grad 4 økning i alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT) til ≥ 5 og ≥ 20 x øvre normalgrense (ULN) er rapportert i kliniske studier med darolutamid, inkludert 1 tilfelle av økte transaminaser sammen med en samtidig økning i total bilirubin til 3 x ULN. Tid til debut varierte fra 1 måned til 10,5 måneder etter oppstart av darolutamid. ALAT- og ASAT-økningene var reversible ved seponering av darolutamid. For spesifikke anbefalinger, se pkt. 4.4.

Ikke-metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC)
Fatigue
Fatigue/astenitilstander ble rapportert hos 15,8 % av pasienter som ble behandlet med darolutamid, og hos 11,4 % av pasienter som fikk placebo. Bivirkninger av grad 3, som maksimal grad, ble rapportert hos 0,6 % av pasienter som ble behandlet med darolutamid og hos 1,1 % av pasienter som fikk placebo. Fatigue (ikke inkludert asteni, letargi eller malaise) forekom hos de fleste pasientene (12,1 % av pasienter som ble behandlet med darolutamid og 8,7 % av pasienter som fikk placebo).

Frakturer
Frakturer forekom hos 4,2 % av pasienter som ble behandlet med darolutamid og hos 3,6 % av pasienter som fikk placebo.

Iskemisk hjertesykdom og hjertesvikt
Iskemisk hjertesykdom forekom hos 3,2 % av pasienter som ble behandlet med darolutamid og hos 2,5 % av pasienter som fikk placebo. Bivirkninger av grad 5 forekom hos 0,3 % av pasienter som ble behandlet med darolutamid og 0,2 % av pasienter som fikk placebo. Hjertesvikt forekom hos 1,9 % av pasienter som ble behandlet med darolutamid og hos 0,9 % av pasienter som fikk placebo.

Redusert antall nøytrofile
Redusert nøytrofiltall ble rapportert som avvik i laboratorieverdier hos 19,6 % av pasienter som ble behandlet med darolutamid og hos 9,4 % av pasienter som fikk placebo. Median tid til nadir var 256 dager. Avvikene i laboratorieverdier var hovedsakelig av alvorlighetsgrad 1 eller 2. Redusert nøytrofiltall av grad 3 og 4 ble rapportert hos henholdsvis 3,5 % og 0,5 % av pasientene. Darolutamid ble kun seponert permanent hos én pasient som følge av nøytropeni. Nøytropeni var enten forbigående eller reversibel (88 % av pasienter) og ble ikke forbundet med noen klinisk relevante tegn eller symptomer.

Økt bilirubin i blodet
Økt bilirubin ble rapportert som avvik i laboratorieverdier hos 16,4 % av pasienter som ble behandlet med darolutamid og hos 6,9 % av pasienter som fikk placebo. Avvikene var hovedsakelig av alvorlighetsgrad 1 eller 2, var ikke forbundet med noen klinisk relevante tegn eller symptomer og var reversible etter seponering. Økt bilirubin av grad 3 ble rapportert hos 0,1 % av pasienter som ble behandlet med darolutamid og hos 0 % av pasienter som fikk placebo. I darolutamidarmen var gjennomsnittlig tid til første økning i bilirubin 153 dager og gjennomsnittlig varighet av den første hendelsen 182 dager. Behandling med darolutamid ble ikke seponert hos pasienter som følge av økt bilirubin.

Økt ASAT
Økt ASAT ble rapportert som avvik i laboratorieverdier hos 22,5 % av pasienter som ble behandlet med darolutamid og hos 13,6 % av pasienter som fikk placebo. Avvikene var hovedsakelig av alvorlighetsgrad 1 eller 2, var ikke forbundet med noen klinisk relevante tegn eller symptomer og var reversible etter seponering. Økt ASAT av grad 3 ble rapportert hos 0,5 % av pasienter som ble behandlet med darolutamid og hos 0,2 % av pasienter som fikk placebo. I darolutamidarmen var gjennomsnittlig tid til første økning i ASAT 258 dager og gjennomsnittlig varighet av den første hendelsen 118 dager. Behandling med darolutamid ble ikke seponert hos pasienter som følge av økt ASAT.

Metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC)
Hypertensjon
I ARASENS-studien ble hypertensjon rapportert hos 13,8 % av pasientene behandlet med darolutamid+docetaksel og 9,4 % av pasientene behandlet med placebo+docetaksel.
Grad 3 hypertensjon ble rapportert hos 6,4 % av pasientene behandlet med darolutamid+docetaksel sammenlignet med 3,5 % av pasientene behandlet med placebo+docetaksel. Én pasient hadde grad 4 hypertensjon i hver behandlingsarm.
Ett tilfelle ble rapportert som grad 5 hypertensjon med grad 5 arteriosklerose i darolutamid+docetaksel-armen. Denne pasienten hadde en lang historikk med hypertensjon og røyking, og tilfellet forekom mer enn 3 år etter oppstart av darolutamidbehandling. Hendelser av hypertensjon ble rapportert mer vanlig hos pasienter uten medisinsk historikk med hypertensjon i begge behandlingsarmene.

Frakturer
Frakturer forekom hos 7,5 % av pasientene behandlet med darolutamid+docetaksel og hos 5,1 % av pasientene behandlet med placebo+docetaksel.

Nedsatt nøytrofiltall
Nedsatt nøytrofiltall ble rapportert som et laboratorieavvik hos 50,6 % av pasientene behandlet med darolutamid+docetaksel og hos 45,5 % av pasientene behandlet med placebo+docetaksel. Grad 3 og 4 nedsatt nøytrofiltall ble rapportert hos 34,4 % av pasientene behandlet med darolutamid+docetaksel og hos 31,4 % av pasientene behandlet med placebo+docetaksel. I begge behandlingsarmene ble forekomsten av nedsatt nøytrofiltall og nøytropeni høyest i løpet av de første månedene av behandlingen, hvoretter forekomsten og alvorlighetsgraden av hendelsene sank.

Økt bilirubin i blodet
Økt bilirubin ble rapportert som et laboratorieavvik hos 19,6 % av pasientene behandlet med darolutamid+docetaksel og hos 10,0 % av pasientene behandlet med placebo+docetaksel. Hendelsene

var hovedsakelig av grad 1 eller 2 intensitet. Grad 3 og 4 bilirubinøkning ble rapportert hos 0,5 % av pasientene behandlet med darolutamid+docetaksel og hos 0,3 % av pasientene behandlet med placebo+docetaksel.

