

[Summarized Information for publication English](#)

[Informations résumées Français](#)

[Samengevatte informatie Nederlands](#)

Summarized Information_English

Product Name	Nubeqa®
Active substance	Darolutamide
Indication and conditions of use	<p>Indicated for the treatment of adult men with non-metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC) who are at high risk of developing metastatic disease.</p> <p>The recommended dose is 600 mg darolutamide (two tablets of 300 mg) taken twice daily, equivalent to a total daily dose of 1200 mg. The tablets should be taken whole with food.</p> <p>Medical castration with a luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue should be continued during treatment of patients not surgically castrated.</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p>The following patients may be included in this program: Adult men (at least 18 years old) suffering from prostate cancer, diagnosed at high risk (PSADT ≤ 10 months), resistant to castration and not metastatic.</p> <p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues. The available alternative treatment should have been considered. - The patient is not eligible for a clinical trial running with darolutamide and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program. - Patient consent obtained. - Males aged ≥ 18 years.

	<ul style="list-style-type: none"> - Histologically or cytologically confirmed adenocarcinoma of prostate without neuroendocrine differentiation or small cell features. - CRPC defined as an increase of at least 2 ng/mL and at least 25% according to the nadir PSA, confirmed by a 2nd value. If the patient has a history of antiandrogen use, the most recent PSA value must be obtained at least 4 weeks after antiandrogen withdrawal. - Castrate level of serum testosterone (< 1.7 nmol/l [50 ng/dl]) on GnRH agonist or antagonist therapy or after bilateral orchiectomy. Patients who have not undergone bilateral orchiectomy must continue GnRH therapy. - PSADT of ≤ 10 months and PSA ≥ 2 ng/ml. - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0-1. - Blood counts at screening: haemoglobin ≥ 9.0 g/dl, absolute neutrophil count ≥ 1500/μl (1.5x10⁹/l), platelet count ≥ 100,000/μl (100x10⁹/l) (patient must not have received any growth factor or blood transfusion within 7 days of the haematology laboratory obtained of request). - Serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate transaminase (AST) ≤ 2.5 x upper limit of normal (ULN), total bilirubin ≤ 1.5 x ULN (except patients with a diagnosis of Gilbert's disease), creatinine ≤ 2.0 x ULN. - Sexually active patients, unless surgically sterile, must agree to use condoms as an effective barrier method and refrain from sperm donation during and for 3 months after the end of the treatment. <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - History of metastatic disease at any time or presence of detectable metastases on bone scan and CT scan/MRI. Presence of pelvic lymph nodes < 2 cm in short axis below the aortic bifurcation is allowed. - Symptomatic local-regional disease that requires medical intervention including moderate/severe urinary obstruction or hydronephrosis due to prostate cancer. - Acute toxicities of prior treatments and procedures not resolved to grade ≤ 1. - Prior treatment with second generation AR inhibitors such as enzalutamide, apalutamide, darolutamide, other investigational AR inhibitors, CYP17 enzyme inhibitor such as abiraterone acetate, TAK-700 or, oral ketoconazole longer than for 28 days. - Patients may be accepted if adverse events require the stop of the current treatment with a second generation AR inhibitor, and the patient is also not eligible for alternative available treatments. - Use of oestrogens or 5-α reductase inhibitors (finasteride, dutasteride) within 28 days before darolutamide and AR inhibitors (bicalutamide, flutamide, nilutamide, cyproterone acetate) at least 28 days before submission of request. - Prior chemotherapy or immunotherapy for prostate cancer, except adjuvant/neoadjuvant treatment completed > 2 years before submission of request. - Use of systemic corticosteroid with dose greater than the equivalent 10 mg of prednisone/day within 28 days before submission of request.
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> - Radiation therapy ([EBRT], brachytherapy, or radiopharmaceuticals) within 12 weeks before submission of request. - Severe or uncontrolled concurrent disease, infection or co-morbidity. - Treatment with an osteoclast-targeted therapy (bisphosphonate or denosumab) to prevent skeletal-related events within 12 weeks prior to submission of request. Patients receiving osteoclast-targeted therapy to prevent bone loss at a dose and schedule indicated for osteoporosis may continue treatment at the same dose and schedule. - Known hypersensitivity to the treatment or any of its ingredients. - Major surgery within 28 days prior to submission of request. - Any of the following within 6 months before prior to submission of request: stroke, myocardial infarction, severe/unstable angina pectoris, coronary/peripheral artery bypass graft; congestive heart failure New York Heart Association (NYHA) Class III or IV. - Uncontrolled hypertension as indicated by a systolic BP \geq 160 mmHg or diastolic BP \geq100 mmHg at submission of request - Prior malignancy. Adequately treated basal cell or squamous cell carcinoma of skin or superficial bladder cancer that has not spread behind the connective tissue layer (i.e. pTis, pTa, and pT1) is allowed, as well as any other cancer for which treatment has been completed \geq 5 years ago and from which the patient has been disease-free. - Gastrointestinal disorder or procedure which expects to interfere significantly with absorption of darolutamide. - Active viral hepatitis, active human immunodeficiency virus (HIV) or chronic liver disease. - Treatment with any investigational drug within 28 days before prior to submission of request. - Any condition (medical history, current medical situation, use of drugs incompatible with apalutamide) for which, in the opinion of the physician, participation would not be in the best interest of the subject (e.g. jeopardizing well-being).
<p>Duration of the program</p>	<p>This program starts as soon as it is approved by the national competent authorities (FAGG/FAMPS) and MNP batches are produced and available.</p> <p>Nubeqa[®] (darolutamide) will be provided free of charge by Bayer SA-NV on an individual patient basis following the criteria stated in this program from the set-up of the Medical Need Program until the product will be commercially available in Belgium in the envisaged indication or until, in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, whichever is sooner.</p> <p>The Medical Need Program will be discontinued in the following circumstances:</p> <ul style="list-style-type: none"> • when the reimbursement decision of the product in the indication is fixed, or if no reimbursement is obtained by 1st December 2021. • if discontinuation is necessary for safety or medical reasons, or • if Bayer SA-NV is specifically requested to discontinue the Medical Need Program by the relevant authorities, or

