ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

НУБЕКА, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: даролутамид.

Каждая таблетка содержит 300 мг даролутамида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат НУБЕКА показан к применению у взрослых мужчин для лечения:

- неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (нмКРРПЖ), с высоким риском развития метастазов (см. раздел 5.1);
- метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы (мГЧРПЖ) в комбинации с андроген-депривационной терапией (см. раздел 5.1);
- метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы (мГЧРПЖ) в комбинации с доцетакселом и андроген-депривационной терапией (см. раздел 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Лечение необходимо начинать и проводить под контролем врача-специалиста, имеющего опыт лечения рака предстательной железы.

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

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

Одновременно с терапией препаратом НУБЕКА пациенты должны получать агонист или антагонист лютеинизирующего рилизинг-гормона (аналог гонадотропин-высвобождающего гормона) или им должна быть проведена билатеральная орхиэктомия.

В случаях, когда препарат НУБЕКА назначается в комбинации с доцетакселом,пациентам с мГЧРПЖ (см. раздел 5.1), 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 ≥ 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 4.4). 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, так как эффективность не была установлена. Рекомендуемая максимальная эффективная суточная доза препарата НУБЕКА составляет 600 мг два раза в сутки (см. раздел 5.2).

Пропуск дозы

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.

Особые группы пациентов

Лица 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 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

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 5.2).

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 почечной недостаточностью

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 или средней степенью нарушения функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) 30–89 мл/мин/1,73 м^2). Имеющиеся данные о фармакокинетических параметрах даролутамида у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек ограничены (см. раздел 5.2).

Фармакокинетика даролутамида у пациентов с терминальной степенью почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе (рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м^2), 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 м^2) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 300 мг два раза в сутки.

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 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены.

Способ применения

Для приема внутрь.

Таблетки принимают целиком во время еды (см. раздел 5.2).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к даролутамиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гепатотоксичность

При применении препарата НУБЕКА сообщалось о случаях идиосинкразического лекарственного поражения печени (ЛПП) с повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и / или аспартатаминотрансферазы (АСТ) ≥ 3 степени, в том числе с сопутствующим повышением билирубина до ≥ 2 раз выше границы нормы (см. раздел 4.8). Начало проявления таких реакций варьировалось от 1 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 4.2 и 5.2).

Нарушение функции печени

Доступные данные по применению препарата НУБЕКА у пациентов со средней степенью печеночной недостаточности ограничены. Применение даролутамида у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности не изучалось.

При применении препарата НУБЕКА у пациентов со средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности (классы B и C по классификации Чайлд-Пью) следует проводить тщательный

контроль на предмет возникновения нежелательных реакций (возможно увеличение экспозиции препарата) (см. разделы 4.2 и 5.2).

Недавние сердечно-сосудистые заболевания

Пациенты с клинически значимыми сердечно-сосудистым 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 цитохрома P450 (CYP) 3A4 и P-гликопротеина (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 4.5). Комбинированное применение с даролутамидом может повышать концентрацию в плазме субстратов белка резистентности рака молочной железы (BCRP), а также органических анион-транспортирующих полипептидов (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. 4.5).

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.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть, по сути, «не содержит натрий».

Лактоза

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на даролутамид

Индукторы CYP3A4 и P-гликопротеина (P-gp)

Даролутамид является субстратом CYP3A4 и 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 площади под кривой «концентрация – время» (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, фенитоин и рифампицин), 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 5.1).

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 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 C_{max} розувастатина.

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, питавастатин). 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 5.1).

Субстраты Р-гликопротеина (P-gp)

Одновременное применение даролутамида с чувствительным субстратом P-gp дабигатрана этексилатом не оказывает влияние на среднее воздействие AUC и C_{max} дабигатрана. Следовательно, препарат НУБЕКА можно применять совместно с субстратами P-gp (например, дигоксином, верапамилом или нифедипином). 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 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-тироксином, омепразолом). Клинически значимого взаимодействия между препаратами при этом не отмечается.

Лекарственные препараты, которые удлиняют интервал QT

Поскольку андроген-депривационная терапия может приводить к удлинению интервала QT, следует тщательно оценить возможность одновременного применения с лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT, или лекарственными препаратами, способными вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт». К ним относятся антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин и антипсихотические препараты (например, галоперидол).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

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.

Беременность

Препарат НУБЕКА не применяется у женщин. Препарат НУБЕКА нельзя применять при беременности или при возможном наступлении указанного состояния.