Økt ALAT og ASAT
Økt alaninaminotransferase (ALAT) ble rapportert som et laboratorieavvik hos 42,3 % av pasientene behandlet med darolutamid+docetaksel og hos 38,0 % av pasientene behandlet med placebo+docetaksel. Økt aspartataminotransferase (ASAT) ble rapportert som et laboratorieavvik hos 43,9 % av pasientene behandlet med darolutamid+docetaksel og hos 39,3 % av pasientene behandlet med placebo+docetaxel. Økt ALAT og ASAT var hovedsakelig av grad 1 intensitet. Grad 3 og 4 ALAT-økning ble rapportert hos 3,7 % av pasientene behandlet med darolutamid+docetaxel og hos 3,0 % av pasientene behandlet med placebo+docetaksel. Grad 3 og 4 ASAT-økning ble rapportert hos 3,6 % av pasientene behandlet med darolutamid+docetaksel og hos 2,3 % av pasientene behandlet med placebo+docetaksel.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Den høyeste dosen darolutamid som er undersøkt klinisk, var 900 mg to ganger daglig, tilsvarende en total daglig dose på 1800 mg. Ingen dosebegrensende toksisitet ble observert med denne dosen.
Tatt i betraktning mettbar absorpsjon (se pkt. 5.2) og manglende holdepunkter for akutt toksisitet, forventes det ikke toksisitet ved inntak av en høyere dose enn anbefalt.
Ved inntak av en høyere dose enn anbefalt, kan behandling med darolutamid fortsettes med neste dose som planlagt.
Det finnes ikke noe antidot for darolutamid, og symptomer på overdosering er ikke fastslått.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Endokrin terapi, antiandrogener; ATC-kode: L02B B06

Virkningsmekanisme

Darolutamid er en androgenreseptorhemmer med en fleksibel pyrazolstruktur substituert med polar gruppe som binder seg direkte til det androgenreseptorligandbindende domenet med høy affinitet. Darolutamid hemmer kompetitivt androgenbinding, androgenreseptor-nukleær translokasjon og androgenreseptor-mediert transkripsjon. En av hovedmetabolittene, keto-darolutamid, viste lignende aktivitet som darolutamid *in vitro* . Darolutamidbehandling reduserer tumorcelleproliferasjon i prostata, noe som fører til potent antitumoraktivitet.

Farmakodynamiske effekter

Ingen forlengelse av det gjennomsnittlige QTcF-intervallet (dvs. større enn 10 ms) ble observert etter oral administrering av 600 mg darolutamid to ganger daglig sammenlignet med placebo.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet ble fastslått i to randomiserte, placebokontrollerte multisenter fase III-studier hos pasienter med nmCRPC (ARAMIS) og mHSPC (ARASENS). Alle pasientene fikk en luteiniserende hormonfrigjørende hormon (LHRH)-analog samtidig eller hadde fått utført en bilateral orkiektomi.

Ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC)
Effekt og sikkerhet av darolutamid ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenter fase III-studie (ARAMIS) hos pasienter med ikke-metastatisk (vurdert via konvensjonell CT-avbildning, skjelettskanning, MR) kastrasjonsresistent prostatakreft med en doblingstid av prostataspesifikt antigen (PSADT) på ≤10 måneder.
Pasienter ble inkludert i studien hvis de hadde 3 økende nivåer av prostataspesifikt antigen (PSA) etter nadir målt med minst 1 ukes mellomrom under androgen deprivasjonsbehandling, PSA på ≥2 ng/ml ved screening og kastrasjonsnivå av serumtestosteron på <1,7 nmol/liter.
Pasienter med krampeanfall i anamnesen fikk lov til å bli med i studien. Det ble inkludert 12 pasienter med krampeanfall i anamnesen (0,21 %) i darolutamidarmen.
Pasienter med ukontrollert hypertensjon eller som nylig (i de siste 6 månedene) hadde hatt slag, hjerteinfarkt, alvorlig/ustabil angina pectoris, koronar/perifer bypasskirurgi, kongestiv hjertesvikt klasse III eller IV (New York Heart Association (NYHA)), ble ekskludert fra studien.
Pasienter som tidligere hadde blitt behandlet med andregenerasjons androgenreseptorhemmere, for eksempel enzalutamid, apalutamid og darolutamid, eller CYP17-enzymhemmere, for eksempel abirateronacetat, samt pasienter som fikk systemiske kortikosteroider i doser høyere enn det som tilsvarer 10 mg prednison/dag de siste 28 dager før randomisering, ble ekskludert fra studien.
Totalt 1509 pasienter ble randomisert 2:1 til å motta enten 600 mg darolutamid oralt to ganger daglig (n=955) eller tilsvarende placebo (n=554).
Pasienter med lymfeknuter i bekkenet med <2 cm i kortakse under aortabifurkaturen, fikk lov til å bli med i studien. Fravær eller tilstedeværelse av metastaser ble vurdert ved en uavhengig, sentral røntgengjennomgang. Det var 89 pasienter inkludert i disse analysene som retrospektivt fikk påvist metastaser ved baseline. Randomisering ble stratifisert ved PSADT (≤6 måneder eller >6 måneder) og bruk av osteoklastmålrettet behandling ved studieinkludering (ja eller nei).

Følgende pasientdemografi og sykdomskarakteristikker var balansert mellom behandlingsarmene. Median alder var 74 år (område: 48–95), og 9 % av pasientene var 85 år eller eldre. Fordeling på ulik etnisitet var 79 % kaukasiske, 13 % asiatiske og 3 % mørkhudede av afrikansk opprinnelse. De fleste pasientene hadde en Gleason-skår på 7 eller høyere ved tidspunkt for diagnostisering (73 %). Median PSADT var 4,5 måneder. Ni prosent (9 %) av pasientene hadde tidligere fått utført orkiektomi, 25 % av pasientene hadde tidligere fått utført prostatektomi og 50 % av pasientene hadde fått strålebehandling minst én gang tidligere. Syttiseks prosent (76 %) av pasientene hadde mottatt mer enn én tidligere antihormonbehandling. Pasientene hadde en ECOG PS-skår (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) på 0 (69 %) eller 1 (31 %) ved studieinkludering.

