

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: L02BB

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 (83,6% против 7,6%; различие 76 %, $p < 0,000001$).

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.

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.

Параллельно все пациенты получали аналог гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) или им проводилась билатеральная орхиэктомия. 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 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 появления первого симптоматического события со стороны костной системы. 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.

В группе, получающей терапию препаратом НУБЕКА®, наблюдалась положительная тенденция по показателю общей выживаемости по сравнению с группой плацебо (результаты промежуточного анализа показали, что медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп: ОР 0,706, $p=0,045210$). Также в группе препарата НУБЕКА® было достигнуто увеличение времени до прогрессирования болевого синдрома (медиана 40,3

мес. относительно 18,4 мес., ОР 0,413, $p < 0,000001$) по сравнению с плацебо. На момент проведения первичных анализов не было финальных данных в отношении времени до начала первой цитотоксической химиотерапии (отношение рисков 0,433, $p < 0,000001$) и первого симптоматического события со стороны костной системы (отношение рисков 0,428, $p=0,011262$).

Таблица 1. Оценка эффективности в исследовании ARAMIS

| Параметры оценки эффективности | Количество событий (%) | | Медиана (95 % ДИ) | | Отношение рисков ^а (95 % ДИ) <i>p</i> (двустороннее значение) |
|---|------------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------|---|
| | НУБЕКА® (N=955) | Плацебо (N=554) | НУБЕКА® (N=995) | Плацебо (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 | 78 (8,2%) | 58 (10,5%) | НД (44,5; НД) | НД (НД; НД) | 0,706 (0,501; 0,994) 0,045210 ^б |
| Время до прогрессирования болевого синдрома ^с | 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 ^б |
| Время до начала первой цитотоксической химиотерапии | 73 (7,6%) | 79 (14,3%) | НД (НД; НД) | 38,2 месяца (35,6; 41,9) | 0,413 (0,314; 0,595) $< 0,000001$ ^б |
| Время до появления первого симптоматического события со стороны костной системы | 16 (1,7%) | 18 (3,2%) | НД (НД; НД) | НД (НД; НД) | 0,428 (0,218; 0,842) 0,011262 ^б |

ДИ – доверительный интервал;

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

б – поскольку значение *p* для параметра общей выживаемости на момент промежуточного анализа не достигло исходно заданного порога статистической значимости, формальная проверка статистической значимости для других трех вторичных конечных точек не проводилась;

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

НД – не достигнуто.

Также 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 33,2 относительно 7,3 месяцев, отношение рисков 0,130, $p < 0,000001$).

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 рН 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.

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

После однократного перорального приема раствора, содержащего 300 мг ^{14}C -даролутамида, основным метаболитом являлся кето-даролутаמיד, 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 ^{14}C , что указывает на второстепенное значение других метаболитов.

В основном даролутаמיד 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)-даролутаמיד, 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 кето-даролутамида 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

Дети

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

Пациенты пожилого возраста

У пациентов в возрасте 48-95 лет не наблюдалось значимых различий в фармакокинетике даролутамида.

Пациенты с нарушением функции печени

В клиническом фармакокинетическом исследовании у пациентов со средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) степенью печеночной недостаточности 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 и средней степенью нарушения функции почек (рСКФ 30-89 мл/мин/1.73 м²) указывают на увеличение концентраций C_{max} и AUC в 1,1 и 1,3 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.

Этническая принадлежность

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

Показания к применению

- Неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (нмКРРПЖ).

Противопоказания

Противопоказания к применению препарата НУБЕКА® не выявлены.

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 4 недель 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 4 недель 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.

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»*).

Одновременно с терапией препаратом НУБЕКА® пациенты должны получать аналог гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) 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.

Коррекция дозы

В случае возникновения у пациента токсичности \geq 3-й степени или появления непереносимой нежелательной реакции следует временно прекратить терапию или уменьшить дозу препарата до 300 мг два раза в сутки до уменьшения симптомов. 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

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»).

Пациенты с нарушением функции печени

Не было выявлено клинически значимого увеличения концентрации даролутамида у пациентов со средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) степенью печеночной недостаточности (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется.

Фармакокинетические параметры даролутамида у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) не установлены.

Пациенты с нарушением функции почек

Анализ данных, полученных у пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы и здоровых добровольцев без злокачественных образований не показал клинически значимого увеличения концентрации даролутамида у пациентов с легкой, средней или тяжелой (рСКФ 15-89 мл/мин/1,73 м²) степенью нарушения функции почек (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Пациентам с легкой, средней или тяжелой степенью почечной недостаточности коррекция дозы не требуется.

Фармакокинетика даролутамида у пациентов с терминальной степенью почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе (рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м²), не изучалась.

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

Общий профиль безопасности препарата НУБЕКА® 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 ($\geq 10\%$ пациентов) была утомляемость.

Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при применении препарата НУБЕКА®, 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, версия 21.0).

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

Таблица 2. Неблагоприятные реакции, наблюдавшиеся 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 |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани | | Боль в конечности |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | Утомляемость | |

Таблица 3. Частота отклонения лабораторных показателей у пациентов 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)* | | Плацебо (N=554)* | |
|---|------------------|----------------|------------------|----------------|
| | Все степени ** | Степень 3/4 ** | Все степени ** | Степень 3/4 ** |
| 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 аспаратаминотрансферазы (АСТ) | 22,5% | 0,5% | 13,6% | 0,2% |
|--|-------|------|-------|------|

* 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). Значения лабораторных анализов 4-й степени были ограничены снижением количества нейтрофилов.

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 препаратами и другие формы взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на даролутаמיד

Индукторы CYP3A4 и P-гликопротеина (P-gp)

Даролутаמיד 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 сопутствующей терапии в качестве альтернативного лекарственного средства следует подбирать препараты, которые не влияют на CYP3A4 и P-gp или обладают слабым потенциалом к их индукции.

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 препараты

Субстраты белка резистентности рака молочной железы (BCRP)

Даролутамид является ингибитором BCRP.

При применении даролутамида (600 мг 2 раза в день в течение 5 дней) перед совместным однократным приемом розувастатина (5 мг) во время еды наблюдалось 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 (например, метотрексат, сульфасалазин, флувастатин, аторвастатин). Рекомендуется учитывать имеющуюся информацию при одновременном назначении препарата с субстратами BCRP.

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 СYP. Это означает, что препарат НУБЕКА® можно применять совместно с субстратами СYP (например, варфарином, L-тироксином, омепразолом). Клинически значимого взаимодействия между препаратами при этом не отмечается.

Особые указания

Применение лекарственного препарата НУБЕКА® не требует особых указаний и мер предосторожности.

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

Отпускается по рецепту.

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

Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 1, 51373 Лёверкузен, 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, Joensuukatu 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 08.02.2021