

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

НУБЕКА®

Регистрационный номер: ЛП-006760

Торговое наименование: НУБЕКА®

Международное непатентованное или группировочное наименование: даролутамид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество: даролутамид - 300,0 мг.

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат, кроскармеллоза натрия, лактозы моногидрат, магния стеарат, повидон К 30.

Пленочная оболочка (лак белый): гипромеллоза 15 сР, лактозы моногидрат, макрогол 3350, титана диоксид.

Описание

Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от белого до почти белого цвета, на одной стороне нанесено «BAYER», на другой стороне – «300».

Фармакотерапевтическая группа

Антиандроген

КОД АТХ: L02BB06

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Даролутамид является нестероидным антагонистом андрогеновых рецепторов с гибкой полярно-замещенной пиразольной структурой, которая с высокой аффинностью напрямую связывается с лиганд-связывающим доменом рецептора. Это позволяет сохранить высокую антагонистическую активность в отношении андрогеновых рецепторов (АР).

Даролутамид оказывает конкурентное подавляющее действие на связывание андрогенов, транслокацию андрогеновых рецепторов в ядро и опосредованную АР транскрипцию.

На моделях *in vivo* была показана достоверная противоопухолевая эффективность даролутамида (снижение пролиферации опухолевых клеток), что способствовало

уменьшению объема опухоли на моделях рака предстательной железы с ксенотрансплантатами, включая модель VCaP кастрационно-резистентного рака с гиперэкспрессией AR.

Фармакодинамические эффекты

У пациентов, получавших даролутамид в клиническом исследовании ARAMIS, отмечалась статистически значимая более высокая частота ответа уровня простатического специфического антигена (ПСА) (определявшегося как снижение на $\geq 50\%$ от исходного значения) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (84,0% против 7,9%; различие 76,1 %, $p < 0,000001$). В группе даролутамида медиана снижения ПСА от исходного значения составила 91,9%.

У пациентов, получавших даролутамид + доцетаксел в клиническом исследовании ARASENS, через 12 месяцев после рандомизации отмечалась статистически значимая более высокая частота ответа уровня ПСА (определявшегося как снижение на $\geq 50\%$ от исходного значения) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо + доцетаксел (89,6 % против 80,4 % ($p < 0,0001$)). В группе даролутамид + доцетаксел медиана максимального снижения ПСА от исходного значения в любое время составила 99,7%.

В клиническом исследовании III фазы ARAMIS в подгруппе, включающей 500 пациентов, не отмечалось удлинение среднего интервала QTcF (т.е. больше, чем на 10 мс) после применения даролутамида по 600 мг перорально два раза в сутки по сравнению с плацебо.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность препарата НУБЕКА[®] была установлена в ходе двух международных, рандомизированных, многоцентровых, плацебо-контролируемых исследований III фазы у пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (ARAMIS) и у пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (ARASENS). Параллельно все пациенты получали аналог лютеинизирующего релизинг-гормона или им проводилась билатеральная орхиэктомия.

Эффективность и безопасность у пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (нмКРРПЖ)

Эффективность и безопасность препарата НУБЕКА[®] оценивалась в ходе рандомизированного, двойного слепого, многоцентрового, плацебо-контролируемого исследования III фазы (ARAMIS), включавшего пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы с временем удвоения ПСА ≤ 10 месяцев.

Всего 1509 пациентов были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы, получающие даролутамид по 600 мг (2 табл. по 300 мг) перорально два раза в сутки (n=955) и плацебо (n=554) соответственно.

В исследование включались пациенты с наличием тазовых лимфоузлов < 2 см ниже бифуркации аорты. Наличие или отсутствие метастазов оценивалось при помощи независимого централизованного радиологического обследования. Рандомизация была стратифицирована по времени удвоения ПСА (≤ 6 месяцев или > 6 месяцев) и в зависимости от проведения таргетной терапии остеопротекторами в момент включения в исследование. Пациенты, получающие лечение, были распределены по группам по демографическим показателям и характеристикам заболевания. Средний возраст пациентов составил 74 года (от 48 до 95 лет), при этом 9 % пациентов были в возрасте 85 лет или старше. 79 % пациентов принадлежали к европеоидной расе, 13 % - к азиатской расе и 3 % - к негроидной расе. У большинства пациентов (73 %) оценка по шкале Глисона на момент постановки диагноза равнялась 7 или более. Медиана времени удвоения ПСА была 4,5 месяца. 9 % пациентов была проведена предшествующая орхиэктомия, 25 % пациентов – предшествующая простатэктомия, и 50 % пациентов перенесли по крайней мере один сеанс лучевой терапии. 76 % пациентов ранее получали терапию более, чем одним антигормональным препаратом. Большинство пациентов (69 %) в момент включения в исследование имели показатель EGOС PS равный 0. Пациенты с эпилепсией в анамнезе были допущены к участию в исследовании, и 12 пациентов (0,21%) были включены в группу даролутамида.

Пациенты продолжали получать терапию препаратом НУБЕКА® до выявления прогрессирования заболевания, выявления недопустимого уровня токсичности или выбывания из исследования. Экспертную оценку прогрессирования заболевания проводили слепо, централизованно, посредством визуализационных методов диагностики (КТ, МРТ, сцинтиграфия костей с Tc99m).