Behandling med darolutamid fortsatte inntil det ble funnet radiografisk sykdomsprogresjon vurdert ved konvensjonell avbildning (CT, skjelettskanning, MR) med blindet sentral vurdering, uakseptabel toksisitet eller seponering.
Det primære effektendepunktet var metastasefri overlevelse (MFS). Sekundære endepunkter var total overlevelse (OS), tid til smerteprogresjon, tid til oppstart av første cytotoksiske kjemoterapi for prostatakreft og tid til første symptomatiske skjelettrelaterte hendelse (definert som forekomst av noe av det følgende: ekstern strålebehandling for å lindre skjelettsymptomer, ny symptomatisk, patologisk beinfraktur, ryggmargskompresjon eller tumorrelatert ortopedisk kirurgisk intervensjon).

Behandling med darolutamid resulterte i en forbedring i MFS sammenlignet med placebo (se Tabell 3 og Figur 1).
MFS-resultatene var samsvarende på tvers av pasientundergruppene uavhengig av PSADT, tidligere bruk av legemidler rettet mot skjelett og lokoregional sykdom. I tillegg var MFS-resultatene samsvarende for ytterligere undergrupper: PSA ved baseline, Gleason-skår ved diagnostisering, alder, geografisk område, ECOG PS ved baseline, etnisitet og antall tidligere hormonbehandlinger.

Etter primær analyse av MFS og så snart studien ble avblindet, fikk pasienter som mottok placebo tilbud om åpen behandling med darolutamid (crossover-alternativ). Blant de 554 pasientene som var randomisert til placebo, gikk 170 (31 %) over til å motta behandling med darolutamid. OS-analysen ble ikke justert for konfunderende effekter i forbindelse med crossover.

På tidspunktet for den endelige analysen viste resultatet at behandling med darolutamid ga en statistisk signifikant bedring i total overlevelse sammenlignet med placebo (median overlevelse ble ikke nådd i noen av armene, se Tabell 3 og Figur 2).
Behandling med darolutamid resulterte også i en statistisk signifikant forsinkelse i tiden til smerteprogresjon, tid til oppstart av første cytotoksiske kjemoterapi og tid til første symptomatiske skjeletthendelse sammenlignet med placebo (se Tabell 3).

På tidspunktet for endelig analyse var median behandlingsvarighet hos pasienter behandlet med darolutamid 33,3 måneder (område: 0,0 til 74,0 måneder) under kombinert dobbeltblindet og åpen periode.

Alle analyser ble utført med fullstendig analysesett.

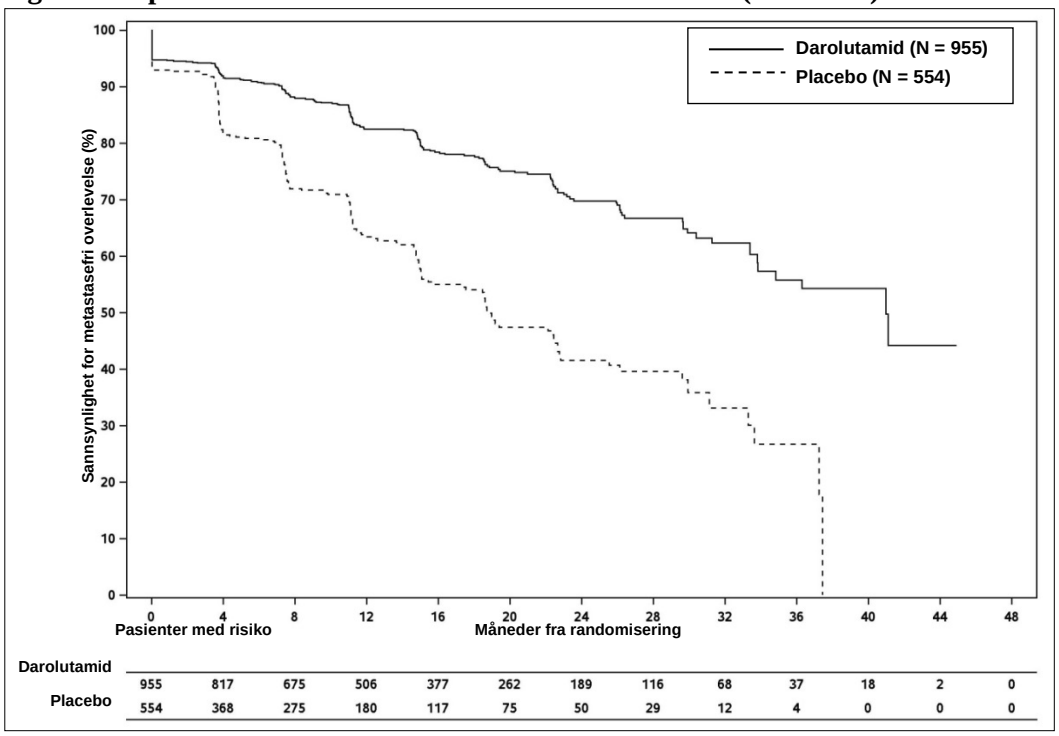
Tabell 3: Effektresultater fra ARAMIS-studien

Effekt-parameter	**Antall (%) pasienter med hendelser**		**Median (måneder) (95 % KI)**		**Hasardratio[b] (95 % konfidensintervall (KI)) p-verdi (tosidig)**
	Darolutamid (N=955)	**Placebo[a] (N=554)**	**Darolutamid (N=955)**	**Placebo[a] (N=554)**	
Metastasefri overlevelse[c]	221 (23,1 %)	216 (39,0 %)	40,4 (34,3; NR)	18,4 (15,5; 22,3)	0,413 (0,341; 0,500) <0,000001
Total overlevelse	148 (15,5 %)	106 (19,1 %)	NR (56,1; NR)	NR (46,9; NR)	0,685 (0,533; 0,881) 0,003048
Tid til smerte-progresjon[c,d]	251 (26,3 %)	178 (32,1 %)	40,3 (33,2; 41,2)	25,4 (19,1; 29,6)	0,647 (0,533; 0,785) 0,000008
Tid til oppstart av første cytotoksiske kjemoterapi	127 (13,3 %)	98 (17,7 %)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,579 (0,444; 0,755) 0,000044
Tid til første symptomatiske skjeletthendelse	29 (3,0 %)	28 (5,1 %)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,484 (0,287; 0,815) 0,005294

