

Nubeqa, para o que é indicado e para o que serve?

Nubeqa® (darolutamida) contém a substância ativa darolutamida. É utilizado para tratar câncer de próstata:

- Que não se espalhou para outras partes do corpo e não responde mais ao tratamento médico ou cirúrgico que reduz a testosterona (câncer de próstata não metastático resistente à castração);
- Que se espalhou para outras partes do corpo e responde a tratamentos médicos ou cirúrgicos que reduzem a testosterona (câncer de próstata metastático hormônio-sensível, também chamado de câncer de próstata sensível à castração). Nubeqa® (darolutamida) é administrado em combinação com docetaxel.

Como o Nubeqa funciona?

Nubeqa® (darolutamida) é um medicamento que funciona bloqueando a atividade dos hormônios sexuais masculinos chamados andrógenos, como a testosterona. Ao bloquear esses hormônios, a darolutamida impede que as células do câncer de próstata cresçam e se dividam.

Quais as contraindicações do Nubeqa?

Nubeqa® (darolutamida) é contraindicado para mulheres grávidas.

Como usar o Nubeqa?

Ingerir os comprimidos inteiros, junto com alimentos.

Seu médico também pode prescrever outros medicamentos enquanto você estiver tomando Nubeqa® (darolutamida).

Sempre tome este medicamento exatamente como seu médico indicou. Fale com seu médico em caso de dúvidas.

A dose recomendada é de dois comprimidos, duas vezes ao dia. Esta também é a dose máxima diária.

Redução de dose

Seu médico pode precisar reduzir a dose para um comprimido, duas vezes ao dia, ou pode decidir interromper seu tratamento, se necessário.

Não é necessário ajuste de dose se você tiver insuficiência hepática leve.

O uso deste medicamento não é recomendado se você tiver insuficiência hepática moderada ou grave.

Não é necessário ajuste de dose se você tiver insuficiência renal leve ou moderada (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] 30 a 89 mL / min / 1,73 m²).

O uso deste medicamento não é recomendado se você tiver doença renal grave ou doença renal grave com necessidade de diálise (TFGe <15 mL / min / 1,73 m²).

Não pare de tomar este medicamento, a menos que seu médico indique.

Se você tiver qualquer dúvida sobre o uso deste medicamento, pergunte ao seu médico.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

O que devo fazer quando me esquecer de usar o Nubeqa?

Se você esquecer de tomar Nubeqa® (darolutamida), tome a dose esquecida assim que você se lembrar, antes da próxima dose. Não tome duas doses para compensar a dose esquecida.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

Quais cuidados devo ter ao usar o Nubeqa?

Por favor contate o seu médico se surgirem sintomas que possam estar relacionados à lesão hepática, como náusea, vômito, desconforto abdominal ou perda de apetite, amarelamento da pele ou olhos e escurecimento da urina.

Crianças e adolescentes

A segurança e a eficácia de Nubeqa® (darolutamida) não foram estabelecidas em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos de idade.

Gravidez, amamentação, fertilidade

Nubeqa® (darolutamida) não é recomendado para uso em mulheres e não deve ser administrado a mulheres que estão, ou podem estar grávidas, ou que estão amamentando.

Este medicamento pode ter efeito sobre a fertilidade masculina.

Se você tiver relações sexuais com uma mulher em idade fértil, deve utilizar um método contraceptivo altamente eficaz para prevenir a gravidez durante o tratamento com Nubeqa® (darolutamida), e por 4 semanas após o tratamento.

Se você tiver relações sexuais com uma mulher grávida, deve utilizar preservativo durante o tratamento com o medicamento e por 4 semanas após o término do tratamento para proteção do feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Habilidade para dirigir veículos ou operar máquinas

Não há evidências de que Nubeqa® (darolutamida) possa afetar sua capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Quais as reações adversas e os efeitos colaterais do Nubeqa?

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar reações adversas, no entanto, nem todos os pacientes apresentam tais reações.