Первичной конечной точкой эффективности была выживаемость без метастазирования (ВБМ). Вторичными конечными точками являлись общая выживаемость (ОВ), время до прогрессирования болевого синдрома, время до начала первой цитотоксической терапии рака предстательной железы и время до первого симптоматического скелетного события. Симптоматические события со стороны костной системы определялись как появление одного из следующих случаев: дистанционная лучевая терапия с целью облегчения костной симптоматики, новый симптоматический патологический перелом, компрессия спинного мозга или ортопедическое хирургическое вмешательство, связанное с наличием опухоли.

Терапия препаратом НУБЕКА® привела к статистически значимому увеличению продолжительности ВБМ по сравнению с плацебо (отношение рисков 0,413, $p < 0,000001$). Результаты анализа исследования ARAMIS приведены в таблице 1.

Результаты анализа выживаемости без метастазирования (ВБМ) были сопоставимы во всех подгруппах пациентов независимо от времени удвоения ПСА, предшествующей таргетной терапии остеопротекторами или локализации заболевания. Дополнительные подгруппы с сопоставимыми результатами анализа ВБМ были определены исходя из уровня ПСА, оценки по шкале Глисона на момент постановки диагноза, возраста, географического региона, исходного показателя общесоматического статуса (PS) по EGOС и количества предшествующих курсов гормональной терапии.

После первичного анализа ВБМ, как только результаты исследования были раскрыты, пациентам группы плацебо было предложено открытое лечение препаратом НУБЕКА® (перекрестный вариант). Из 554 пациентов, рандомизированных в группу плацебо, 170 (31%) пациентов перешли на лечение препаратом НУБЕКА®. Анализ показателя общей выживаемости не был скорректирован с учетом влияния факторов открытого периода исследования ARAMIS.

На момент проведения финального анализа терапия препаратом НУБЕКА® привела к статистически значимому увеличению показателя общей выживаемости по сравнению с группой плацебо (медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп: ОР 0,685, $p=0,003048$). Также терапия препаратом НУБЕКА® привела к увеличению времени до прогрессирования болевого синдрома (отношение рисков 0,647, $p=0,000008$), времени до начала первой цитотоксической химиотерапии (отношение рисков 0,579, $p=0,000044$) и первого симптоматического события со стороны костной системы (отношение рисков 0,484, $p=0,005294$) по сравнению с плацебо.

Все статистические анализы проводились на полной выборке пациентов.

Таблица 1. Оценка эффективности в исследовании ARAMIS

Параметры оценки эффективности	Количество событий (%)		Медиана (95 % ДИ)		Отношение рисков ^б (95 % ДИ) <i>p</i> (двустороннее значение)
	НУБЕКА® (N=955)	Плацебо ^а (N=554)	НУБЕКА® (N=995)	Плацебо ^а (N=554)	
Выживаемость без метастазирования	221 (23,1%)	216 (39,0%)	40,4 месяца (34,3; НД)	18,4 месяца (15,5; 22,3)	0,413 (0,314; 0,500) < 0,000001
Общая выживаемость	148 (15,5%)	106 (19,1%)	НД (56,1; НД)	НД (46,9; НД)	0,685 (0,553; 0,881) 0,003048

Время до прогрессирования болевого синдрома ^{в, г}	251 (26,3%)	178 (32,1%)	40,3 месяца (33,2; 41,2)	25,4 месяца (19,1; 29,6)	0,647 (0,533; 0,785) 0,000008
Время до начала первой цитотоксической химиотерапии	127 (13,3%)	98 (17,7%)	НД (НД; НД)	НД (НД; НД)	0,579 (0,444; 0,755) < 0,000044
Время до первого симптоматического скелетного события	29 (3,0%)	28 (5,1%)	НД (НД; НД)	НД (НД; НД)	0,484 (0,287; 0,815) 0,005294

ДИ – доверительный интервал;

а – включая 170 пациентов, перешедших в открытую фазу исследования на лечение препаратом даролутамид;

б – отношение рисков < 1 в пользу препарата НУБЕКА®;

в – для показателей выживаемости без метастазирования (ВБМ) и времени до прогрессирования болевого синдрома анализ, выполненный на момент достижения первичной конечной точки, считается окончательным;

г – оценка выраженности болевого синдрома проводилась на основании опросников, заполненных пациентами;

НД – не достигнуто.

На терапии препаратом НУБЕКА® по сравнению с группой плацебо отмечалось увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП, медиана 36,8 относительно 14,8 месяцев, отношение рисков 0,380, $p < 0,000001$) и времени до прогрессирования уровня ПСА (медиана 29,5 относительно 7,2 месяцев, отношение рисков 0,164, $p < 0,000001$).

Эффективность и безопасность у пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГЧРПЖ)

Эффективность и безопасность препарата НУБЕКА® в комбинации с доцетакселом оценивалась в многоцентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании III фазы (ARASENS) у пациентов с мГЧРПЖ. В общей сложности 1305 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 для приема 600 мг даролутамида перорально два раза в сутки ($n=651$) или плацебо ($n=654$) одновременно с 75 мг/м² доцетаксела в течение 6 циклов. Лечение препаратом НУБЕКА® или плацебо продолжалось до симптоматического прогрессирования заболевания, изменения противоопухолевой терапии, возникновения неприемлемой токсичности, смерти или отмены препарата. Наличие и локализация метастазов оценивалось при помощи независимого централизованного радиологического обследования. Пациенты только с поражением регионарных лимфатических узлов (M0) были исключены из исследования. Рандомизация была стратифицирована по степени заболевания (метастазы только в отдаленных лимфатических узлах (M1 a), метастазы в костной ткани с метастазами в лимфатических узлах или без них (M1b) или метастазы во внутренних органах с метастазами в лимфатических узлах или без них либо с метастазами

в костной ткани или без них (M1c)) и по уровню щелочной фосфатазы (< или \geq верхнего предела от нормального значения) в начале исследования.