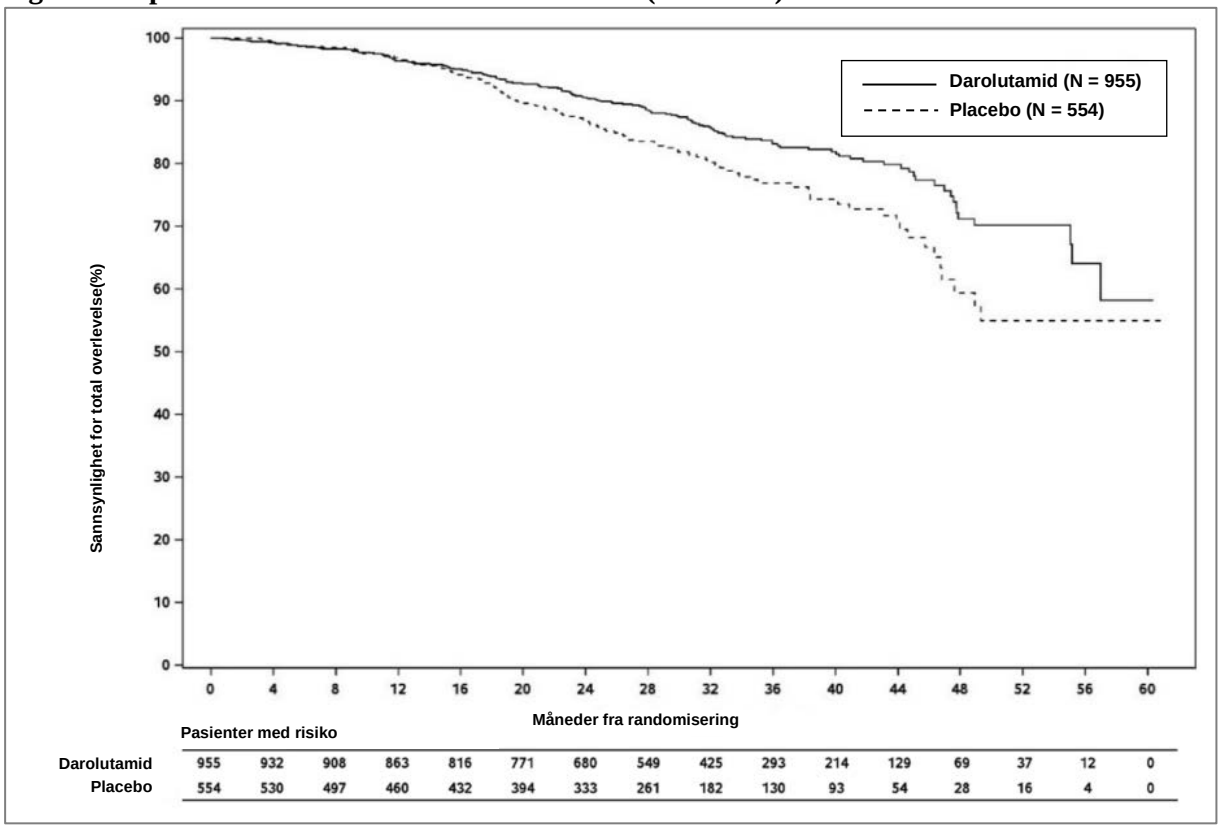
[a] inludert 170 pasienter som gikk over til åpen behandling med darolutamid
[b] Hasardratio <1 er i favør av darolutamid[b]
[c] for MFS og tid til smerteprogresjon anses analysen som ble utført med primære data som den endelige analysen.
[d] Pasientrapportert utfall evaluert ved hjelp av spørreskjemaet «Brief Pain Inventory-Short Form»
NR: Not reached (ikke oppnådd).

Behandling med darolutamid resulterte i en lengre progresjonsfri overlevelse (PFS, median 36,8 vs. 14,8 måneder, HR=0,380, nominell p<0,000001) og tid til PSA-progresjon (median 29,5 vs. 7,2 måneder, HR=0,164, nominell p<0,000001). Det ble observert samsvarende effekt på tvers av alle målinger av overlevelse (MFS, OS og PFS).

Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for metastasefri overlevelse (ARAMIS)



Figur 2: Kaplan-Meier-kurver for total overlevelse (ARAMIS)



For pasienter som fikk darolutamid i ARAMIS-studien (dobbeltblindet periode) ble det vist en signifikant høyere bekreftet PSA-responsrate (definert som ≥50 % reduksjon fra baseline) sammenlignet med pasienter som fikk placebo, 84,0 % *vs.* 7,9 % (forskjell = 76,1 %, p<0,000001 (nominell p-verdi, kun til informasjon)).

Metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC)
Effekten og sikkerheten til darolutamid i kombinasjon med docetaksel ble vurdert i en multisenter, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III-studie (ARASENS) hos pasienter med mHSPC. Totalt ble 1306 pasienter randomisert 1:1 til å få 600 mg darolutamid oralt to ganger daglig (N=651) eller tilsvarende placebo (N=655), samtidig med 75 mg/m^2 docetaksel i 6 sykluser. Behandling med darolutamid eller placebo fortsatte inntil symptomatisk progressiv sykdom, endring i antineoplastisk behandling, uakseptabel toksisitet, død eller seponering.

Tilstedeværelse av metastaser ble vurdert ved uavhengig sentral radiologisk gjennomgang. Pasienter med kun regional lymfeknutepåvirkning (M0) ble ekskludert fra studien. Randomisering ble stratifisert etter sykdomsomfang (kun ikke-regionale lymfeknutemetastaser (M1a), beinmetastaser med eller uten lymfeknutemetastaser (M1b) eller viscerale metastaser med eller uten lymfeknutemetastaser eller med eller uten beinmetastaser (M1c)) og etter alkalisk fosfatasenivå (< eller ≥ øvre normalgrense) ved studiestart. Pasienter med hjernemetastaser fikk delta i studien, men det var ingen pasienter med hjernemetastaser innmeldt.