As reações adversas medicamentosas identificadas para a darolutamida incluem fadiga, dor nas extremidades e erupção cutânea. Não foram observados casos fatais relacionados com as reações adversas ao medicamento. No total, 3,9% dos pacientes que receberam Nubeqa® (darolutamida) e 3,2% dos pacientes que receberam placebo morreram por eventos adversos emergentes durante o tratamento, que incluiu óbito (0,4% vs 0,2%), insuficiência cardíaca (0,3% vs 0,5%) e parada cardíaca (0,2% vs 0,5%), com Nubeqa® (darolutamida) e placebo, respectivamente.

Descontinuação permanente devido a eventos adversos ocorreu em 9% dos pacientes que receberam Nubeqa® (darolutamida) ou placebo. Os eventos adversos mais frequentes, que necessitaram descontinuação permanente em pacientes que receberam Nubeqa® (darolutamida) incluíram insuficiência cardíaca (0,4%) e morte (0,4%).

Interrupções de dose devido a eventos adversos ocorreram em 13% dos pacientes tratados com Nubeqa® (darolutamida). Os eventos adversos mais frequentes que exigiram interrupção da dose em pacientes que receberam Nubeqa® (darolutamida) incluíram hipertensão (0,6%), diarreia (0,5%) e pneumonia (0,5%).

Reduções de dose devido a eventos adversos ocorreram em 6% dos pacientes tratados com Nubeqa® (darolutamida). Os eventos adversos mais frequentes que necessitaram de redução da dose em pacientes tratados com Nubeqa® (darolutamida) incluíram fadiga (0,7%), hipertensão (0,3%) e náusea (0,3%).

Estão listadas a seguir as reações adversas de Nubeqa® (darolutamida) de acordo com sua frequência

Em pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração

Reações adversas muito comuns (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Fadiga (cansaço);
- Exame de sangue indicando diminuição da contagem de neutrófilos (quantidade reduzida de células brancas do sangue chamadas de neutrófilos);
- Exame de sangue indicando aumento da bilirrubina e aspartato transaminase (altos níveis de bilirrubina e aspartato transaminase no sangue, substâncias produzidas pelo fígado).

Reações adversas comuns (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- *Rash* (erupção cutânea);
- Dor nas extremidades (dor nos braços e pernas).

Em pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-sensível

Reações adversas muito comuns (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Hipertensão (pressão alta);
- *Rash* (erupção cutânea);
- Exame de sangue indicando aumento da bilirrubina (altos níveis de bilirrubina no sangue, uma substância produzida pelo fígado);
- Exame de sangue indicando aumento de alanina aminotransferase e aspartato aminotransaminase (altos níveis de alanina aminotransferase e aspartato aminotransaminase no sangue, substâncias produzidas pelo fígado).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

Apresentações do Nubeqa

Comprimido revestido 300 mg

Em cartucho contendo frasco plástico com 120 comprimidos revestidos.

Uso oral.

Uso adulto.

Qual a composição do Nubeqa?

Cada comprimido revestido de Nubeqa® (darolutamida) contém:

300 mg de darolutamida.

Excipientes: fosfato de cálcio dibásico, croscarmelose sódica, lactose monoidratada, estearato de magnésio, povidona K 30 e laca branca.

Superdose: o que acontece se tomar uma dose do Nubeqa maior do que a recomendada?

Se você tomar uma quantidade maior de Nubeqa® (darolutamida) do que deveria, continue o tratamento com a próxima dose, conforme programado.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Interação medicamentosa: quais os efeitos de tomar Nubeqa com outros remédios?

Informe ao seu médico se você estiver tomando ou tomou recentemente qualquer outro medicamento, inclusive medicamentos isentos de prescrição médica, como vitaminas, suplementos dietéticos ou medicamentos fitoterápicos.

Os seguintes medicamentos podem influenciar o efeito de Nubeqa® (darolutamida), ou Nubeqa® (darolutamida) pode influenciar o efeito destes medicamentos:

- Rifampicina - tipicamente utilizada para tratar infecções bacterianas;
- Carbamazepina, fenobarbital - tipicamente utilizados para tratamento de epilepsia;
- Erva de São João - tipicamente utilizada para tratar sintomas de depressão leve e ansiedade moderada;
- Rosuvastatina, fluvastatina, atorvastatina - tipicamente utilizadas para tratar o colesterol alto;
- Metotrexato - tipicamente utilizado para tratar inflamação articular grave, casos graves de psoríase e câncer;
- Sulfassalazina - tipicamente utilizada para tratar a doença inflamatória intestinal.