Пациенты, включенные в исследование, были распределены по группам по демографическим показателям и характеристикам заболевания. Средний возраст пациентов составил 67 лет (диапазон 41-89), 0,5% пациентов были пациенты 85 лет и старше. Расовое распределение было следующим: 52% европеоидов, 36% монголоидов и 4% негроидов. Большинство пациентов имели оценку по шкале Глисона 8 или выше при диагностике (78%). 71% пациентов имели ECOG PS равный 0, а 29% пациентов — ECOG PS равный 1. Из них 86,1% пациентов с новыми случаями заболевания, а 12,9% — с рецидивирующими. На момент включения в исследование 3% пациентов имели M1a, 79,5% — M1b и 17,5% — M1c; уровень щелочной фосфатазы составил < верхней границы нормы (ВГН) для 44,5% пациентов и \geq ВГН для 55,5% пациентов; медиана уровня ПСА на исходной линии составила 30,3 нг/мл и 24,2 нг/мл для группы НУБЕКА® / плацебо соответственно. Пациенты с эпилептическими припадками в анамнезе были допущены к участию в исследовании, 4 пациента (0,6%) были включены в группу НУБЕКА® + доцетаксел.

Первичной конечной точкой эффективности являлась ОВ. Вторичными конечными точками являлись время до КРРПЖ, время до прогрессирования болевого синдрома, выживаемость без наступления симптоматического явления со стороны костной системы, время до первого симптоматического скелетного события, время до первого применения последующей противоопухолевой терапии, время до ухудшения физических симптомов, связанных с заболеванием, а также время до начала применения опиоидов в течение ≥ 7 дней подряд.

87,6% и 85,5% пациентов получили полные 6 циклов доцетаксела, и 1,5% и 2,0% пациентов не получали доцетаксел в группе даролутамид + доцетаксел и плацебо + доцетаксел соответственно.

Статистически и клинически значимое улучшение ОВ с 32,5% уменьшением риска наступления летального исхода (отношение рисков 0,675, $p < 0,0001$) наблюдалось в группе НУБЕКА® + доцетаксел в сравнении с группой плацебо + доцетаксел (см. таблицу 2). Результаты ОВ соответствовали по всем подгруппам пациентов, включая подгруппы стратификации (степень заболевания и уровень щелочной фосфатазы).

Следующие вторичные конечные точки эффективности показали статистически значимое преимущество в пользу препарата НУБЕКА®: увеличение времени до КРРПЖ (отношение рисков 0,357, $p < 0,0001$) и времени до первого симптоматического скелетного события (отношение рисков 0,712, $p = 0,0081$), задержка времени до первого применения последующей противоопухолевой химиотерапии (отношение рисков 0,388, $p < 0,0001$), а

также существенное увеличение времени выживаемости без наступления симптоматического скелетного события (отношение рисков 0,609, $p < 0,0001$, см. таблицу 2). Прогрессирование болевого синдрома оценивали с использованием краткой формы опросника оценки интенсивности боли на основании информации, полученной от пациентов, оно определялось как ухудшение по меньшей мере на 2 балла в сравнении с нижним пределом и начало применения опиоидов краткого или длительного действия для лечения боли в течение ≥ 7 дней подряд. Статистически значимая задержка по времени прогрессирования болевого синдрома (отношение рисков 0,792, $p = 0,0058$) наблюдалась у пациентов в группе НУБЕКА® + доцетаксел в сравнении с группой плацебо + доцетаксел.

Таблица 2. Оценка эффективности в исследовании ARASENS

Параметры оценки эффективности	Число (%) пациентов, у которых зарегистрировано событие		Медиана в месяцах (95 % ДИ)		Отношение рисков ² (95 % доверительный интервал [ДИ]) <i>P</i> (одностороннее значение) ³
	НУБЕКА® + доцетаксел (N=651)	Плацебо + доцетаксел (N=654)	НУБЕКА® + доцетаксел (N=651)	Плацебо + доцетаксел (N=654) ¹	
Общая выживаемость	229 (35,2%)	304 (46,5%)	НД (НД, НД)	48,9 (44,4, НД)	0,675 (0,568, 0,801) <0,0001
Время до КРРПЖ	225 (34,6%)	391 (59,8%)	НД (НД, НД)	19,1 (16,5, 21,8)	0,357 (0,302, 0,421) <0,0001
Время до прогрессирования болевого синдрома ⁴	222 (34,1%)	248 (37,9%)	НД (30,5, Н)	27,5 (22,0, 36,1)	0,792 (0,660, 0,950) 0,0058
Выживаемость без наступления симптоматического явления со стороны костной системы	257 (39,5%)	329 (50,3%)	51,2 (47,1, НД)	39,7 (36,0, 42,3)	0,609 (0,516, 0,718) <0,0001
Время до первого симптоматического скелетного события	95 (14,6%)	108 (16,5%)	НД (НД, НД)	НД (НД, НД)	0,712 (0,539, 0,940) 0,0081
Время до первого применения последующей противоопухолевой терапии	219 (33,6%)	395 (60,4%)	НД (НД, НД)	25,3 (23,1, 28,8)	0,388 (0,328, 0,458) < 0,0001

¹ Один пациент в группе плацебо был исключен из всех анализов.