Følgende pasientdemografi og sykdomskarakteristikker ble balansert mellom behandlingsarmene. Medianalderen var 67 år (område 41–89) og 0,5 % av pasientene var 85 år eller eldre. Den etniske fordelingenvar 52 % kaukasiske, 36 % asiatiske og 4 % mørkhudede av afrikansk opprinnelse. Et flertall av pasientene hadde en Gleason-skår på 8 eller høyere ved diagnose (78 %). 71 % av pasientene hadde en ECOG PS-skår på 0, og 29 % av pasientene hadde en ECOG PS-skår på 1. 86,1 % av pasientene hadde *de novo*- og 12,9 % av pasientene hadde tilbakevendende sykdom. Ved studiestart hadde 3 % av pasientene M1a, 79,5 % hadde M1b og 17,5 % hadde M1c; alkalisk fosfatase var < ULN hos 44,5 % av pasientene og ≥ ULN hos 55,5 % av pasientene; median PSA-nivå ved baseline var henholdsvis 30,3 µg/l og 24,2 µg/l for darolutamid *vs.* placebogruppen. Pasienter med en medisinsk historikk med anfall fikk delta i studien, og 4 pasienter (0,6 %) ble inkludert i darolutamid+docetaksel-armen.

77,0 % av pasientene hadde høyvolumsykdom og 23,0 % hadde lavvolumsykdom. Høyvolumsykdom ble definert som tilstedeværelse av viscerale metastaser eller 4 eller flere beinlesjoner, med minst 1 metastase utenfor ryggsøylen og bekkenbenet. Rundt 25 % av pasientene fikk samtidig behandling med bisfosfonater eller denosumab.

Det primære effektendepunktet var total overlevelse (OS). Sekundære endepunkter var tid til kastrasjonsresistent prostatakreft, tid til smerteprogresjon, symptomatisk skjeletthendelsesfri overlevelse (SSE-FS), tid til første symptomatiske skjeletthendelse (SSE), tid til oppstart av påfølgende antineoplastisk behandling, tid til forverring av sykdomsrelaterte fysiske symptomer og tid til oppstart av opioidbruk i ≥ 7 påfølgende dager. Smerteprogresjon ble vurdert ved bruk av pasientrapportert resultat (PROs) Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF), definert som minst 2 poengs forverring fra nadir, og initiering av kort- eller langtidsvirkende opioidbruk for smerte i ≥ 7 påfølgende dager.

Median behandlingsvarighet var 41,0 måneder (område: 0,1 til 56,5 måneder) hos pasienter behandlet med darolutamid+docetaksel og 16,7 måneder (område: 0,3 til 55,8 måneder) hos pasienter behandlet med placebo+docetaksel. 87,6 % og 85,5 % av pasientene fikk hele 6 sykluser med docetaksel, og 1,5 % og 2,0 % av pasientene fikk ikke docetaksel i henholdsvis darolutamid+docetaksel og placebo+docetaxel-armen.

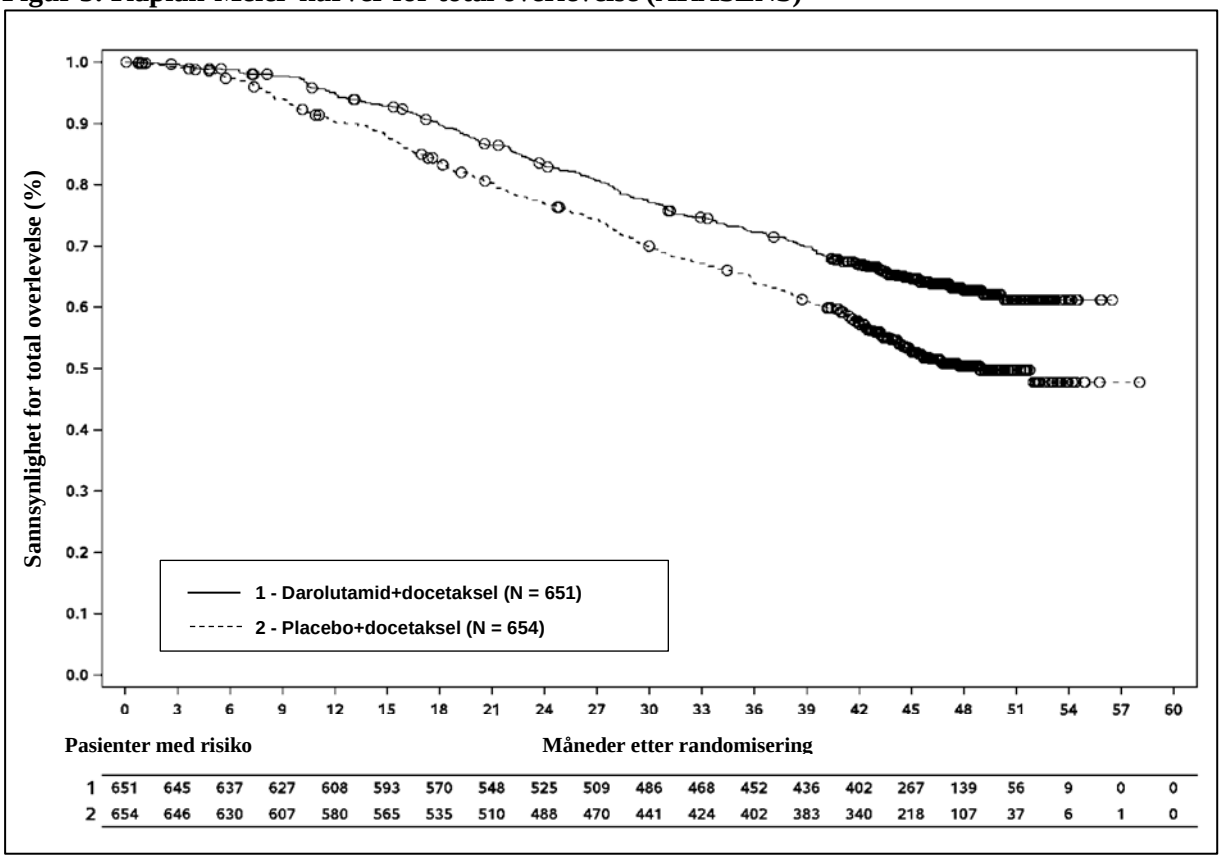
Tabell 4: Effektresultater fra ARASENS-studien