	<ul style="list-style-type: none"> • if there is no longer a situation of medical need. <p>The program will be reviewed regularly by Bayer, who has the right to stop the program at any time.</p>
<p>Conditions of distribution</p>	<p>Darolutamide will only be made available by Bayer SA-NV upon receipt of confirmation of patient's eligibility in line with the inclusion/exclusion criteria and once the responsible physician gives a positive advice on the admissibility of the patient upon the individual request submitted by the treating physician and the completion of the requested documents by this treating physician.</p> <p>Upon request of the treating physician and the consent of the patient, the responsible physician of Bayer will evaluate the patient's eligibility, check ongoing clinical trials which could fit to the patient, and respond (approval or rejection) within 5 working days. The initiation and conduct of the treatment with darolutamide for a particular patient will fall under the full and only responsibility of the treating physician. As part of this program and the follow-up procedure, the treating physician must be an urologist, oncologist or radiation oncologist.</p> <p>The drug will be delivered at the hospital pharmacy where the treating physician is working within 5 working days after approval of an initial or renewal request. Patients will have access to the medicinal product only at the hospital where the treating physician is working.</p>
<p>Responsible of the program</p>	<p>Responsible physician : Dr. Hans Vandenberghe Bayer SA-NV, J.E. Mommaertslaan 14; 1831 Diegem</p> <p>Contact person for questions : Raphaël Bierlaire Bayer SA-NV, J.E. Mommaertslaan 14; 1831 Diegem +32 479 99 49 15 raphael.bierlaire@bayer.com</p>
<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Any unused medication needs to be returned to Bayer or destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the Medical Need Program.</p> <p>The medication delivered for an individual patient request in the context of a Medical Need Program can only be used for that particular patient.</p>
<p>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</p>	<p>A list of expected adverse reactions is provided below.</p> <p>The most frequently observed adverse reaction is fatigue/asthenic conditions (15.8%).</p> <p>The adverse reactions observed are listed in table 1 below. They are classified</p>

according to System Organ Class. Adverse reactions are grouped according to their frequencies. Frequency groups are defined by the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data).
Within each frequency group, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: Adverse reactions reported in the ARAMIS study

System organ class (MedDRA)	Very common	Common
Cardiac disorders		Ischaemic heart disease ^b Heart failure ^c
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Pain in extremity Musculoskeletal pain Fractures
General disorders and administration site conditions	Fatigue/asthenic conditions ^a	
Investigations ^d	Neutrophil count decreased Bilirubin increased AST increased	

^a Includes fatigue and asthenia, lethargy and malaise.

^b Includes arteriosclerosis coronary artery, coronary artery disease, coronary artery occlusion, coronary artery stenosis, acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, angina pectoris, angina unstable, myocardial infarction, myocardial ischaemia.

^c Includes cardiac failure, cardiac failure acute, cardiac failure chronic, cardiac failure congestive, cardiogenic shock.

^d Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03.

Description of selected adverse reactions

Fatigue

Fatigue/asthenic conditions were reported in 15.8% of patients treated with darolutamide and in 11.4% of patients treated with placebo. Events with worst grade of 3 were reported in 0.6% of patients treated with darolutamide and in 1.1% of patients treated with placebo. Fatigue (not including asthenia, lethargy or malaise) occurred in the majority of patients (12.1% of patients treated with darolutamide and 8.7% of patients treated with placebo).

Fractures

Fractures occurred in 4.2% of patients treated with darolutamide and in 3.6% of patients treated with placebo.

Ischaemic heart disease and heart failure

Ischaemic heart disease occurred in 3.2% of patients treated with darolutamide and in 2.5% of patients treated with placebo. Grade 5 events occurred in 0.3% of patients treated with darolutamide and 0.2% of patients treated with placebo. Heart failure occurred in 1.9% of patients treated with darolutamide and in 0.9% of patients treated with placebo.

Neutrophil count decreased

Neutrophil count decreased was reported as a laboratory abnormality in 19.6%

of patients treated with darolutamide and in 9.4% of patients treated with placebo. The median time to nadir was 256 days. The laboratory tests abnormalities manifested predominantly as grade 1 or 2 intensity. Neutrophil count decreased of grade 3 and 4 was reported in 3.5% and 0.5% of patients, respectively. Only one patient permanently discontinued darolutamide due to neutropenia. Neutropenia was either transient or reversible (88% of patients) and were not associated with any clinically relevant signs or symptoms.

Bilirubin increased

Bilirubin increased was reported as a laboratory abnormality in 16.4% of patients treated with darolutamide and in 6.9% of patients treated with placebo. The episodes were predominantly of grade 1 or 2 intensity, not associated with any clinically relevant signs or symptoms, and reversible after darolutamide was discontinued. Bilirubin increased of grade 3 was reported in 0.1% of patients treated with darolutamide and in 0% of patients treated with placebo. In the darolutamide arm, the mean time to first onset of increased bilirubin was 153 days, and the mean duration of the first episode was 182 days. No patients were discontinued from treatment due to increase in bilirubin.

AST increased

AST increased was reported as a laboratory abnormality in 22.5% of patients treated with darolutamide and in 13.6% of patients treated with placebo. The episodes were predominantly of grade 1 or 2 intensity, not associated with any clinically relevant signs or symptoms, and reversible after darolutamide was discontinued. AST increased of grade 3 was reported in 0.5% of patients treated with darolutamide and in 0.2% of patients treated with placebo. In the darolutamide arm, the mean time to first onset of increased AST was 258 days, and the mean duration of the first episode was 118 days. No patients were discontinued from treatment due to increase in AST.