Pode ser necessária a alteração de dose de outros medicamentos que você esteja tomando.

O uso desse medicamento pode alterar seus resultados de exames de sangue que avaliam o fígado. Se os seus exames de sangue mostram resultados anormais de função hepática, seu médico pode decidir parar o tratamento permanentemente.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Qual a ação da substância do Nubeqa?

Resultados de Eficácia

Câncer de próstata não metastático resistente à castração (CPRCnm)

A eficácia e a segurança de Darolutamida foram avaliadas em um estudo de fase III multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado (ARAMIS), em pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração, com tempo de duplicação do antígeno prostático específico (PSADT) ≤ 10 meses. No total, 1.509 pacientes foram randomizados na proporção 2:1 para receberem 600 mg de darolutamida oralmente, duas vezes por dia (n=955), ou placebo correspondente (n=554).

Todos os pacientes receberam um análogo do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) concomitantemente ou realizaram orquiectomia bilateral. Pacientes com presença de linfonodos pélvicos < 2 cm, em eixo curto abaixo da bifurcação aórtica, foram autorizados a entrar no estudo. Ausência ou presença de metástase foram avaliadas por revisão radiológica central independente. Foram incluídos nesta análise 89 pacientes que foram retrospectivamente identificados com metástase na avaliação basal (“baseline”). A randomização foi estratificada por PSADT (≤ 6 meses ou > 6 meses) e uso de terapia com inibidores da osteólise na entrada do estudo (sim ou não).

Os seguintes dados demográficos dos pacientes e características da doença foram balanceados entre os braços de tratamento. A idade média foi de 74 anos (faixa entre 48- 95) e 9% dos pacientes tinham 85 anos de idade ou mais. A distribuição racial foi 79% branca, 13% asiática e 3% negra. A maioria dos pacientes tiveram pontuação de Gleason de 7 ou mais no diagnóstico (73%). O PSADT médio foi de 4,5 meses. Nove por cento (9%) dos pacientes tiveram orquiectomia prévia, 25% dos pacientes tiveram prostatectomia prévia e 50% dos pacientes tiveram pelo menos uma radioterapia prévia.

Setenta e seis por cento (76%) dos pacientes receberam mais de um tratamento antihormonal prévio. Entre os 1.509 pacientes randomizados, 69,0% tinham “performance status ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)” de 0 e 31,0% dos pacientes tinham ECOG de 1 na condição basal.

O tratamento com Darolutamida continuou até progressão radiográfica da doença, conforme avaliado por imagem convencional (tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética por imagem, cintilografia óssea com Tc99m) por revisão central cega, toxicidade inaceitável ou desistência.

O desfecho primário de eficácia foi sobrevida livre de metástase (SLM). Os desfechos secundários foram sobrevida global (SG), tempo para progressão da dor, tempo para início da primeira quimioterapia citotóxica para câncer de próstata e tempo para os primeiros eventos esqueléticos sintomáticos (definidos como ocorrência de qualquer um dos seguintes eventos: radioterapia com feixe externo

para aliviar sintomas esqueléticos, novas fraturas de ossos patológicas e sintomáticas, compressão da medula espinhal ou intervenção cirúrgica ortopédica relacionada ao tumor).

O tratamento com Darolutamida resultou em melhora estatisticamente significativa na SLM, comparado ao placebo, com valor-p de $< 0,000001$ e relação de risco (“hazard ratio” – HR) de 0,413 (veja Tabela 1 e Figura 1).

Os resultados de SLM foram consistentes através dos subgrupos de pacientes independentemente do PSADT, do uso prévio de agentes inibidores da osteólise ou de doença locorregional. Subgrupos adicionais com resultados consistentes de SLM incluíram PSA basal (“baseline”), pontuação de Gleason ao diagnóstico, idade, região geográfica, performance status ECOG basal (“baseline”), raça e número de terapias hormonais prévias.