² Отношение рисков < 1 в пользу препарата НУБЕКА®.

³ На основе стратифицированного log-rank *p*-значения.

⁴ Оценка с помощью сокращенной формы краткого опросника оценки боли и начало применения опиоидов короткого или длительного действия для лечения боли в течение ≥ 7 дней подряд КРРПЖ. НД – не достигнуто.

Показатель качества жизни, связанного со здоровьем, сохранялся во время лечения у пациентов в обеих группах, который оценивали с использованием опросника Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений/функциональная оценка терапии рака предстательной железы, индекс 17 (NCCN-FACT FPSI-17).

Терапия препаратом НУБЕКА[®] + доцетаксел привела к клинически значимым задержкам по времени до начала применения опиоидов в течение ≥ 7 дней подряд (отношение рисков 0,688, 95% ДИ, 0,523 – 0,906).

Более длительное время до прогрессирования ПСА у пациентов наблюдали в группе НУБЕКА[®] + доцетаксел в сравнении с группой плацебо + доцетаксел (медиана не достигнута / 22,4 месяца, отношение рисков 0,255).

Фармакокинетика

Общая информация

Даролутамид состоит из двух диастереомеров [(S,R)-даролутамид и (S,S)-даролутамид], которые взаимно превращаются друг в друга посредством образования основного циркулирующего метаболита кето-даролутамида. *In vitro* все три вещества показывают схожую фармакологическую активность. Даролутамид плохо растворим в водных растворителях при широком диапазоне значений pH и, как правило, лучше растворяется в органических растворителях.

Наибольшее значение пикового уровня даролутамида в плазме составляет 4,79 мг/л (коэффициент изменчивости 30,9%) и достигается приблизительно через 4 часа после пероральной дозы даролутамида 600 мг (2 таблетки по 300 мг). Соотношение двух диастереомеров, (S, R)-даролутамида к (S,S)-даролутамиду, изменялось от соотношения 1:1 в таблетке до соотношения приблизительно 1: 9 в плазме на основании данных AUC(0-12) в равновесном состоянии. Равновесное состояние достигается через 2-5 дней после перорального приема даролутамида два раза в сутки одновременно с приемом пищи.

Абсолютная биодоступность таблетки препарата НУБЕКА[®], содержащей 300 мг даролутамида, при пероральном приеме натощак составляет приблизительно 30% по сравнению с внутривенной инъекцией даролутамида. При приеме даролутамида одновременно с приемом пищи биодоступность увеличивалась в 2,0-2,5 раза. Аналогично отмечалось увеличение концентрации основного метаболита даролутамида – кетодаролутамида.

Распределение

После внутривенного введения кажущийся объем распределения даролутамида составляет 119 л. Это указывает на широкое распределение даролутамида во внутриклеточном и внеклеточном пространстве.

Даролутаид связывается с белками плазмы крови равномерно и умеренно (92%), различия между двумя диастереомерами не выявлено, тогда как связь с белками плазмы его основного метаболита кето-даролутамида высокая и составляет 99,8%.

Проникновение даролутамида через гематоэнцефалический барьер в клинических исследованиях не изучалось. Тем не менее, концентрация даролутамида в головном мозге на основании значения AUC (0-24) является очень низкой и составляет 4,5% от уровня концентрации в плазме крови у крыс после однократного введения и 1,9 – 3,9% у мышей после повторного введения. Это указывает на низкую степень проникновения даролутамида через гематоэнцефалический барьер у крыс и мышей, а также на низкую вероятность проникновения клинически значимого количества даролутамида через неповрежденный гематоэнцефалический барьер у человека.

Метаболизм

Диастереомеры (S,R)-даролутаид и (S,S)-даролутаид способны к взаимному превращению посредством образования промежуточного метаболита кето-даролутамида с преимущественным образованием (S,S)-даролутамида.

После однократного перорального приема раствора, содержащего 300 мг ¹⁴C-даролутамида, основным метаболитом являлся кето-даролутаид, который имел общую экспозицию в плазме приблизительно в 2 раза выше, чем у даролутамида. На долю даролутамида и кето-даролутамида в плазме приходилось 87,4% радиоактивного углерода ¹⁴C, что указывает на второстепенное значение других метаболитов.

В основном даролутаид метаболизируется путем окисления, опосредованного главным образом изоферментом CYP3A4, а также путем прямого глюкуронирования, опосредованного преимущественно UGT1A9 и UGT1A1. Также было установлено, что редукция кето-даролутамида до диастереомеров в первую очередь катализируется изоформами AKR1C.

Выведение

Период полувыведения даролутамида и его метаболита кето-даролутамида из плазмы составляет около 20 часов. Эффективный период полувыведения (S,R)-даролутамида является более коротким и составляет 9 часов по сравнению с эффективным периодом полувыведения диастереомера (S,S)-даролутаид, равного 22 часам.

Клиренс даролутамида после внутривенного введения был равен 116 мл/мин (КИ: 39,7%). Всего 63,4% веществ, связанных с препаратом, выводится с мочой (приблизительно 7% в неизменном виде), 32,4% - через кишечник. Более 95% полученной дозы выводится в течение 7 дней после введения.