The treating physician should report all adverse events (serious or non-serious) to Bayer Drug Safety within 24 hours after awareness.

The treating physician can be contacted by Bayer if supplementary information is needed to evaluate the safety aspects of the reported cases.

Informations résumées_Français

Nom du médicament	Nubeqa
Nom de la substance active	Darolutamide
Indication et conditions d'utilisation	<p>Indiqué dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCPRC) chez l'homme adulte avec un risque élevé de développer une maladie métastatique.</p> <p>La dose recommandée est de 600 mg de darolutamide (2 comprimés de 300 mg) deux fois par jour, soit une dose journalière totale de 1 200 mg. Les comprimés doivent être pris entier, avec de la nourriture.</p> <p>La castration médicale par un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH) doit être maintenue pendant la durée du traitement chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale.</p>
Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme	<p>Les patients suivants peuvent être inclus dans le programme : Homme adulte (au moins 18 ans) avec diagnostic de cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCPRC) et risque élevé de développer une maladie métastatique (PSADT ≤ 10 mois).</p> <p><u>Critères d'inclusion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le patient ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et disponibles dans le commerce, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité. Le traitement alternatif disponible aura été envisagé. - Le patient n'est pas éligible à un essai clinique en cours avec le darolutamide et/ou à un essai clinique en cours dans l'indication envisagée de ce programme. - Obtention du consentement éclairé par écrit. - Homme âgé de ≥ 18 ans. - Adénocarcinome de la prostate confirmé histologiquement ou cytologiquement sans différenciation neuro-endocrine ou présence de petites cellules. - Le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) est défini comme une augmentation d'au moins 2ng/mL et d'au moins 25% du taux nadir de PSA, confirmé par une seconde mesure. Si le patient a des antécédents d'utilisation d'anti-androgènes, la valeur de PSA la plus récente doit être obtenue au moins 4 semaines après l'arrêt de l'anti-androgène. - Niveau de testostérone sérique correspondant à la castration (< 1,7

	<p>nmol/l [50 ng/dl]) sous traitement aux agonistes ou antagonistes de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) ou après une orchidectomie bilatérale. Les patients n'ayant pas subi d'orchidectomie bilatérale doivent poursuivre le traitement par GnRH.</p> <ul style="list-style-type: none"> - PSADT de ≤ 10 mois et PSA ≥ 2 ng/ml. - Indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0-1. - Numérations globulaires lors de la sélection : hémoglobine $\geq 9,0$ g/dl, numération absolue des neutrophiles $\geq 1\ 500/\mu\text{l}$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), nombre de plaquettes $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ ($100 \times 10^9/\text{l}$) (le patient ne doit pas avoir reçu de facteur de croissance ou de transfusion sanguine dans les 7 jours de la mesure d'hématologie effectuée lors de la sélection). - Valeurs d'alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT) $\leq 2,5$ x limite supérieure de la normale (LSN), bilirubine totale $\leq 1,5$ x LSN (exceptés les patients ayant un diagnostic du syndrome de Gilbert), créatinine $\leq 2,0$ x LSN. - Les patients sexuellement actifs, s'ils ne sont pas chirurgicalement stériles, doivent accepter d'utiliser des préservatifs à titre de méthode contraceptive efficace et de ne pas donner de sperme pendant le traitement et pendant 3 mois après la fin du traitement. <p><u>Critères d'exclusion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédents de maladie métastatique, quelle qu'en soit l'ancienneté, ou présence de métastases détectables par bone scan et CT scan/IRM. La présence de ganglions lymphatiques pelviens < 2 cm dans l'axe court sous la bifurcation aortique est autorisée. - Maladie locale/régionale symptomatique nécessitant une intervention médicale, y compris une obstruction urinaire modérée/grave ou une hydronéphrose due au cancer de la prostate. - Toxicités aiguës de traitements et procédures précédents non résolues au grade ≤ 1. - Traitement antérieur avec inhibiteurs des récepteurs d'androgène (RA) de deuxième génération tels que l'enzalutamide, l'apalutamide, le darolutamide, d'autres inhibiteurs des RA expérimentaux, un inhibiteur de l'enzyme CYP17 tel que l'acétate d'abiratérone, TAK-700 ou avec kétoconazole oral pendant plus de 28 jours. - Les patients peuvent être acceptés si des événements indésirables nécessitent l'arrêt du traitement actuel avec un inhibiteur de la RA de deuxième génération, et si le patient n'est pas non plus éligible pour d'autres traitements disponibles. - Utilisation d'oestrogènes ou d'inhibiteurs de la 5-α réductase (finastéride, dutastéride) dans les 28 jours précédant le darolutamide, et d'inhibiteurs des RA (bicalutamide, flutamide, nilutamide, acétate de cyprotérone) au moins 28 jours avant la soumission de la demande. - Chimiothérapie ou immunothérapie antérieure pour un cancer de la prostate, à l'exception des traitements par adjuvant/néoadjuvant terminés > 2 ans avant la demande.
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation de corticostéroïdes systémiques avec une dose supérieure à l'équivalent de 10 mg de prednisone/jour dans les 28 jours précédant la requête. - Radiothérapie (radiothérapie externe, brachythérapie ou médicaments radiopharmaceutiques) dans les 12 semaines précédant la requête. - Maladie, infection ou comorbidité concomitante grave ou non contrôlée. - Thérapie ciblant les ostéoclastes (au bisphosphonate ou denosumab) pour prévenir les événements liés au squelette dans les 12 semaines précédant la demande. Les patients suivant une thérapie ciblant les ostéoclastes pour prévenir la perte osseuse à une dose et selon un calendrier indiqués pour l'ostéoporose peuvent poursuivre cette dose et ce calendrier. - Hypersensibilité connue au traitement ou l'un de ses ingrédients. - Intervention chirurgicale majeure dans les 28 jours précédant la demande. - L'un des événements suivants dans les 6 mois précédant la soumission de la demande : AVC, infarctus du myocarde, angine de poitrine grave/instable, pontage aortocoronarien/périphérique ; insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV de la New York Heart Association (NYHA). - Hypertension incontrôlée indiquée par une pression artérielle (PA) systolique ≥ 160 mmHg ou PA diastolique ≥ 100 mmHg lors de la demande. - Cancer antérieur. Carcinome basocellulaire ou spinocellulaire correctement traité de la peau ou cancer superficiel de la vessie qui ne s'est pas propagé au-delà de la couche de tissus conjonctifs (c.-à-d. pTis, pTa et pT1) autorisés, ainsi que tout autre cancer pour lequel le traitement est terminé depuis ≥ 5 ans et dont le patient est entièrement remis. - Troubles gastro-intestinaux ou procédure susceptible d'interférer significativement avec l'absorption du darolutamide. - Hépatite virale active, virus de l'immunodéficience humaine (VIH) actif ou hépatite chronique. - Traitement concomitant avec tout médicament expérimental dans les 28 jours précédant la demande. - Toute condition pour laquelle, dans l'opinion du médecin traitant, la participation ne serait pas dans le meilleur intérêt du patient (e.g. compromettant le bien-être)
Durée	<p>Ce programme commencera dès qu'il sera approuvé par les autorités nationales compétentes (FAGG/AFMPS) et que les lots du MNP seront produits et mis à disposition.</p> <p>Nubeqa® (darolutamide) sera fourni gratuitement par Bayer SA-NV, sur base individuelle, par patient, et selon les critères établis dans ce programme, dès la date d'approbation du programme et jusqu'à l'entrée en vigueur du remboursement de Nubeqa® (darolutamide) dans l'indication envisagée, ou</p>