O tratamento com Darolutamida também resultou em uma tendência positiva na sobrevida global (mediana não foi alcançada em nenhum braço no momento da análise interina de SG, HR=0,706, $p=0,045210$, veja Tabela 1 e Figura 2) e um retardo no tempo para progressão da dor (mediana 40,3 vs. 25,4 meses, HR=0,647, $p=0,000008$) comparado com placebo (veja Tabela 1). O tempo para início da primeira quimioterapia citotóxica (HR=0,433, $p<0,000001$) e o tempo para primeiro evento esquelético sintomático (HR=0,428, $p=0,011262$) foram considerados como dados ainda não maduros no momento da análise primária (veja Tabela 1).

Tabela 1: Resultados de eficácia do estudo ARAMIS

Parâmetro de eficácia	Número de eventos (%)		Mediana (95% IC)		Hazard Ratio a (95% Intervalo de Confiança [IC]) valor-p (“two-sided”)
	Darolutamida (N=955)	Placebo (N=554)	Darolutamida (N=955)	Placebo (N=554)	
Sobrevida livre de metástase	221 (23,1%)	216 (39,0%)	40,4 meses (34,3, NR)	18,4 meses (15,5, 22,3)	0,413 (0,341, 0,500) $<0,000001$
Sobrevida global	78 (8,2%)	58 (10,5%)	NR (44,5, NR)	NR (NR, NR)	0,706 (0,501, 0,994) $0,045210^b$
Tempo para progressão da dor ^c	251 (26,3%)	178 (32,1%)	40,3 meses (33,2, 41,2)	25,4 meses (19,1, 29,7)	0,647 (0,533, 0,785)

				29,6)	0,000008 ^b
Tempo para início da primeira quimioterapia citotóxica	73 (7,6%)	79 (14,3%)	NR (NR, NR)	38,2 meses (35,6, 41,9)	0,433 (0,314, 0,595) <0,000001 ^b
Tempo para primeiro evento esquelético sintomático	16 (1,7%)	18 (3,2%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,428 (0,218, 0,842) 0,011262 ^b

^a “Hazard ratio” < 1 favorece Darolutamida.

^b O valor-p para SG não atingiu o limite pré-definido para significância estatística no momento da análise interina de SG. Portanto, conforme metodologia hierárquica, um teste formal para significância dos desfechos secundários remanescentes não foi conduzido.

^c Desfecho relatado pelo paciente, conforme avaliado pelo questionário “Brief Pain Inventory-Short Form”.

NR Não alcançado.

O tratamento com Darolutamida também resultou em sobrevida livre de progressão mais longa (SLP, mediana 36,8 vs 14,8 meses, HR=0,380, p<0,000001) e aumento do tempo para progressão de PSA (mediana 33,2 vs 7,3 meses, HR=0,130, p<0,000001). A consistência do efeito foi observada em todas as medidas de sobrevida (SLM, SG e SLP).