Линейность/нелинейность

После однократного приема даролутамида в дозе от 100 мг до 700 мг в равновесном состоянии концентрации двух его диастереомеров и основного метаболита кетодаролутамида линейно возрастают практически пропорционально дозе. Насыщенная абсорбция при приеме даролутамида в дозе 900 мг два раза в сутки не приводила к дальнейшему возрастанию его концентрации.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

В клиническом фармакокинетическом исследовании у неонкологических пациентов со средней степенью печеночной недостаточности (класс В по классификации Чайлд-Пью) средняя максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) даролутамида были повышены в 1,5 и в 1,9 раза по сравнению со здоровыми добровольцами. Данные о применении даролутамида у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек

В клиническом фармакокинетическом исследовании у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (рСКФ 15-29 мл/мин/1.73 м²) отмечалось повышение C_{max} и AUC в 2,5 и 1,6 раза по сравнению с соответствующими показателями у здоровых добровольцев.

Результаты популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью нарушения функции почек (рСКФ 15-89 мл/мин/1.73 м²) указывают на увеличение концентраций C_{max} и AUC в 1,1, 1,3 и приблизительно в 1,5 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Фармакокинетика даролутамида у пациентов с терминальной степенью почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе (рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м²), не изучена.

Дети

Безопасность и эффективность препарата НУБЕКА® не изучались у детей и подростков до 18 лет.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов в возрасте 41-95 лет не наблюдалось значимых различий в фармакокинетике даролутамида.

Этническая принадлежность

Не выявлено клинически значимых различий в фармакокинетических параметрах даролутамида у пациентов европеоидной, азиатской, негроидной или афроамериканской этнической принадлежности.

Показания к применению

- Неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (нмКРРПЖ).
- Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы (мГЧРПЖ) в комбинации с доцетакселом.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ.

С осторожностью

Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях:

- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- при тяжелой степени почечной недостаточности;
- при средней и тяжелой степени печеночной недостаточности (классы В и С по классификации Чайлд-Пью);
- при одновременном применении с субстратами белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и органических анион-транспортирующих полипептидов (OATP1B1 и OATP1B3);
- у пациентов с факторами риска удлинения интервала QT в анамнезе и у пациентов, принимающих сопутствующие лекарственные средства, которые могут удлинять интервал QT.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат НУБЕКА® не применяется у женщин. Препарат НУБЕКА® нельзя применять при беременности или кормлении грудью или при возможном наступлении указанных состояний.

Фертильность

Не проводилось специальных исследований применения даролутамида для оценки его влияния на фертильность человека.

В исследованиях на животных отмечалось влияние даролутамида на репродуктивную систему самцов крыс и собак.

Женщины репродуктивного возраста

Во время лечения и в течение 1 недели после терапии препаратом НУБЕКА® необходимо применять надежные средства контрацепции при половом акте с женщиной фертильного возраста.

При половом акте с беременной женщиной необходимо использовать презерватив во время терапии и в течение 1 недели после прекращения терапии препаратом НУБЕКА®. Поскольку воздействие ингибитора андрогенных рецепторов может оказать влияние на развитие плода, необходимо избегать его передачи с эякулятом беременной женщине.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь.

Неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (нмКРРПЖ) и метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы (мГЧРПЖ)

Рекомендуется принимать препарат НУБЕКА® по 2 таблетки по 300 мг (600 мг даролутамида) два раза в сутки, эквивалентно суточной дозе даролутамида 1200 мг.

Таблетки принимают целиком во время еды (*см. раздел «Фармакологические свойства»*).

Препарат НУБЕКА® следует продолжать принимать до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемой токсичности.

Одновременно с терапией препаратом НУБЕКА® пациенты должны получать аналог лютеинизирующего релизинг-гормона или им должна быть проведена билатеральная орхиэктомия.

Если очередной прием препарата пропущен, пациент должен принять таблетки до следующего приема дозы, как только об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу с целью компенсировать пропущенный прием.

Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы (мГЧРПЖ)

Пациентам с мГЧРПЖ рекомендуется начать принимать препарат НУБЕКА® в комбинации с доцетакселом (*см. раздел «Фармакодинамические свойства»*). Первый из 6 циклов доцетаксела следует провести в течение 6 недель после начала терапии препаратом НУБЕКА®. Следует соблюдать рекомендации, содержащиеся в информации о препарате доцетаксел. Терапию препаратом НУБЕКА® следует продолжать до прогрессирования

заболевания или возникновения неприемлемой токсичности, даже если цикл доцетаксела отложен, прерван или прекращен.

Коррекция дозы

В случае возникновения у пациента токсичности \geq 3-й степени или появления непереносимой нежелательной реакции на препарат НУБЕКА[®] следует временно прекратить терапию или уменьшить дозу препарата до 300 мг два раза в сутки до уменьшения симптомов (см. раздел «*Особые указания*»). Затем терапия препаратом НУБЕКА[®] может быть возобновлена в дозе 600 мг два раза в сутки.

Снижение дозы препарата ниже 300 мг два раза в сутки не рекомендуется. Рекомендуемая максимальная эффективная суточная доза препарата НУБЕКА[®] составляет 600 мг два раза в сутки (см. раздел «*Фармакологические свойства*»).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Не было выявлено клинически значимого увеличения концентрации даролутамида у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью).

Имеющиеся данные о фармакокинетических параметрах даролутамида у пациентов со средней степенью печеночной недостаточности (класс В по классификации Чайлд-Пью) ограничены. Фармакокинетические параметры даролутамида у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) не установлены (см. раздел «*Фармакологические свойства*»).

Пациентам с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется.

Для пациентов со средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 300 мг два раза в сутки.