	<p>aussi longtemps que le traitement du patient sera jugée bénéfique par le médecin traitant, selon la première éventualité.</p> <p>Le programme sera terminé dans les circonstances suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dès la décision du remboursement du produit dans l'indication envisagée, ou si le remboursement du produit n'est pas obtenu au plus tard en décembre 2021, ou • par nécessité d'arrêter le MNP pour des raisons de sécurité ou pour des raisons médicales, ou • en cad de demande spécifique des autorités compétentes à Bayer SA-NV de suspendre le programme, ou • si la situation de nécessité médicale n'est plus d'application. <p>Le programme sera évalué régulièrement par Bayer, qui a le droit de l'arrêter à tout moment.</p>
Conditions de distribution	<p>Darolutamide sera mis à disposition par Bayer SA-NV après réception de la confirmation de l'éligibilité du patient en vertu des critères d'inclusion/exclusion de ce programme, et de l'avis positif du médecin responsable quant à l'admissibilité du patient, et sur demande individuelle du médecin traitant et remise des documents requis dûment complétés par ce médecin traitant.</p> <p>Sur demande du médecin traitant et consentement du patient, le médecin responsable évaluera l'éligibilité du patient pour le programme, vérifiera si une étude clinique en cours pourrait convenir au patient, et remettra la décision (approbation ou réjection) endéans les 5 jours ouvrables. L'initiation et la conduite du traitement par darolutamide chez un patient particulier relèveront de l'entière et seule responsabilité du médecin traitant. Dans le cadre de ce programme et de la procédure de suivi, le médecin traitant doit être un urologue, oncologue ou radiothérapeute.</p> <p>Le médicament sera délivré à la pharmacie de l'hôpital où le médecin traitant travaille dans les 5 jours ouvrables après l'approbation d'une demande initiale ou d'une demande de renouvellement.</p> <p>Les patients n'auront accès au médicament qu'à l'hôpital où le médecin traitant travaille.</p>
Responsable	<p>Médecin responsable :</p> <p>Dr. Hans Vandenberghe Bayer SA-NV, J.E. Mommaertsiaan 14; 1831 Diegem</p> <p>Personne de contact :</p> <p>Raphaël Bierlaire Bayer SA-NV, J.E. Mommaertsiaan 14; 1831 Diegem +32 479 99 49 15 raphael.bierlaire@bayer.com</p>

<p>Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités</p>	<p>Tout médicament non utilisé doit être retourné à Bayer ou éliminé dans une infrastructure appropriée le plus rapidement possible après la sortie du patient du programme.</p> <p>Un médicament attribué à un patient déterminé dans le cadre de ce programme ne peut être utilisé que pour ce patient particulier.</p>																		
<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves</p>	<p>Une liste des effets indésirables attendus est présentée ci-dessous.</p> <p>L'effet indésirable le plus fréquemment observé est la fatigue/les états asthéniques (15,8 %).</p> <p>Les effets indésirables rapportés sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous. Ils sont catégorisés par classe de système d'organes. Les effets indésirables sont regroupés par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.</p> <p>Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans le cadre de l'étude ARAMIS</p> <table border="1" data-bbox="555 1050 1493 1644"> <thead> <tr> <th>Classe de système d'organes (MedDRA)</th> <th>Très fréquent</th> <th>Fréquent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Affections cardiaques</td> <td></td> <td>Cardiopathie ischémique^b Insuffisance cardiaque^c</td> </tr> <tr> <td>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</td> <td></td> <td>Eruption cutanée</td> </tr> <tr> <td>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</td> <td></td> <td>Douleurs dans les extrémités Douleur musculosquelettique Fractures</td> </tr> <tr> <td>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</td> <td>Fatigue/états asthéniques^a</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Investigations^d</td> <td>Diminution du nombre de neutrophiles Augmentation de la bilirubine Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Inclut fatigue et asthénie, léthargie et malaise. ^b Inclut artériosclérose de l'artère coronaire, maladie de l'artère coronaire, occlusion artérielle coronaire, sténose artérielle coronaire, syndrome coronaire aigu, infarctus du myocarde aigu, angine de poitrine, angor instable, infarctus du myocarde, ischémie myocardique. ^c Inclut insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance cardiaque chronique, insuffisance cardiaque congestive, choc cardiogénique. ^d Critères communs de terminologie pour les effets indésirables (CTCAE), version 4.03</p> <p><u>Description de certains effets indésirables</u></p> <p><i>Fatigue</i></p> <p>Une fatigue/des états asthéniques ont été rapportés chez 15,8 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 11,4 % des patients ayant reçu le placebo. Des</p>	Classe de système d'organes (MedDRA)	Très fréquent	Fréquent	Affections cardiaques		Cardiopathie ischémique ^b Insuffisance cardiaque ^c	Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée	Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Douleurs dans les extrémités Douleur musculosquelettique Fractures	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue/états asthéniques ^a		Investigations ^d	Diminution du nombre de neutrophiles Augmentation de la bilirubine Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	
Classe de système d'organes (MedDRA)	Très fréquent	Fréquent																	
Affections cardiaques		Cardiopathie ischémique ^b Insuffisance cardiaque ^c																	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée																	
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Douleurs dans les extrémités Douleur musculosquelettique Fractures																	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue/états asthéniques ^a																		
Investigations ^d	Diminution du nombre de neutrophiles Augmentation de la bilirubine Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)																		