Figura 1: Curvas Kaplan-Meier de sobrevida livre de metástase

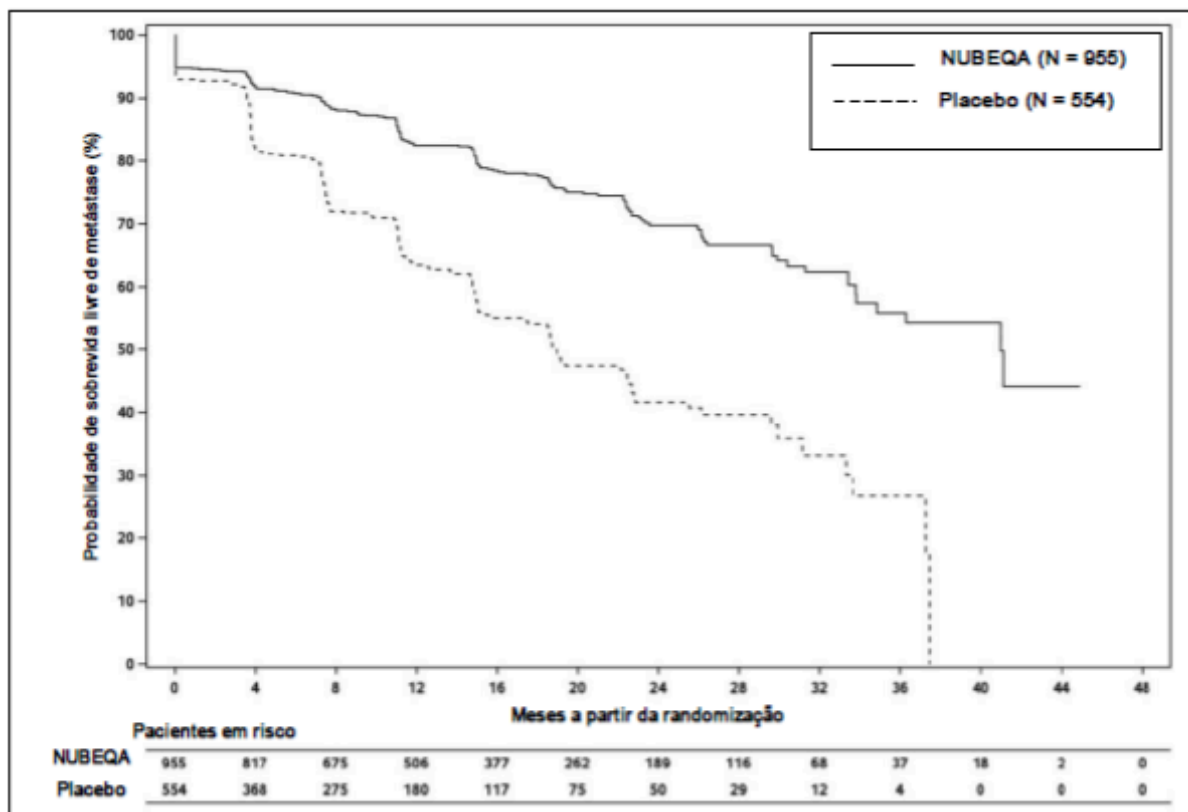
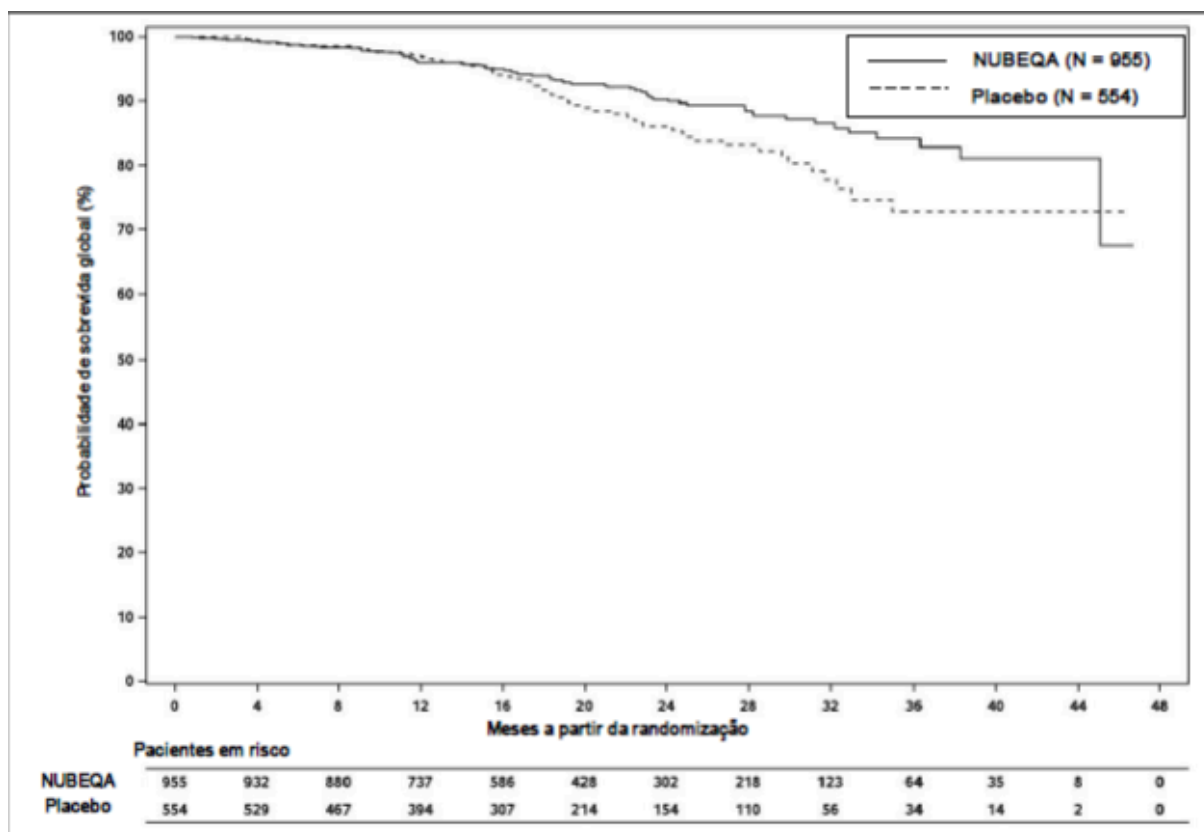