Лактация

Препарат НУБЕКА не применяется у женщин. Препарат НУБЕКА нельзя применять при кормлении грудью или при возможном наступлении указанного состояния.

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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат НУБЕКА не оказывает влияния или незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями

- у пациентов с нмКРРПЖ или мГЧРПЖ, получавших препарат НУБЕКА, была утомляемость (13,7 %);
- у пациентов с мГЧРПЖ, получавших препарат НУБЕКА в комбинации с доцетакселом, была сыпь (16,6 %) и артериальная гипертензия (13,8 %).

Дополнительные сведения о безопасности при комбинированном применении препарата НУБЕКА можно найти в ОХЛП каждого отдельного лекарственного средства.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже перечислены нежелательные реакции, отмеченные у пациентов с нмКРРПЖ или мГЧРПЖ при применении препарата НУБЕКА (см. таблица 1). а также нежелательные реакции, отмеченные у пациентов с мГЧРПЖ при применении препарата НУБЕКА в комбинации с доцетакселом (см. таблица 2).

Нежелательные реакции и отклонения лабораторных показателей распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100); редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1000); очень редко (< 1/10 000); частота неизвестна (на основании доступных данных оценить невозможно). в соответствии с системно-органным классом.

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

Таблица 1. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов с нмКРРПЖ и мГЧРПЖ на фоне терапии препаратом НУБЕКА, в ходе клинических исследований ARAMIS и ARANOTE[1].

Системно-органный класс (MedDRA)	**Очень часто**	**Часто**
Нарушения со стороны сердца		Ишемическая болезнь сердца[2] Сердечная недостаточность[3]
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь[4]

Системно-органный класс (MedDRA)	Очень часто	Часто
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани		Боль в конечности Переломы
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость[5]	
Лабораторные и инструментальные данные[6]	Снижение содержания нейтрофилов Повышение уровня билирубина в крови Повышение уровня АЛТ Повышение уровня АСТ	

1 Медианная продолжительность лечения в исследованиях ARAMIS и ARANOTE составила 18,2 месяца (диапазон: от 0,0 до 44,3 месяца) у пациентов, получавших даролутамид, и 11,6 месяца (диапазон от 0,0 до 40,5 месяца) у пациентов, получавших плацебо.

2 Включает атеросклероз коронарной артерии, ишемическую болезнь сердца, окклюзию коронарных артерий, стеноз коронарной артерии, острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, стенокардию, нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда, ишемию миокарда.

3 Включает сердечную недостаточность, острую сердечную недостаточность, хроническую сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, кардиогенный шок, сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

4 Включает сыпь, макулярную сыпь, макуло-папулезную сыпь, папулезную сыпь, пустулезную сыпь, эритему, дерматит.

5 Включает повышенную утомляемость и астению, вялость и недомогание.

6 Общие терминологические критерии нежелательных явлений (CTCAE), редакция 5.0. Частота возникновения определяется на основе значений, зарегистрированных как отклонения лабораторных показателей.

Таблица 2. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов с мГЧРПЖ (при приеме в комбинации с доцетакселом) в ходе клинического исследования ARASENS[1,2].

Системно-органный класс (MedDRA)	Очень часто	Часто
Нарушения со стороны сосудов	Гипертензия[3]	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь[4,5]	
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани		Переломы
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Гинекомастия

Системно-органный класс (MedDRA)	**Очень часто**	**Часто**
Лабораторные и инструментальные данные [6]	Снижение содержания нейтрофилов Повышение уровня билирубина в крови Повышение уровня АЛТ Повышение уровня АСТ	

[1] Медианная продолжительность воздействия составила 41,0 месяц (диапазон от 0,1 до 56,5 месяца) у пациентов, получавших даролутамид + доцетаксел, и 16,7 месяца (диапазон от 0,3 до 55,8 месяца) у пациентов, получавших плацебо + доцетаксел.

[2] Нежелательные реакции могут быть связаны не только с даролутамидом самим по себе, но и с другими лекарственными средствами, используемыми в комбинации.

[3] Включает артериальную гипертензию, повышенное артериальное давление, гипертонический криз.

[4] Включает сыпь, лекарственную сыпь, эритематозную сыпь, фолликулярную сыпь, макулярную сыпь, макуло-папулезную сыпь, папулезную сыпь, зудящую сыпь, пустулезную сыпь, везикулярную сыпь, эритему, дерматит.

[5] Частота возникновения была самой высокой в течение первых 6 месяцев лечения.