événements de grade 3 maximum ont été rapportés chez 0,6 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 1,1 % des patients ayant reçu le placebo. La majorité de ces patients (12,1 % des patients ayant reçu le darolutamide et 8,7 % des patients ayant reçu le placebo) a présenté une fatigue (asthénie, léthargie et malaise exclus).

Fractures

Des fractures sont survenues chez 4,2 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 3,6 % des patients ayant reçu le placebo.

Cardiopathie ischémique et insuffisance cardiaque

Une cardiopathie ischémique a été observée chez 3,2 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 2,5 % des patients ayant reçu le placebo. Des événements de grade 5 sont survenus chez 0,3 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 0,2 % des patients ayant reçu le placebo. Une insuffisance cardiaque a été observée chez 1,9 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 0,9 % des patients ayant reçu le placebo.

Neutrophiles diminués

Une anomalie biologique de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapportée chez 19,6 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 9,4 % des patients ayant reçu le placebo. Le délai médian jusqu'au nadir était de 256 jours. Ces anomalies biologiques étaient le plus souvent de grade 1 ou 2. Une diminution du nombre de neutrophiles de grade 3 et 4 a été rapportée chez respectivement 3,5 % et 0,5 % des patients. Un seul patient a arrêté définitivement le darolutamide en raison d'une neutropénie. Les cas de neutropénie étaient transitoires ou réversibles (88 % des patients) et n'étaient pas associés à des signes ou symptômes cliniquement significatifs.

Bilirubine augmentée

Une anomalie biologique de type élévation de la bilirubine a été rapportée chez 16,4 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 6,9 % des patients ayant reçu le placebo. Les épisodes étaient le plus souvent de grade 1 ou 2, n'étaient pas associés à des signes ou symptômes cliniquement significatifs, et étaient réversibles à l'arrêt du darolutamide. Des cas d'élévation de la bilirubine de grade 3 ont été rapportés chez 0,1 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 0 % des patients ayant reçu le placebo. Dans le groupe darolutamide, la durée moyenne avant le premier épisode d'élévation de la bilirubine était de 153 jours, et la durée moyenne du premier épisode était de 182 jours. Aucun patient n'a arrêté définitivement le traitement en raison d'une élévation de la bilirubine.

ASAT augmentée

Une anomalie biologique de type élévation de l'ASAT a été rapportée chez 22,5 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 13,6 % des patients ayant reçu le placebo. Les épisodes étaient le plus souvent de grade 1 ou 2, n'étaient pas associés à des signes ou symptômes cliniquement significatifs, et étaient réversibles à l'arrêt du darolutamide. Des cas d'élévation de l'ASAT de grade 3 ont été rapportés chez 0,5 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 0,2 % des patients ayant reçu le placebo. Dans le groupe darolutamide, la durée moyenne avant le premier épisode d'élévation de l'ASAT était de 258 jours, et la

durée moyenne du premier épisode était de 118 jours. Aucun patient n'a arrêté définitivement son traitement en raison d'une élévation de l'ASAT.

Le médecin traitant s'engage à transmettre tous les effets indésirables (sérieux ou non sérieux) à Bayer Drug Safety endéans les 24h suivant la réception des informations.

Le médecin traitant pourrait être contacté par Bayer si de plus amples informations sont nécessaires pour évaluer les cas rapportés.