Пациенты с нарушением функции почек

Анализ данных, полученных у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы и здоровых добровольцев без злокачественных образований не показал клинически значимого увеличения концентрации даролутамида у пациентов с легкой или средней (рСКФ 30-89 мл/мин/1,73 м²) степенью нарушения функции почек. Имеющиеся данные о фармакокинетических параметрах даролутамида у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек ограничены (см. раздел «*Фармакологические свойства*»).

Фармакокинетика даролутамида у пациентов с терминальной степенью почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе (рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м²), не изучалась. Пациентам с легкой или средней степенью почечной недостаточности коррекция дозы не требуется.

Для пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (рСКФ 15-29 мл/мин/1,73 м²) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 300 мг два раза в сутки.

Дети

Данные по безопасности и эффективности препарата НУБЕКА® у детей и подростков моложе 18 лет не установлены.

Пациенты пожилого возраста

В клинических исследованиях не отмечалось значимых различий безопасности и эффективности препарата НУБЕКА® у пожилых пациентов в возрасте 65-74 лет, 75-84 лет или ≥ 85 лет в сравнении с более молодыми пациентами (в возрасте < 65 лет). Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Этническая принадлежность

Не отмечалось клинически значимых различий у пациентов разных этнических групп. Коррекция дозы препарата в зависимости от этнической принадлежности пациента не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Побочное действие

Неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (нмКРРПЖ, исследование ARAMIS)

Профиль безопасности препарата НУБЕКА® при нмКРРПЖ основывается на данных клинических исследований с участием 1508 пациентов, из которых 954 пациента получили по крайней мере одну дозу препарата в исследовании ARAMIS.

Наиболее частой нежелательной реакцией у пациентов с нмКРРПЖ (≥ 10%) была утомляемость.

Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы (мГЧРПЖ, исследование ARASENS)

Профиль безопасности препарата НУБЕКА® при мГЧРПЖ основывается на данных клинических исследований с участием 1302 пациентов, из которых 652 пациента получили по крайней мере одну дозу препарата в исследовании ARASENS.

Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов с мГЧРПЖ ($\geq 10\%$), получавших препарат НУБЕКА[®] в комбинации с доцетакселом, были сыпь и артериальная гипертензия.

Таблица нежелательных реакций

Ниже перечислены нежелательные реакции и отклонения лабораторных показателей, отмеченные у пациентов с нМКРРПЖ при применении препарата НУБЕКА[®] (см. таблица 3 и таблица 5), а также нежелательные реакции и отклонения лабораторных показателей, отмеченные у пациентов с мГЧРПЖ при применении препарата НУБЕКА[®] в комбинации с доцетакселом (см. таблица 4 и таблица 6). Нежелательные реакции и отклонения лабораторных показателей распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$). Для классификации и описания конкретной реакции, ее синонимов и связанных с ней состояний используется наиболее подходящий термин из Медицинского словаря для регуляторной деятельности (MedDRA).

В каждой частотной группе нежелательные явления представлены в порядке уменьшения их значимости.

Таблица 3. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов с нМКРРПЖ на фоне терапии препаратом НУБЕКА[®], в ходе клинического исследования ARAMIS

Системно-органный класс (MedDRA)	Очень часто	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь ¹
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Боль в конечности
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Утомляемость ²	

¹ Включая макулярную сыпь, макулопапулезную сыпь, папулезную сыпь, пустулезную сыпь, эритему, дерматит.

² Включая астению, недомогание, вялость.

Таблица 4. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов с мГЧРПЖ в ходе клинического исследования ARASENS¹

Системно-органный класс (MedDRA)	Очень часто
Нарушения со стороны сосудов	Гипертензия ²
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь ^{3,4}

¹ Частота нежелательных реакций, представленных в Таблице 3, может быть связана не только с применением даролутомида, но и с применением других лекарственных средств, которые используются в комбинации.

² Включая повышенное артериальное давление, осложненный гипертонический криз.

³ Частота нежелательной реакции была самой высокой в течение первых 6 месяцев лечения.

⁴ Включая лекарственную сыпь, эритематозную сыпь, фолликулярную сыпь, макулярную сыпь, макулопапулезную сыпь, папулезную сыпь, зудящую сыпь, пустулезную сыпь, везикулярную сыпь, эритему, дерматит.

Отклонения лабораторных показателей

Функциональные показатели печени

При применении препарата НУБЕКА® сообщалось о случаях идиосинкразических лекарственных поражениях печени с повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и / или аспартатаминотрансферазы (АСТ) до ≥ 5 и ≥ 20 раз выше верхней границы нормы, включая сопутствующее повышение билирубина до ≥ 2 раз выше границы нормы (см. раздел «Особые указания»).

Таблица 5. Частота отклонения лабораторных показателей у пациентов с нмКРПЖ на фоне терапии препаратом НУБЕКА® по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, в клиническом исследовании ARAMIS

Лабораторный показатель (% от общего числа исследованных образцов)	НУБЕКА® (N=954) ¹		Плацебо (N=554) ¹	
	Все степени ²	Степень 3/4 ²	Все степени ²	Степень 3/4 ²
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
Снижение количества нейтрофилов	19,6%	3,5%	9,4%	0,5%
Гепатобилиарные расстройства				
Повышение концентрации билирубина	16,4%	0,1%	6,9%	0
Повышение активности АСТ	22,5%	0,5%	13,6%	0,2%

¹ Количество пациентов, обследованных по конкретным лабораторным показателям, может отличаться. Частота отклонения каждого лабораторного показателя рассчитывалась соответствующим образом.