[6] Общие терминологические критерии нежелательных явлений (CTCAE), редакция 4.03. Частота возникновения определяется на основе значений, зарегистрированных как отклонения лабораторных показателей.

Описание отдельных нежелательных реакций

Функциональные пробы печени

При применении препарата НУБЕКА сообщалось о случаях идиосинкразического лекарственного поражения печени, обусловленного его применением, с повышением уровня АЛТ и/или АСТ 3 и 4 степени тяжести до ≥ 5 и ≥ 20 раз выше границы нормы, включая случаи повышения активности трансаминаз с одновременным повышением общего билирубина до ≥2× выше границы нормы. Начало проявления таких реакций варьировалось от 1 до 12 месяцев от начала приема препарата НУБЕКА. Во многих случаях повышенные показатели АЛТ и АСТ снижались до нормы после отмены приема препарата НУБЕКА. Рекомендации см. в разделе 4.4.

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

Утомляемость

В ходе исследований повышенная утомляемости или астенические состояния наблюдались у 13,7 % пациентов в группе даролутамида и у 11,7 % пациентов в группе плацебо. При этом нежелательные реакции 3 степени тяжести были зарегистрированы у 0,4 % пациентов, получавших даролутамид, и у 0,9 % пациентов, получавших плацебо. Повышенная утомляемость (не включая астению, вялость или чувство общего недомогания) отмечалась у большинства пациентов (10,0 % пациентов, получавших даролутамид, и 8,5 % пациентов, получавших плацебо).

Переломы

Переломы были выявлены у 4,1 % пациентов, получавших даролутамид, и у 3,2 % пациентов, получавших плацебо.

Ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность

Развитие ишемической болезни сердца наблюдалось у 3,4 % пациентов, получавших даролутамид, и у 2,2 % пациентов, получавших плацебо. 5 степень тяжести была зафиксирована у 0,4 % пациентов, получавших даролутамид, и у 0,4 % пациентов, получавших плацебо. Сердечная недостаточность выявлялась у 1,6 % пациентов, получавших даролутамид, и у 0,9 % пациентов, получавших плацебо.

Снижение содержания нейтрофилов

Сообщалось о снижении числа нейтрофилов как отклонении лабораторных показателей от нормы у 17,3 % пациентов, получавших даролутамид, и у 7,4 % пациентов, получавших плацебо. Медианное время снижения до самого низкого уровня составляло 225 дней. Отклонения лабораторных показателей имели преимущественно 1 или 2 степень тяжести. Сообщалось о снижении числа нейтрофилов 3 и 4 степени тяжести у 2,6 % и 0,3 % пациентов соответственно. Только один пациент окончательно прекратил терапию даролутамидом из-за нейтропении. Нейтропения была либо временной, либо обратимой (83 % пациентов) и не сопровождалась какими-либо клинически значимыми признаками или симптомами.

Повышение содержания билирубина в крови

Сообщалось о повышении концентрации билирубина как отклонении лабораторных показателей от нормы у 16,1 % пациентов, получавших даролутамид, и у 6,1 % пациентов, получавших плацебо. Преобладали эпизоды 1 или 2 степени тяжести, не сопровождались какими-либо клинически значимыми признаками или симптомами и были обратимы после отмены даролутамида. В группе даролутамида 0,2 % пациентов столкнулись с повышением уровня билирубина 3 или 4 степени тяжести; среди получавших плацебо подобные случаи отсутствовали. В группе даролутамида среднее время до первого появления повышенного уровня билирубина составляло 187 дня, а средняя продолжительность первого эпизода — 172 дня. Один пациент прекратил терапию по причине повышения уровня билирубина.

Повышение уровня АЛТ и АСТ

Сообщалось о повышении уровня АЛТ как отклонении лабораторных показателей от нормы у 13,3 % пациентов, получавших даролутамид, и у 9,7 % пациентов, получавших плацебо. Сообщалось о повышении уровня АСТ как отклонении лабораторных показателей от нормы у 22,0 % пациентов, получавших даролутамид, и у 13,4 % пациентов, получавших плацебо. Эпизоды преимущественно имели 1 или 2 степени тяжести, не сопровождались какими-либо клинически значимыми признаками или симптомами и были обратимы после отмены даролутамида. Сообщалось о повышении уровня АЛТ 3 и 4 степени тяжести у 0,9 % пациентов, получавших даролутамид, и у 0,3 % пациентов, получавших плацебо. Сообщалось о повышении уровня АСТ 3 и 4 степени тяжести у 1,2 % пациентов, получавших даролутамид, и у 0,3 % пациентов, получавших плацебо. В группе даролутамида среднее время до первого появления повышения уровня АЛТ составляло 253 дня, а для повышения уровня АСТ — 257 дней. Средняя продолжительность первого эпизода составила 122 дня для повышения уровня АЛТ и 121 день — для повышения уровня АСТ. У двух и 3 пациентов лечение было прекращено из-за повышения уровня АЛТ и АСТ соответственно.

Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы (мГЧРПЖ) — лечение даролутамидом в сочетании с доцетакселом

Гипертензия

В исследовании ARASENS гипертензия была зарегистрирована у 13,8 % пациентов, принимавших даролутамид в комбинации с доцетакселом, и у 9,4 % пациентов, принимавших плацебо в комбинации с доцетакселом.

Сообщалось о гипертензии 3 степени тяжести у 6,4 % пациентов, принимавших даролутамид в комбинации с доцетакселом, по сравнению с 3,5 % пациентов, получавших плацебо в комбинации с доцетакселом. В каждой группе лечения был отмечен единичный случай гипертензии 4 степени тяжести.

Сообщалось об одном случае гипертензии (5 степени тяжести) с атеросклерозом (5 степени тяжести) в группе даролутамид в комбинации с доцетакселом: пациент длительно страдал от гипертензии, а также курил в течение продолжительного времени, случай произошел более чем через 3 года после начала лечения даролутамидом. Случаи гипертензии чаще регистрировались у пациентов без гипертензии в анамнезе в обеих группах лечения.

Переломы

Переломы произошли у 7,5 % пациентов, принимавших даролутамид в комбинации с доцетакселом, и у 5,1 % пациентов, принимавших плацебо в комбинации с доцетакселом.

Снижение содержания нейтрофилов

Сообщалось о снижении содержания нейтрофилов как отклонении лабораторных показателей от нормы у 50,6 % пациентов, получавших даролутамид в комбинации с доцетакселом, и у 45,5 % пациентов, получавших плацебо в комбинации с доцетакселом. Снижение содержания нейтрофилов 3 и 4 степени тяжести было зарегистрировано у 34,4 % пациентов, получавших лечение даролутамидом в комбинации с доцетакселом, и у 31,4 % пациентов, получавших плацебо в комбинации с доцетакселом. В обеих группах лечения частота случаев снижения содержания нейтрофилов и нейтропении была самой высокой в течение первых месяцев лечения, после чего частота и тяжесть указанных явлений понижались.

Повышение содержания билирубина в крови

Сообщалось о повышении содержания билирубина как отклонении лабораторных показателей от нормы у 19,6 % пациентов, получавших даролутамид в комбинации с доцетакселом, и у 10,0 % пациентов, получавших плацебо в комбинации с доцетакселом. Явления были преимущественно 1 или 2 степени тяжести. Повышение содержания билирубина 3 и 4 степени тяжести было зарегистрировано у 0,5 % пациентов, принимавших даролутамид в комбинации с доцетакселом, и у 0,3 % пациентов, принимавших плацебо в комбинации с доцетакселом.

Повышение уровня АЛТ и АСТ

Сообщалось о повышении уровня АЛТ как отклонении лабораторных показателей от нормы у 42,3 % пациентов, получавших даролутамид в комбинации с доцетакселом, и у 38,0 % пациентов, получавших плацебо в комбинации с доцетакселом. Сообщалось о повышении уровня АСТ как отклонении лабораторных показателей от нормы у 43,9 % пациентов, получавших даролутамид в комбинации с доцетакселом, и у 39,3 % пациентов, получавших плацебо в комбинации с доцетакселом. Повышение уровня АЛТ и АСТ имело преимущественно 1 степень тяжести. Повышение уровня АЛТ 3 и 4 степени тяжести было зарегистрировано у 3,7 % пациентов, принимавших даролутамид в комбинации с доцетакселом, и у 3,0 % пациентов, принимавших плацебо в комбинации с доцетакселом. Повышение уровня АСТ 3 и 4 степени тяжести было зарегистрировано у 3,6 % пациентов, принимавших даролутамид в комбинации с доцетакселом, и у 2,3 % пациентов, принимавших плацебо в комбинации с доцетакселом.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через

национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес:109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства Здравоохранения Республики Казахстан
Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)
Телефон: +7 7172 23 51 35
Электронная почта: farm@dari.kz
Сайт: www.ndda.kz

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а
Телефон: + 375 17 231 85 14
Факс: + 375 17 252 53 58
Телефон отдела фармаконадзора: +375 17 242 00 29
Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by
Сайт: www.rceth.by

4.9. 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 5.1) и отсутствие доказанных случаев острой токсичности, ожидается, что применение даролутамида в дозе выше рекомендуемой не будет приводить к возникновению интоксикации. В случае приема дозы, превышающей рекомендуемую дозу, прием препарата НУБЕКА может быть продолжен в соответствии с планом лечения.