Samengevatte informatie_Nederlands

<p>Naam geneesmiddel</p>	<p>Nubeqa</p>
<p>Naam actieve substantie</p>	<p>Darolutamide</p>
<p>Indicatie en gebruiksvoorwaarden</p>	<p>Geïndiceerd voor gebruik bij volwassen mannen voor de behandeling van niet-gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (nmCRPC) met een hoog risico op het ontwikkelen van gemetastaseerde ziekte.</p> <p>De aanbevolen dosis is 600 mg darolutamide (twee tabletten van 300 mg) die tweemaal daags moet worden ingenomen, wat overeenkomt met een totale dagelijkse dosis van 1200 mg.</p> <p>De tabletten dienen in hun geheel met voedsel te worden ingenomen.</p> <p>Bij patiënten die niet chirurgisch zijn gecastreerd, moet de chemische castratie tijdens de behandeling worden voorgezet met een luteïniserend hormone-releasing hormone (LHRH)-analoog.</p>
<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p>De volgende patiënten kunnen geïnccludeerd worden in dit programma: Volwassen mannen (≥ 18 jaar) gediagnosticeerd met hoog-risico niet-gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (PSADT ≤ 10 maanden).</p> <p><u>Inclusiecriteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - De patient kan niet afdoende behandeld worden met goedgekeurde en op de markt beschikbare alternatieve behandelingen, in overeenstemming met klinische richtlijnen, vanwege problemen met doeltreffendheid en/of veiligheid. De beschikbare alternatieve behandeling moet eerst overwogen worden. - De patient komt niet in aanmerking voor een lopend klinisch onderzoek met darolutamide en/of een een lopend klinisch onderzoek in de beoogde indicatie van dit programma. - Schriftelijke geïnformeerde toestemming. - Mannen ≥ 18 jaar. - Adenocarcinoom van de prostaat, bevestigd door histologisch of cytologisch onderzoek zonder neuro-endocriene differentiatie of niet kleincellig. - CRPC gedefinieerd als een stijgende PSA die 2 ng/ml hoger is dan de nadir PSA, waarbij deze stijging 25% is ten opzichte van de nadir PSA, bevestigd met een 2e waarde. Indien de patiënt reeds eerder behandeld werd met een antiandrogeen, moet de meest recente PSA waarde verkregen worden minstens 4 weken na de stopzetting van deze behandeling. - Castraatniveau van testosteron in het serum ($< 1,7$ nmol/l [50 ng/dl]) tijdens behandeling met een gonadotropine-‘releasing’-hormoon-

	<p>analoog (GnRH) of tijdens antagonistische therapie of na bilaterale orchidectomie. Patiënten die geen bilaterale orchidectomie hebben ondergaan moeten de behandeling met GnRH voortzetten.</p> <ul style="list-style-type: none"> - PSA verdubbelingstijd (PSADT) \leq 10 maanden en PSA \geq 2 ng/ml. - ECOG performance status van 0-1. - Bloedwaarden bij screening: hemoglobine \geq 9,0 g/dl, absoluut aantal neutrofielen \geq 1500/μl (1.5x10⁹/l), aantal bloedplaatjes \geq 100.000/μl (100x10⁹/l) (de patiënt mag geen groeifactor of bloedtransfusie gekregen hebben binnen 7 dagen na het hematologie labo bij screening). - Waarden van serum alanine transaminase (ALT) en aspartaat transaminase (AST) \leq 2,5x de normale bovengrens, totale bilirubine \leq 1,5x de normale bovengrens (uitgezonderd patiënten met een diagnose van Gilbert's ziekte), creatinine \leq 2,0x de normale bovengrens. - Seksueel actieve patiënten, tenzij chirurgisch steriel, moeten akkoord zijn om een condoom te gebruiken als effectieve barrièremethode en afzien van spermadonatie tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na het einde van de behandeling. <p><u>Exclusiecriteria :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Historiek van metastatische ziekte of de aanwezigheid van detecteerbare metastasen op botscan en op CT-scan/MRI. De aanwezigheid van lymfeklieren in het bekken $<$ 2 cm op de korte as onder de aortabifurcatie is toegelaten. - Symptomatische locoregionale ziekte die een medische interventie vereist inclusief milde/ernstige urinaire obstructie of hydronefrose te wijten aan prostaatkanker. - Acute toxiciteiten van eerdere behandelingen en procedures niet hersteld tot graad \leq 1. - Eerdere behandeling met tweede generatie androgeen receptor (AR) antagonist zoals enzalutamide en apalutamide, of darolutamide of andere AR-antagonisten in onderzoek; CYP17 enzym inhibitoren, zoals abirateronacetaat, TAK-700; of orale ketoconazol voor langer dan 28 dagen. - Patiënten mogen deelnemen aan het programma indien de behandeling met een tweede generatie androgeen receptor antagonist werd stopgezet omwille van bijwerkingen, en indien de patiënt niet in aanmerking komt voor beschikbare alternatieve behandelingen. - Gebruik van oestrogenen of 5-α reductase inhibitoren (finasteride, dutasteride) binnen 28 dagen voor de start van de behandeling met darolutamide en AR-antagonisten (bicalutamide, flutamide, nilutamide, cyproteron acetaat) minstens 28 dagen voor submittie van de aanvraag. - Eerdere chemotherapie of immunotherapie voor prostaatkanker, uitgezonderd adjuvante/neoadjuvante behandeling beëindigd $>$ 2 jaar voor submittie van de aanvraag. - Gebruik van systemische corticosteroïden in hogere dosis dan het equivalent van 10 mg prednison per dag binnen 28 dagen voor submittie van de aanvraag. - Radiotherapie (externe stralingstherapie (EBRT), brachytherapie, of radiofarmaceutische producten) binnen 12 weken voor submittie van de
--	--