Figura 2: Curvas Kaplan-Meier de sobrevida global



Características Farmacológicas

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiandrógenos.

Mecanismo de ação

A darolutamida é um antagonista não-esteroidal do receptor androgênico, com estrutura flexível de pirazol com substituição polar, que se liga com alta afinidade diretamente ao domínio de ligação ao ligante do receptor, para reter forte atividade antagonista contra o receptor androgênico (RA).

A darolutamida inibe competitivamente a ligação do andrógeno, a translocação nuclear do receptor de andrógeno e a transcrição mediada por RA.

A darolutamida possui forte eficácia anti-tumoral *in vivo* (diminuição da proliferação de células tumorais), levando à diminuição do volume tumoral em modelos xenográficos de câncer de próstata, incluindo o modelo resistente à castração VCaP que super expressa o RA.

Efeitos farmacodinâmicos

Pacientes recebendo darolutamida no estudo ARAMIS demonstraram taxa de resposta confirmada de PSA significativamente maior (definido como redução $\geq 50\%$ do valor basal ("baseline")), em comparação aos pacientes recebendo placebo, 83,6% versus 7,6% (diferença = 76%, $p < 0,000001$).

Não foi observado prolongamento do intervalo QTcF médio (ou seja, maior que 10 ms) após administração oral de 600 mg de darolutamida, duas vezes ao dia, comparado ao placebo em um subgrupo de 500 pacientes no estudo de fase III (ARAMIS).

Propriedades farmacocinéticas

Introdução geral

A darolutamida consiste em dois diastereoisômeros [(S,R)-darolutamida e (S,S)-darolutamida] que interconvertem via principal metabólito circulante, chamado cetodarolutamida. *In vitro*, todas as três substâncias apresentaram atividade farmacológica similar. A darolutamida é pouco solúvel em solventes aquosos em uma ampla faixa de pH e, geralmente, é mais solúvel em solventes orgânicos.

Absorção

Após administração oral de 600 mg (2 comprimidos de 300 mg), as concentrações plasmáticas máximas de darolutamida de 4,79 mg/L (coeficiente de variação: 30,9%) são geralmente atingidas em torno de 4 horas após a administração. A proporção dos dois diastereoisômeros, (S,R)-darolutamida para (S,S)-darolutamida mudou de 1:1 no comprimido para uma proporção de aproximadamente 1:9 no plasma, com base em dados de AUC (0-12) no estado de equilíbrio. Após administração oral junto

com alimentos, o estado de equilíbrio é atingido após 2-5 dias de dose repetida, duas vezes ao dia.