Effektparameter	Antall (%) pasienter med hendelser		Median (måneder) (95 % KI)		Hasardratio[b] (95 % konfidensintervall [KI]) p-verdi (ensidig)[c]
	Darolutamid + docetaksel (N=651)	Placebo + docetaksel (N=654)[a]	Darolutamide + docetaksel (N=651)	Placebo + docetaksel (N=654)[a]	
Total overlevelse[d]	229 (35,2%)	304 (46,5%)	IN (IN, IN)	48,9 (44,4, IN)	0,675 (0,568, 0,801) <0,0001

[a] én pasient i placeboarmen ble ekskludert fra alle analyser
[b] hasardratio < 1 i favør av darolutamid
[c] basert på stratifisert log-rank-test
[d] OS-resultater var konsekvente på tvers av pasientundergrupper, inkludert omfanget av sykdom og nivåer av alkalisk fosfatase
IN: ikke nådd

Følgende sekundære effektendepunkter viste en statistisk signifikant fordel til fordel for pasientene i darolutamid+docetaksel-armen sammenlignet med pasienter i placebo+docetaksel-armen: tid til kastrasjonsresistent prostatakreft (median NR vs 19,1 måneder; HR=0,357, p< 0,0001); tid til første symptomatisk skjeletthendelse (median NR vs NR måneder; HR=0,712, p=0,0081); tid til initiering av påfølgende antineoplastisk kjemoterapi (median NR vs 25,3 måneder; HR=0,388, p<0,0001); tid til smerteprogresjon (median NR vs 27,5 måneder; HR=0,792, p=0,0058); symptomatisk skjeletthendelsesfri overlevelse (median 51,2 vs 39,7 måneder; HR=0,609, p< 0,0001).

Figur 3: Kaplan-Meier-kurver for total overlevelse (ARASENS)[a]



a OS-raten ved 36 måneder var 72,3 % (95 % KI, 68,8 til 75,8) i darolutamid+docetaksel-armen *vs.* 63,8 % (95 % KI, 60,1 til 67,6) i placebo+docetaksel-armen.
OS-raten ved 48 måneder var 62,7 % (95 % KI, 58,7 til 66,7) i darolutamid+docetaksel-armen *vs.* 50,4 % (95 % KI, 46,3 til 54,6) i placebo+docetaksel-armen.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med darolutamid i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved maligne neoplasmer i prostata (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generell introduksjon

Darolutamid består av to diastereomere ((*S*,*R*)-darolutamid og (*S*,*S*)-darolutamid) som interkonverteres via den sirkulerende hovedmetabolitten keto-darolutamid. *In vitro* viser alle tre substanser lignende farmakologisk aktivitet. Darolutamid er lite oppløselig i vandige løsningsmidler over et stort pH-område og er generelt mer oppløselig i organiske løsningsmidler.

Absorpsjon

Etter oral administrering av 600 mg (2 tabletter à 300 mg) to ganger daglig var maksimale plasmakonsentrasjoner av darolutamid ved steady state 4,79 mg/liter (variasjonskoeffisient: 30,9 %) hos nmCRPC-pasienter i ARAMIS-studien og 3,84 mg/l (variasjonskoeffisient: 35,6 %) hos mHSPC-pasienter i ARASENS-studien. Median tid til å oppnå maksimal plasmakonsentrasjon var 3 til 4 timer. Forholdet mellom de to diastereomerene, (*S*,*R*)-darolutamid og (*S*,*S*)-darolutamid, endret seg fra et 1:1-forhold i tabletten til en ratio på ca. 1:9 i plasma basert på $AUC_{0–12}$-data ved steady-state. Etter oral administrering sammen med mat ble steady-state oppnådd etter 2–5 dager med gjentatt dosering to ganger daglig.
Den absolutte biotilgjengeligheten sammenlignet med en intravenøs injeksjon er ca. 30 % etter oral administrering av en NUBEQA-tablett som inneholder 300 mg darolutamid ved fastende betingelser. Biotilgjengeligheten til darolutamid økte 2,0 til 2,5 ganger ved administrering sammen med mat. En tilsvarende økning i eksponering ble observert for hovedmetabolitten keto-darolutamid.

Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet for darolutamid etter intravenøs administrering er 119 liter, noe som indikerer at darolutamid i stor grad distribueres i hele kroppen, til både intracellulære og ekstracellulære rom.
Darolutamid er moderat (92 %) bundet til humane plasmaproteiner uten noen forskjell mellom de to diastereomerene. Hovedmetabolitten til darolutamid, keto-darolutamid, er i høy grad (99,8 %) bundet til plasmaproteiner.
Det har ikke blitt klinisk undersøkt om darolutamid krysser blod-hjernebarrieren. Hjernens eksponering for darolutamid målt som $AUC_{0–24}$ er imidlertid svært lav med 4,5 % av plasmaeksponeringen etter en enkeltdose hos rotter og 1,9–3,9 % etter gjentatt dosering hos mus. Dette indikerer at darolutamid krysser den intakte blod-hjerne-barrieren hos rotter og mus i liten grad og det er lite sannsynlig at darolutamid krysser den intakte blod-hjerne-barrieren hos mennesker i klinisk relevant omfang.

Biotransformasjon

Diastereomerene (*S*,*R*)-darolutamid og (*S*,*S*)-darolutamid interkonverteres via metabolitten keto-darolutamid med en preferanse for (*S*,*S*)-darolutamid.
Etter oral administrering av en enkeltdose på 300 mg ^{14}C-darolutamid gitt som en mikstur, er keto-darolutamid den eneste hovedmetabolitten med ca. 2 ganger høyere eksponering i plasma sammenlignet med darolutamid. Darolutamid og keto-darolutamid utgjorde til sammen 87,4 % av ^{14}C-radioaktiviteten i plasma, noe som indikerer at alle andre metabolitter er av mindre betydning.
Darolutamid metaboliseres primært ved oksidativ metabolisme mediert hovedsakelig av CYP3A4, samt av direkte glukuronidering, helst mediert av UGT1A9 og UGT1A1. I tillegg var det hovedsakelig AKR1C-isoformer som viste seg å være involvert i katalyse av reduksjonen av keto-darolutamid til substansens diastereomere.