	<p>aanvraag.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ernstige of ongecontroleerde concomitante ziekte, infectie of comorbiditeit. - Behandeling met een osteoclast-gerichte therapie (bisfosfonaten of denosumab) om skeletgerelateerde voorvallen te voorkomen binnen 12 weken voor submittie van de aanvraag. Patiënten die osteoclast-gerichte therapie krijgen om botverlies te voorkomen aan een dosis en schema geïndiceerd voor osteoporose mogen de behandeling voortzetten aan deze dosis en schema. - Gekende hypersensitiviteit voor de medicatie of één van de ingrediënten. - Zware operatie binnen 28 dagen voor submittie van de aanvraag. - Een van volgende binnen 6 maanden voor submittie van de aanvraag: beroerte, myocardiinfarct, ernstige/instabile angina pectoris, coronaire/perifere arteriële bypass ingreep, congestief hartfalen New York Heart Association (NYHA) klasse III of IV. - Ongecontroleerde hypertensie, met een systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg of een diastolische bloeddruk ≥ 100 mmHg bij submittie van de aanvraag. - Eerdere maligniteit. Adequaat behandelde basaal cel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid of oppervlakkige blaaskanker, niet verspreid achter de bindweefsellaag (e.g. pTis, pTa en pT1), is toegestaan, zoals ook elke andere kanker waarvoor de behandeling werd beëindigd ≥ 5 jaar geleden en waarvoor de patiënt ziektevrij is. - Gastro-intestinale aandoening of procedure waarvan verwacht wordt dat deze significant interfereert met de absorptie van darolutamide. - Actieve virale hepatitis, actief humaan immunodeficiëntie virus (HIV), of chronische leveraandoening. - Behandeling met elk onderzoeksgeneesmiddel binnen 28 dagen voor submittie van de aanvraag. - Elke conditie die, naar de mening van de behandelende arts, de mogelijkheid van de patiënt om deel te nemen aan dit programma bemoeilijkt.
<p>Looptijd</p>	<p>Dit programma start zodra het is goedgekeurd door de nationale bevoegde autoriteiten (FAGG/FAMPS) en zodra de loten voor het MNP geproduceerd en beschikbaar gesteld zijn.</p> <p>Nubeqa® (darolutamide) zal gratis aan de patiënten ter beschikking worden gesteld in overeenstemming met de criteria die in dit programma worden beschreven, vanaf de start van het programma tot het product commercieel beschikbaar is in België in deze indicatie of totdat, in het klinische oordeel van de behandelende arts, de patiënt niet langer baat heeft bij voortzetting van de behandeling, naargelang wat zich eerder voordoet.</p> <p>Het medisch noodprogramma zal worden stopgezet wanneer:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • De beslissing over de terugbetaling van het product in deze indicatie wordt genomen, of indien de terugbetaling in de indicatie nog niet werd verkregen ten laatste op 1 december 2021, of • de stopzetting van het programma noodzakelijk is omwille van veiligheidsredenen of medische redenen, of • Bayer SA-NV door de relevante autoriteiten uitdrukkelijk wordt verzocht om het compassionate use programma stop te zetten, of • er geen medische nood meer is. <p>Het programma zal op regelmatige basis worden geëvalueerd door Bayer, die het recht heeft om het programma op elk moment te beëindigen.</p>
Distributievoorwaarden	<p>Darolutamide zal alleen ter beschikking worden gesteld door Bayer SA-NV na ontvangst van de bevestiging van de geschiktheid van de patiënt conform de inclusie/exclusiecriteria en zodra de verantwoordelijke arts een positief advies geeft over de toelaatbaarheid van de patiënt na het individuele verzoek van de behandelende arts en het vervullen van de gevraagde documenten door deze behandelende arts.</p> <p>Op verzoek van de behandelende arts en met de toestemming van de patiënt, zal de verantwoordelijke arts van Bayer de geschiktheid van de patiënt evalueren, lopende klinische studies controleren waarvoor de patiënt in aanmerking zou kunnen komen, en binnen de 5 werkdagen reageren (met een goedkeuring of afwijzing). Het starten en de uitvoering van de behandeling met darolutamide bij een patiënt vallen louter en alleen onder de verantwoordelijkheid van de behandelende arts. In dit programma en tijdens de follow-up procedure dient de behandelende arts een uroloog, oncoloog of radiotherapeut te zijn.</p> <p>Het geneesmiddel zal na goedkeuring van een eerste verzoek of een verzoek tot hernieuwing worden afgeleverd binnen de 5 werkdagen in de apotheek van het ziekenhuis waar de behandelende arts werkt.</p> <p>De patiënten zullen het geneesmiddel alleen kunnen verkrijgen in het ziekenhuis waar de behandelende arts werkt.</p>
Verantwoordelijke	<p>Verantwoordelijke arts: Dr. Hans Vandenberghe Bayer SA-NV, J.E. Mommaertsiaan 14; 1831 Diegem</p> <p>Contactpersoon: Raphaël Bierlaire Bayer SA-NV, J.E. Mommaertsiaan 14; 1831 Diegem +32 479 99 49 15 raphael.bierlaire@bayer.com</p>