² Общие критерии терминологии оценки нежелательных явлений (СТСАЕ), версия 4.03. С целью установления степени отклонения лабораторного показателя были использованы только значения результатов лабораторных анализов (без клинической оценки). Значения лабораторных анализов 4-й степени были ограничены снижением количества нейтрофилов.

Таблица 6. Отклонения лабораторных показателей у пациентов с мГЧРПЖ в клиническом исследовании ARASENS¹

Лабораторный показатель (% от общего числа исследованных образцов)	НУБЕКА® + доцетаксел (N=652) ²		Плацебо + доцетаксел (N=650) ²	
	Все степени ³	Степень 3/4 ³	Все степени ³	Степень 3/4 ³
Гепатобилиарные расстройства				

Повышение концентрации билирубина	19,6%	0,5%	10,0%	0,3%
Повышение активности АЛТ	42,3%	3,7%	38,0%	3,0%
Повышение активности АСТ	43,9%	3,6%	39,3%	2,3%

¹ Отклонения лабораторных показателей, представленные в Таблице 5, могут быть связаны не только с применением даролутомида, но и с применением других лекарственных средств, которые используются в комбинации.

² Количество пациентов, обследованных по конкретным лабораторным показателям, может отличаться. Частота отклонения каждого лабораторного показателя рассчитывалась соответствующим образом.

³ Количество пациентов, обследованных по конкретным лабораторным показателям, может отличаться. Частота отклонения каждого лабораторного показателя рассчитывалась соответствующим образом. Общие критерии терминологии оценки нежелательных явлений (СТСАЕ), версия 4.03. С целью установления степени отклонения лабораторного показателя были использованы только значения результатов лабораторных анализов (без клинической оценки).

Передозировка

Максимальная суммарная суточная доза препарата НУБЕКА[®] в клинических исследованиях, составляла 1800 мг (900 мг два раза в день) и не приводила к случаям токсичности, требующим снижения дозы.

Учитывая насыщенную абсорбцию даролутамида (*см. раздел «Фармакологические свойства»*) и отсутствие доказанных случаев острой токсичности, ожидается, что применение даролутамида в дозе выше рекомендуемой не будет приводить к возникновению интоксикации.

Симптомы передозировки не установлены. Специфический антидот отсутствует.

В случае приема дозы, превышающей рекомендуемую дозу, прием препарата НУБЕКА[®] может быть продолжен в соответствии с планом лечения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других лекарственных средств на даролутамид

Индукторы CYP3A4 и P-гликопротеина (P-gp)

Даролутамид является субстратом CYP3A4 и P-гликопротеина (P-gp).

Повторное применение рифампицина (600 мг), сильного индуктора CYP3A4 и P-gp, в сочетании с однократным приемом даролутамида (600 мг во время приема пищи) приводило к уменьшению среднего воздействия AUC (0-72) даролутамида на 72% и уменьшению его средней максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) на 52%.

Не рекомендуется одновременное применение препарата НУБЕКА[®] с сильными индукторами CYP3A4 и P-gp (например, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный), за исключением случаев, когда альтернативная терапия отсутствует.

В случае проведения сопутствующей терапии следует рассмотреть вопрос о выборе альтернативного сопутствующего лекарственного средства, не обладающего или обладающего слабым потенциалом индукции CYP3A4 и P-gp.

Доцетаксел

Применение даролутамида в комбинации с доцетакселом не приводило к клинически значимым изменениям фармакокинетики даролутамида у пациентов с мГЧРПЖ (см. раздел «Клиническая эффективность и безопасность»).

Ингибиторы CYP3A4, P-гликопротеина (P-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP)

Даролутамид является субстратом CYP3A4, P-gp и BCRP.

Применение итраконазола (200 мг 2 раза в день в течение одного дня и 1 раз в день в течение последующих 7 дней), сильного ингибитора CYP3A4, P-gp и BCRP, в сочетании с однократным приемом даролутамида (600 мг на пятый день во время приема пищи) приводило к увеличению среднего воздействия AUC (0-72) даролутамида в 1,7 раза и увеличению его средней максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) в 1,4 раза.

Эти данные показывают, что препарат НУБЕКА® можно применять совместно с ингибиторами CYP3A4, P-gp и BCRP. При этом не отмечается клинически значимого взаимодействия между лекарственными препаратами.

Влияние даролутамида на другие лекарственные средства

Субстраты белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и органических анион-транспортирующих полипептидов (OATP1B1 и OATP1B3)

Даролутамид является ингибитором BCRP, а также OATP1B1 и OATP1B3.

При применении даролутамида (600 мг 2 раза в день в течение 5 дней) перед совместным однократным приемом розувастатина (5 мг) во время еды наблюдалось приблизительно пятикратное увеличение среднего воздействия AUC и средней максимальной концентрации розувастатина в плазме крови (C_{max}).

Это означает, что комбинированное применение с препаратом НУБЕКА® может повышать концентрацию в плазме других субстратов BCRP, а также OATP1B1 и OATP1B3 (например, метотрексат, сульфасалазин, флувастатин, аторвастатин). Рекомендуется учитывать имеющуюся информацию при одновременном назначении препарата с указанными субстратами.

Доцетаксел

Применение даролутамида в комбинации с доцетакселом не приводило к клинически значимым изменениям фармакокинетики даролутамида у пациентов с мГЧРПЖ (см. раздел «Клиническая эффективность и безопасность»).