Eliminasjon

Den effektive halveringstiden til darolutamid og keto-darolutamid i pasientenes plasma er ca. 18 til 20 timer. Av de to diastereomerene som utgjør darolutamid, har (*S,R*)-darolutamid en kortere effektiv halveringstid på 9 timer sammenlignet med (*S,S*)-darolutamid med en effektiv halveringstid på 22 timer. Clearance av darolutamid etter intravenøs administrering var 116 ml/min (CV: 39,7 %). Totalt 63,4 % av legemiddelrelatert materiale utskilles i urinen (ca. 7 % uendret), 32,4 % utskilles i feces. Over 95 % av dosen ble gjenfunnet innen 7 dager etter administrering.

Linearitet/ikke-linearitet

I doseområdet 100 til 700 mg (etter enkeltdose og ved steady-state) øker eksponeringen for de to diastereomerene og for hovedmetabolitten keto-darolutamid lineært på en nesten doseavhengig måte. Basert på mettbar absorpsjon ble det ikke observert noen ytterligere økning i eksponering for darolutamid ved 900 mg to ganger daglig.

Spesielle populasjoner

Eldre
Det ble ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til darolutamid (65-95 år).

Nedsatt nyrefunksjon
I en klinisk farmakokinetisk studie var AUC og C_{max} for darolutamid 2,5 og 1,6 ganger høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (beregnet glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) på 15-29 ml/min/1,73 m^2) sammenlignet med friske frivillige.
En populasjonsfarmakokinetisk analyse indikerer en høyere eksponering (AUC) av darolutamid på 1,1, 1,3 og ca. 1,5 ganger hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR 15 -89 ml/min/1,73 m^2) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon.
Farmakokinetikken til darolutamid har ikke blitt undersøkt hos pasienter med terminal nyresykdom som mottar dialyse (eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2).

Nedsatt leverfunksjon
I en klinisk farmakokinetisk studie var C_{max} og AUC for darolutamid 1,5 og 1,9 ganger høyere hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) sammenlignet med friske frivillige. Det finnes ingen data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C).

Etniske forskjeller
Det ble ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til darolutamid basert på etnisitet (kaukasiere, asiater, mørkhudede av afrikansk opprinnelse eller afroamerikanere). En populasjonsfarmakokinetisk analyse indikerte en geometrisk gjennomsnittlig økning i eksponering (AUC) på opptil 1,56 ganger (90 % KI: 1,43 til 1,70) hos japanske pasienter sammenlignet med pasienter fra alle andre regioner i både ARAMIS-studien og i ARASENS-studien.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Systemisk toksisitet

I toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos rotter og hunder var hovedfunnene endringer i reproduksjonsorganene til hanner (redusert organvekt med atrofi i prostata og bitestikler). Disse effektene oppsto ved systemiske eksponeringer i og under området for den forventede eksponeringen hos mennesker (basert på AUC-sammenligning). Andre endringer i reproduksjonsvev, omfattet minimal økning i vakuoliseringen i hypofysen, atrofi og sekretorisk reduksjon i sædvesikler og melkekjertler hos rotter, samt testikulær hypospermi, dilatasjon og degenering av sædledere hos hunder. Endringer i reproduksjonsorganene til hanner i begge arter var i samsvar med den farmakologiske aktiviteten til darolutamid, og ble reversert eller opphørte delvis etter rekonvalesensperioder på 4 til 8 uker.

Embryotoksisitet/teratogenitet

Det har ikke blitt utført studier av utviklingstoksisitet.

Reproduksjonstoksisitet

Det har ikke blitt utført studier av reproduksjonstoksisitet. Basert på funn i toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos rotter og hunder er det sannsynlig at mannlig fertilitet blir redusert, noe som stemmer overens med den farmakologiske aktiviteten til darolutamid.

Gentoksisitet og karsinogenitet

Darolutamid induserer ikke mutasjoner i mikrobiell mutagenitetstest (Ames test). Ved høye konsentrasjoner induserte darolutamid strukturelle kromosomavvik *in vitro* i dyrkede humane lymfocytter. Det ble imidlertid ikke observert noen gentoksisitet *in vivo* i den kombinerte mikronukleustesten i beinmarg og Comet-analysen i lever og tolvfingertarm hos rotter ved eksponering over maksimal eksponering for mennesker.
Oral administrering av darolutamid til rasH2-transgene hannmus i 6 måneder viste ikke karsinogent potensial ved doser opp til 1000 mg/kg/dag, som er 0,9–1,3 ganger klinisk eksponering (AUC) for darolutamid og 2,1–2,3 ganger AUC for keto-darolutamid, ved anbefalt klinisk daglig dose på 1200 mg/dag. Basert på denne studien kan ikke karsinogen risiko av darolutamid fullstendig utelukkes.

Sikkerhetsfarmakologi

Darolutamid viste en svak hemming av hERG-kaliumstrømmen og L-type-kalsiumkanalen *in vitro*. *In vivo* ble lengden av QT-intervallet noe redusert hos anesteserte hunder, men denne effekten ble ikke funnet hos bevisste hunder.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne
Kalsiumhydrogenfosfat (E 341)
Krysskarmellosenatrium
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat (E 470b)
Povidon (E 1201)

Filmdrasjering
Hypromellose
Laktosemonohydrat
Makrogol (E 1521)
Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av PVC/aluminiumsfolie som inneholder 16 filmdrasjerte tabletter.
Hver pakning inneholder 96 eller 112 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel, samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1432/001 112 filmdrasjerte tabletter
EU/1/20/1432/002 96 filmdrasjerte tabletter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27 mars 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Finland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

NUBEQA 300 mg filmdrasjerte tabletter
darolutamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg darolutamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

96 filmdrasjerte tabletter
112 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1432/001 112 filmdrasjerte tabletter
EU/1/20/1432/002 96 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

NUBEQA 300 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

NUBEQA 300 mg tabletter
darolutamid

2. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

NUBEQA 300 mg filmdrasjerte tabletter
darolutamid

▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva NUBEQA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker NUBEQA
3. Hvordan du bruker NUBEQA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer NUBEQA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva NUBEQA er og hva det brukes mot

NUBEQA inneholder virkestoffet darolutamid. Det brukes til å behandle **voksne menn med prostatakreft** som:
- ikke har spredt seg til andre deler av kroppen og ikke lenger har effekt av medisinsk eller kirurgisk behandling som senker testosteronnivået (også kalt ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft)
- har spredt seg til andre deler av kroppen og har effekt av medisinsk eller kirurgisk behandling som senker testosteronnivået (også kalt metastatisk hormonsensitiv prostatakreft).