<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Ongebruikte medicatie moet naar Bayer worden teruggestuurd of op een geschikte plaats worden vernietigd zodra het medisch noodprogramma voor de patiënt in kwestie is stopgezet. De medicatie die is afgeleverd voor een individuele patiënt in de context van dit MNP kan alleen voor die specifieke patiënt worden gebruikt.</p>																		
<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p>Hieronder kunt u een lijst met verwachte bijwerkingen terugvinden.</p> <p>De meest voorkomende bijwerking is vermoeidheid/asthenie-aandoeningen (15,8%).</p> <p>De bijwerkingen die zijn waargenomen staan vermeld in tabel 1 hieronder. Ze zijn ingedeeld volgens systeem/orgaanklasse. Bijwerkingen zijn gegroepeerd op basis van hun frequentie. De frequentie categorieën zijn gedefinieerd op basis van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentie categorie zijn de bijwerkingen gerangschikt op afnemende ernst.</p> <p>Tabel 1: Bijwerkingen die in de ARAMIS-studie zijn gemeld</p> <table border="1" data-bbox="555 943 1492 1361"> <thead> <tr> <th>Systeem/orgaanklasse (MedDRA)</th> <th>Zeer vaak</th> <th>Vaak</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hartaandoeningen</td> <td></td> <td>Ischemische hartziekte^b Hartfalen^c</td> </tr> <tr> <td>Huid-en onderhuidaandoeningen</td> <td></td> <td>Huiduitslag</td> </tr> <tr> <td>Skeletspierstelsel-en bindweefselaandoeningen</td> <td></td> <td>Pijn in de ledematen Skeletspierstelselpijn Fracturen</td> </tr> <tr> <td>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</td> <td>Vermoeidheid/asthenie-aandoeningen^a</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Onderzoeken^d</td> <td>Neutrofielentelling verlaagd Bilirubine verhoogd ASAT verhoogd</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Inclusief vermoeidheid en asthenie, lethargie en malaise. ^b Inclusief kransslagaderarteriosclerose, kransslagaderaandoening, kransslagaderocclusie, kransslagaderstenose, acuut coronair syndroom, acuut myocardinfarct, angina pectoris, angina instabiel, myocardinfarct, myocardischeemie. ^c Inclusief hartfalen, hartfalen acuut, hartfalen chronisch, hartfalen congestief, cardiogene shock. ^d Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versie 4.03.</p> <p>Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen</p> <p><i>Vermoeidheid</i> Vermoeidheid/asthenie-aandoeningen werden gemeld bij 15,8% van de patiënten die met darolutamide werden behandeld en bij 11,4% van de patiënten die met placebo werden behandeld. Voorvallen waarvan graad 3 de ergste graad was, werden gemeld bij 0,6% van de patiënten die met darolutamide werden behandeld en bij 1,1% van de patiënten die met placebo werden behandeld. Vermoeidheid (exclusief asthenie, lethargie of malaise) deed zich voor bij de meeste patiënten (12,1% van de patiënten behandeld met darolutamide en 8,7% van de patiënten behandeld met placebo).</p> <p><i>Fracturen</i></p>	Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Zeer vaak	Vaak	Hartaandoeningen		Ischemische hartziekte ^b Hartfalen ^c	Huid-en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag	Skeletspierstelsel-en bindweefselaandoeningen		Pijn in de ledematen Skeletspierstelselpijn Fracturen	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid/asthenie-aandoeningen ^a		Onderzoeken ^d	Neutrofielentelling verlaagd Bilirubine verhoogd ASAT verhoogd	
Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Zeer vaak	Vaak																	
Hartaandoeningen		Ischemische hartziekte ^b Hartfalen ^c																	
Huid-en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag																	
Skeletspierstelsel-en bindweefselaandoeningen		Pijn in de ledematen Skeletspierstelselpijn Fracturen																	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid/asthenie-aandoeningen ^a																		
Onderzoeken ^d	Neutrofielentelling verlaagd Bilirubine verhoogd ASAT verhoogd																		

Fracturen deden zich voor bij 4,2% van de patiënten die met darolutamide werden behandeld en bij 3,6% van de patiënten die met placebo werden behandeld.

Ischemische hartziekte en hartfalen

Ischemische hartziekte deed zich voor bij 3,2% van de patiënten die met darolutamide werden behandeld en bij 2,5% van de patiënten die met placebo werden behandeld. Graad 5-voorvallen deden zich voor bij 0,3% van de patiënten die met darolutamide werden behandeld en bij 0,2% van de patiënten die met placebo werden behandeld. Hartfalen deed zich voor bij 1,9% van de patiënten die met darolutamide werden behandeld en bij 0,9% van de patiënten die met placebo werden behandeld.

Neutrofielentelling verlaagd

Een verlaagde neutrofielentelling werd gemeld als laboratoriumafwijking bij 19,6% van de patiënten die met darolutamide werden behandeld en bij 9,4% van de patiënten die met placebo werden behandeld. De mediane tijd tot de nadir bedroeg 256 dagen. De afwijkende uitslagen in laboratoriumtests manifesteerden zich hoofdzakelijk met een intensiteit van graad 1 of 2. Een verlaagde neutrofielentelling van graad 3 en 4 werd gemeld bij respectievelijk 3,5% en 0,5% van de patiënten. Slechts één patiënt staaakte de behandeling met darolutamide definitief vanwege neutropenie. Neutropenie was ofwel voorbijgaand ofwel reversibel (88% van de patiënten) en ging niet gepaard met klinisch relevante tekenen of symptomen.

Bilirubine verhoogd

Een verhoogd bilirubinegehalte werd gemeld als laboratoriumafwijking bij 16,4% van de patiënten die met darolutamide werden behandeld en bij 6,9% van de patiënten die met placebo werden behandeld. De episodes waren hoofdzakelijk van een intensiteit van graad 1 of 2, gingen niet gepaard met klinisch relevante tekenen of symptomen en bleken reversibel nadat de behandeling met darolutamide werd gestaakt. Een verhoogd bilirubinegehalte van graad 3 werd gemeld bij 0,1% van de patiënten die met darolutamide werden behandeld en bij 0% van de patiënten die met placebo werden behandeld. In de darolutamide-arm was de gemiddelde tijd tot aanvang van verhoogd bilirubine 153 dagen en de gemiddelde duur van de eerste episode was 183 dagen. Er waren geen patiënten die de behandeling moesten staken vanwege een verhoogd bilirubinegehalte.

ASAT verhoogd

Een verhoogde ASAT-concentratie werd gemeld als laboratoriumafwijking bij 22,5% van de patiënten die met darolutamide werden behandeld en bij 13,6% van de patiënten die met placebo werden behandeld. De episodes waren hoofdzakelijk van een intensiteit van graad 1 of 2, gingen niet gepaard met klinisch relevante tekenen of symptomen en bleken reversibel nadat de behandeling met darolutamide werd gestaakt. Een verhoogde ASAT-concentratie van graad 3 werd gemeld bij 0,5% van de patiënten die met darolutamide werden behandeld en bij 0,2% van de patiënten die met placebo werden behandeld. In de darolutamide-arm was de gemiddelde tijd tot aanvang van verhoogd ASAT 258 dagen en de gemiddelde duur van de eerste episode was

118 dagen. Er waren geen patiënten die de behandeling moesten staken vanwege een verhoogde ASAT-concentratie.

De behandelende arts moet alle bijwerkingen (ernstig of niet-ernstig) binnen de 24 uur nadat hij hiervan op de hoogte werd gesteld, melden aan Bayer Drug Safety.

Bayer kan contact opnemen met de behandelende arts wanneer er bijkomende informatie nodig is om de veiligheidsaspecten van gerapporteerde cases te evalueren.