Субстраты P-гликопротеина (P-gp)

Одновременное применение даролутамида с чувствительным субстратом P-gp дабигатрана этексилатом не оказывает влияние на среднее воздействие AUC и среднюю максимальную концентрацию дабигатрана в плазме крови (C_{max}). Следовательно, препарат НУБЕКА® можно применять совместно с субстратами P-gp. При этом не отмечается клинически значимого взаимодействия между лекарственными препаратами.

Субстраты CYP

Даролутамид является слабым индуктором CYP.

При применении даролутамида (600 мг 2 раза в день в течение 9 дней) перед совместным однократным приемом чувствительного субстрата CYP3A4 мидозалама (1 мг) во время еды наблюдалось уменьшение среднего воздействия (AUC) мидозалама на 29% и его средней максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) на 32%.

In vitro было показано, что даролутамид в клинически значимых концентрациях не оказывает влияние на ингибирование метаболизма определенных субстратов CYP. Это означает, что препарат НУБЕКА® можно применять совместно с субстратами CYP (например, варфарином, L-тироксидом, омепразолом). Клинически значимого взаимодействия между препаратами при этом не отмечается.

Особые указания

Гепатотоксичность

При применении препарата НУБЕКА® сообщалось о случаях идиосинкразического лекарственного поражения печени (ЛПП) с повышением уровня АЛТ и / или АСТ ≥ 3 степени, в том числе с сопутствующим повышением билирубина до ≥ 2 раз выше границы нормы (см. подраздел «Отклонения лабораторных показателей» в разделе «Побочное действие»). Начало проявления таких реакций варьировалось от 1 месяца до 12 месяцев после начала терапии препаратом НУБЕКА®. После прекращения приема препарата НУБЕКА® нарушения функции печени были обратимыми. В случае появления аномалий функциональных проб печени, которые можно связать с идиосинкразическим ЛПП, необходимо окончательно прекратить прием препарата НУБЕКА®.

Нарушение функции почек

Доступные данные по применению препарата НУБЕКА® у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек ограничены.

При применении препарата НУБЕКА® у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности следует проводить тщательный контроль на предмет возникновения

нежелательных реакций (возможно увеличение экспозиции препарата) (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства»).

Нарушение функции печени

Доступные данные по применению препарата НУБЕКА® у пациентов со средней степенью печеночной недостаточности ограничены. Данные по применению даролутамида у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности не изучены.

При применении препарата НУБЕКА® у пациентов со средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности (классы В и С по классификации Чайлд-Пью) следует проводить тщательный контроль на предмет возникновения нежелательных реакций (возможно увеличение экспозиции препарата) (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства»).

Недавние сердечно-сосудистые заболевания

Пациенты с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая инсульт, инфаркт миокарда, тяжелую/нестабильную стенокардию, коронарное/периферическое шунтирование и симптоматическую застойную сердечную недостаточность (в период 6 месяцев до начала терапии препаратом НУБЕКА®) были исключены из клинических исследований. Следовательно, безопасность применения даролутамида у таких пациентов не установлена.

В случае назначения препарата НУБЕКА® пациенты, имеющие клинически значимые сердечно-сосудистые заболевания, должны получать терапию данных заболеваний в соответствии с установленными рекомендациями.

Комбинированное применение с другими лекарственными препаратами

Применение сильных индукторов CYP3A4 и P-gp во время лечения даролутамидом может привести к снижению его концентрации в плазме крови. Не рекомендуется применение сильных индукторов CYP3A4 и P-gp во время лечения даролутамидом, за исключением случаев, когда альтернативная терапия отсутствует.

В случае сопутствующей терапии следует рассмотреть возможность выбора альтернативного лекарственного средства с меньшим потенциалом к индукции CYP3A4 и P-gp (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Комбинированное применение с даролутамидом может повышать концентрацию в плазме субстратов BCRP, а также OATP1B1 и OATP1B3. При одновременном применении с препаратом НУБЕКА® следует проводить контроль пациентов на предмет возникновения нежелательных реакций, вызванных указанными субстратами.

Следует избегать одновременного применения препарата НУБЕКА® с розувастатином, за исключением случаев, когда альтернативная терапия отсутствует (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Удлинение интервала QT при андрогенной депривационной терапии

До назначения препарата НУБЕКА® врачам следует внимательно оценить пользу и риски, включая вероятность полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (Torsade de pointes) у пациентов с факторами риска удлинения интервала QT в анамнезе и у пациентов, принимающих сопутствующие лекарственные средства, которые могут удлинять интервал QT.

Информация о некоторых ингредиентах

Препарат НУБЕКА® содержит лактозу. Не следует принимать препарат пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Данные, подтверждающие, что препарат может оказывать влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с другими механизмами, отсутствуют.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг.

По 16 таблеток в блистеры из Ал/ПВХ. 7 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку, имеющую контроль первого вскрытия.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 1, 51373 Лeverкузен, Германия
Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 1, 51373 Leverkusen, Germany

Производители

Производство готовой лекарственной формы

Орион Корпорейшн, Орионинтие 1, 02200 Эспоо, Финляндия

Orion Corporation, Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland

Первичная упаковка, вторичная упаковка, выпускающий контроль качества

Орион Корпорейшн, Йоенсуункату, 7, 24100, Сало, Финляндия

Orion Corporation, Joensuunkatu 7, 24100 Salo, Finland

За дополнительной информацией и с претензиями обращаться по адресу:

АО «БАЙЕР»

107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр.2

Тел.: +7 (495) 231 12 00

www.bayer.ru

Данная версия инструкции действует с 04.10.2023