A biodisponibilidade absoluta comparada a uma injeção intravenosa é de aproximadamente 30% após administração oral de um comprimido de Darolutamida contendo 300 mg de darolutamida, em jejum. A biodisponibilidade da darolutamida foi melhorada em 2,0 a 2,5 vezes quando administrada com alimentos. Um aumento similar da exposição foi observado para o principal metabólito cetodarolutamida.

Distribuição

O volume aparente de distribuição da darolutamida, após administração intravenosa, é 119 L, indicando que a darolutamida é amplamente distribuída por todo o corpo para ambos os espaços fluidos, intracelulares e extracelulares.

A darolutamida é moderadamente (92%) ligada às proteínas plasmáticas humanas, sem qualquer diferença entre os dois diastereoisômeros. O principal metabólito da darolutamida, ceto-darolutamida, é altamente (99,8%) ligado às proteínas plasmáticas.

A passagem da darolutamida através da barreira hematoencefálica não foi clinicamente estudada. No entanto, exposições cerebrais à darolutamida em termos de AUC (0-24) são muito baixas, com 4,5% de exposição plasmática após dose única em ratos e 1,9-3,9% após dose repetida em camundongos. Isto indica baixa passagem da darolutamida através da barreira hematoencefálica intacta em ratos e camundongos e baixa probabilidade da darolutamida atravessar a barreira hematoencefálica intacta em humanos, em uma extensão clinicamente relevante.

Metabolismo/Biotransformação

Os diastereoisômeros (S,R)-darolutamida e (S,S)-darolutamida são capazes de se interconverter através do metabólito ceto-darolutamida, com preferência para (S,S)-darolutamida.

Após administração oral única de 300 mg de C-darolutamida como solução oral, a cetodarolutamida é o único metabólito principal com exposição total aproximadamente 2 vezes maior no plasma, se comparado à darolutamida. A darolutamida e a cetodarolutamida contabilizaram juntas 87,4% da C-radioatividade no plasma, indicando que todos os outros metabólitos são de menor importância.

A darolutamida é metabolizada primariamente por metabolismo oxidativo mediado principalmente por CYP3A4, assim como por glicuronidação direta mediada preferencialmente por UGT1A9 e UGT1A1. Adicionalmente, principalmente as isoformas AKR1C demonstraram catalisar a redução da ceto-darolutamida para os diastereoisômeros.

Eliminação/Excreção

A meia-vida efetiva da darolutamida e da ceto-darolutamida no plasma dos pacientes é de aproximadamente 20 horas. Dos dois diastereoisômeros que compõem a darolutamida, (S,R)-darolutamida possui meia-vida efetiva mais curta de 9 horas, se comparado ao (S,S)-darolutamida, que possui meia-vida efetiva de 22 horas.

A depuração da darolutamida, após administração intravenosa, foi de 116 mL/min (CV: 39,7%). Um total de 63,4% de material relacionado ao fármaco é excretado na urina (aproximadamente 7% inalterado), 32,4% é excretado nas fezes.

Mais de 95% da dose foi recuperada dentro de 7 dias após administração.

Linearidade/Não-linearidade

Na faixa de dose de 100 a 700 mg (após dose única e em estado de equilíbrio), a exposição aos dois diastereoisômeros e ao metabólito principal ceto-darolutamida aumentou linearmente de forma quase proporcional à dose. Com base em uma absorção saturada, não foi observado aumento adicional na exposição de darolutamida a 900 mg, duas vezes ao dia.

Informações adicionais para populações especiais

Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia de Darolutamida não foram estudadas em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Pacientes idosos

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da darolutamida com base na idade (48-95 anos).

Pacientes com insuficiência hepática

Em um estudo clínico de farmacocinética, C_{max} e AUC da darolutamida foram 1,5 e 1,9 vezes maiores em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child- Pugh B), comparados a voluntários saudáveis.

Não há dados para pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C), portanto não é recomendado o uso de Darolutamida nessa população.

Pacientes com insuficiência renal

Em um estudo clínico de farmacocinética, AUC e C_{max} para darolutamida foram 2,5 e 1,6 vezes maiores em pacientes com insuficiência renal grave (Taxa de Filtração Glomerular [TFGe] estimada de 15 a 29 mL/min/1,73 m²) comparados a voluntários saudáveis.