Hvordan NUBEQA virker
NUBEQA blokkerer aktiviteten til mannlige kjønnshormoner som kalles androgener, for eksempel testosteron. Ved å blokkere disse hormonene, hindrer darolutamid at prostatakreftcellene vokser og deler seg.

2. Hva du må vite før du bruker NUBEQA

Bruk ikke NUBEQA dersom
- du er allergisk overfor darolutamid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du er kvinne og er eller kan bli gravid.

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege eller apotek før du bruker NUBEQA dersom
- du har problemer med nyrene
- du har problemer med leveren
- du har noen problemer med hjertet, inkludert hjerterytmeforstyrrelser, eller du bruker legemidler mot disse tilstandene
- du har blitt operert for å behandle sykdom i blodårene

Bruk av dette legemidlet kan påvirke leverprøvene dine. Dersom blodprøvene dine viser unormale resultater av leverfunksjonen, kan legen din bestemme seg for å stoppe behandlingen permanent.

Barn og ungdom
Dette legemidlet skal ikke brukes av barn og ungdom under 18 år. Prostatakreft forekommer ikke i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og NUBEQA
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Følgende legemidler kan påvirke virkningen av NUBEQA, eller NUBEQA kan påvirke virkningen av disse legemidlene for behandling av:
- bakterieinfeksjoner, for eksempel **rifampicin**
- epilepsi, for eksempel **karbamazepin, fenobarbital, fenytoin**
- symptomer på nedstemthet og mild angst: **johannesurt** (prikkperikum, et plantebasert legemiddel)
- høyt kolesterol, for eksempel **rosuvastatin, fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin**
- alvorlig leddbetennelse, alvorlige tilfeller av hudsykdommen psoriasis, og kreft: **metotreksat**
- betennelsestilstander i tarmen: **sulfasalazin**

Det kan derfor hende legen din vil endre dosen av legemidlene du tar.

Graviditet, amming og fertilitet
NUBEQA er ikke til bruk hos kvinner.
Dette legemidlet kan muligens ha en effekt på mannlig fertilitet.
Følg disse rådene under behandlingen og i 1 uke etter at du har avsluttet behandlingen:
- bruk sikker prevensjon for å hindre graviditet, dersom du har samleie med en kvinne som kan bli gravid.
- bruk kondom for å beskytte det ufødte barnet dersom du har samleie med en gravid kvinne.

Kjøring og bruk av maskiner
Det er lite sannsynlig at dette legemidlet vil påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

NUBEQA inneholder laktose
Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker NUBEQA

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er
2 tabletter 2 ganger daglig

Det kan hende legen vil redusere dosen til 1 tablett 2 ganger daglig hvis du har problemer med leveren eller nyrene.

Bruksmåte
Svelg tablettene hele, ta dem sammen med mat og et glass vann.

Det kan også hende at legen også vil forskrive andre legemidler mens du tar NUBEQA.

Dersom du tar for mye av NUBEQA
Fortsett behandlingen og ta neste dose som planlagt.

Dersom du har glemt å ta NUBEQA
Ta dosen du har glemt så snart du husker det, før neste planlagte dose. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for én eller flere tabletter du har glemt.

Dersom du avbryter behandling med NUBEQA
Du skal ikke slutte å ta dette legemidlet uten at legen har gitt beskjed om det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger av NUBEQA forekommer med følgende hyppighet:

Hos pasienter med ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft
Svært vanlige bivirkninger (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer):
- tretthet (fatigue)
- blodprøver som viser nedsatt antall av en viss type hvite blodceller som kalles nøytrofile
- blodprøver som viser økt mengde av stoffer i blodet som produseres i leveren: bilirubin, aspartattransaminase

Vanlige bivirkninger (forekommer hos inntil 1 av 10 personer):
- tilstopping av arteriene i hjertet
- hjertesvikt
- utslett
- smerter i armer og bein
- smerter i muskler og skjelett
- beinbrudd

Hos pasienter med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft
Svært vanlige bivirkninger (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer):
- høyt blodtrykk
- utslett
- blodprøve som viser redusert antall av en type hvite blodceller som kalles nøytrofiler
- blodprøver som viser økt mengde av stoffer i blodet som produseres i leveren: bilirubin, alanintransaminase og aspartattransaminase

Vanlige bivirkninger (forekommer hos inntil 1 av 10 personer):
- beinbrudd
- forstørrede bryster hos menn

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer NUBEQA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på hver blisterpakning etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av NUBEQA
Virkestoff er darolutamid. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg darolutamid.
Andre innholdsstoffer er:
- kalsiumhydrogenfosfat (E 341)
- krysskarmellosenatrium
- hypromellose
- laktosemonohydrat
- makrogol (E 1521)
- magnesiumstearat (E 470b)
- povidon (E 1201)
- titandioksid (E 171)

Se «NUBEQA inneholder laktose» i avsnitt 2 for mer informasjon.

Hvordan NUBEQA ser ut og innholdet i pakningen
De filmdrasjerte tablettene (tablettene) er hvite til off-white, ovale og med lengde 16 mm og bredde 8 mm, merket med «300» på den ene siden og «BAYER» på den andre siden.

Hver eske inneholder:
- 96 filmdrasjerte tabletter fordelt på 6 blisterpakninger eller
- 112 filmdrasjerte tabletter fordelt på 7 blisterpakninger

Hver blisterpakning inneholder 16 filmdrasjerte tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tilvirker
Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Finland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-5356311
България
Байер България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 72 80
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210-618 75 00
España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 81
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868
Luxembourg/Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel:+36 14 87-41 00
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000
Norge
Bayer AS
Tlf: +47 24 11 18 00
Österreich
Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0
Polska
Bayer Sp. z.o.o.
Tel: +48 22 572 35 00
Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00
România
SC Bayer s.r.l.
Tel: +40 21 529 59 00
Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386 1 58 14 400
Slovenská republika
Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11
Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358 20 785 21
Sverige
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00
United Kingdom (Northern Ireland)
BayerAG
Tel: +44-(0)118 206 3000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.