Uma análise farmacocinética populacional indica uma exposição (AUC) 1,1 e 1,3 vezes maior da darolutamida em pacientes com insuficiência renal leve e moderada (TFGe 30 a 89 mL/min/1,73 m²) comparados a pacientes com função renal normal.

A farmacocinética da darolutamida não foi estudada em pacientes com doença renal terminal em diálise (TFGe <15 mL/min/1,73 m²). O uso de Darolutamida não é recomendado em pacientes com insuficiência renal grave e em pacientes com doença renal terminal em diálise (TFGe <15 mL/min/1,73 m²).

Diferenças étnicas

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da darolutamida com base na etnia (Branco, Japonês, Asiático não-Japonês, Negro ou Americano Africano).

Dados pré-clínicos de segurança

Além das alterações dos órgãos reprodutivos, observadas em todos os estudos de toxicologia animal, os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para humanos, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Toxicidade sistêmica

Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães, os principais achados foram alterações nos órgãos reprodutores masculinos (diminuição do peso dos órgãos com atrofia da próstata e epidídimos). Estes efeitos ocorreram em exposições sistêmicas no intervalo ou abaixo da exposição humana prevista (com base na comparação de AUC).

Alterações adicionais nos tecidos reprodutivos incluíram um aumento mínimo na vacuolização da glândula pituitária, atrofia nas vesículas seminais e glândulas mamárias em ratos, bem como hipospermia testicular, dilatação e degeneração dos túbulos seminíferos em cães. As alterações nos órgãos reprodutivos masculinos, em ambas as espécies, foram consistentes com a atividade farmacológica da darolutamida e revertidas ou parcialmente resolvidas após períodos de recuperação de 4 a 8 semanas. Nenhum efeito foi observado nos órgãos reprodutivos femininos em ratos e cães. Não houve alterações significativas na patologia clínica ou histopatologia observadas, em qualquer outro sistema orgânico, incluindo o fígado.

Embriotoxicidade/Teratogenicidade

Não foram realizados estudos sobre toxicidade no desenvolvimento.

Toxicidade reprodutiva

Estudos de toxicidade reprodutiva não foram realizados. No entanto, em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães, foram observadas atrofia e

hipospermia no sistema reprodutor masculino, o que é consistente com a atividade farmacológica da darolutamida.

Genotoxicidade e carcinogenicidade

A darolutamida não induziu mutações no teste de mutagenicidade microbiana (Ames).

Em altas concentrações, a darolutamida induziu aberrações cromossômicas estruturais *in vitro* em linfócitos humanos cultivados. No entanto, no teste do micronúcleo da medula óssea combinada *in vivo* e na eletroforese em gel de célula única (“*comet assay*”), no fígado e no duodeno do rato, não foi observada genotoxicidade. No geral, a darolutamida não apresentou potencial genotóxico relevante para uso humano.

Não foram conduzidos estudos de longa duração em animais para avaliar o potencial carcinogênico de Darolutamida.

Farmacologia de segurança

Os dados pré-clínicos não revelaram riscos especiais para humanos, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança.

Como devo armazenar o Nubeqa?

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade de Nubeqa® (darolutamida) é de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Mantenha o frasco hermeticamente fechado após primeira abertura. Uma vez aberto, o medicamento demonstrou ser estável por 3 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, válido por 3 meses.

Características organolépticas

Comprimido revestido branco a quase branco, oval, com comprimento de 16 mm e largura de 8 mm, marcado com “300” em um lado e “BAYER” no outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Dizeres Legais do Nubeqa

M.S – 1.7056.0120

Farm. Resp.:

Dra. Dirce Eiko Mimura

CRF-SP Nº 16.532

Fabricado por:

Orion Corporation

Espoo – Finlândia

Embalado por:

Orion Corporation

Salo – Finlândia

Importado por:

Bayer S.A

Rua Domingos Jorge, 1.100

04779-900 – Socorro – São Paulo – SP

C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15

SAC

0800 7021241

sac@bayer.com

Venda sob prescrição médica.