Симптомы

Симптомы передозировки не установлены.

Лечение

Специфический антидот отсутствует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые гормональные препараты и антагонисты гормонов; антагонисты гормонов и родственные соединения; антиандрогены.

Код АТХ: L02BB06

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 АР.

Фармакодинамические эффекты

У пациентов, получавших даролутамид в клиническом исследовании ARAMIS, отмечалась статистически значимая более высокая частота ответа по снижению уровня простатического специфического антигена (ПСА) (определявшегося как снижение на ≥ 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 %.

В исследовании ARANOTE у 62,6 % пациентов, получавших даролутамид, был достигнут неопределяемый уровень ПСА (<0,2 нг/мл) по сравнению с 18,5 % пациентов, получавших плацебо.

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 ≥ 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 трех 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 (ARANOTE и ARASENS). Параллельно все пациенты получали агонисты или антагонисты лютеинизирующего рилизинг-гормона или им проводилась билатеральная орхиэктомия.

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

Исследование ARAMIS: группы пациентов, принимавших препарат НУБЕКА, в сравнении с группой пациентов, принимавших плацебо

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 EGOC PS (шкала оценки тяжести состояния пациента по ВОЗ) 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 заслепленно, централизованно, посредством визуализационных методов диагностики (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, сцинтиграфия костей с Tc99m).

Первичной конечной точкой эффективности была выживаемость без метастазирования (ВБМ). Вторичными конечными точками являлись показатели общей выживаемости (ОВ), времени до прогрессирования болевого синдрома, времени до начала первой цитотоксической терапии рака предстательной железы и времени 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 3.

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 EGOC 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: отношение рисков 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 3. Оценка эффективности в исследовании ARAMIS.

Параметры оценки эффективности	**Количество событий (%)**		**Медиана (95 % ДИ)**		**Отношение рисков[2] (95 % ДИ)** ***p*** **(двустороннее значение)**
	НУБЕКА (N=955)	**Плацебо[1] (N=554)**	**НУБЕКА (N=995)**	**Плацебо[1] (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[3,4]	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;

[1] – включая 170 пациентов, перешедших в открытую фазу исследования на лечение препаратом даролутамид;

[2] – отношение рисков <1 в пользу препарата НУБЕКА;

[3] – для показателей выживаемости без метастазирования (ВБМ) и времени до прогрессирования болевого синдрома анализ, выполненный на момент достижения первичной конечной точки, считается окончательным;
[4] –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 препарата НУБЕКА у пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГЧРПЖ)

Исследование ARANOTE: группа пациентов, принимавших препарат НУБЕКА, в сравнении с группой пациентов, принимавших плацебо

Эффективность и безопасность препарата НУБЕКА оценивалась в ходе многоцентрового, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования III фазы (ARANOTE), включавшего пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. Всего 669 пациентов были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы, получающие препарат даролутамид по 600 мг (2 табл. по 300 мг) перорально два раза в сутки (n=446) и плацебо (n=223) соответственно. Лечение препаратом НУБЕКА или плацебо продолжалось до прогрессирования заболевания, смены противоопухолевой терапии, неприемлемой токсичности, смерти или отмены препарата.

Наличие метастазов оценивалось с помощью независимого централизированного радиологического обследования. Из исследования были исключены пациенты только с поражением регионарных лимфатических узлов (M0). Рандомизация была стратифицирована в зависимости от наличия висцеральных метастазов и использования предшествующей местной терапии. Следующие демографические данные пациентов и характеристики заболевания были сбалансированы между группами исследования. Средний возраст пациентов составил 70 лет (от 43 до 93 года), при этом 4,2 % пациентов были в возрасте 85 лет и старше. 56,2 % пациентов принадлежали к европеоидной расе, 31,2 % — к азиатской расе, 9,7 % — к негроидной расе и 2,8 % к другим расам. У большинства пациентов (68,3 %) оценка по шкале Глисона на момент постановки диагноза равнялась 8 или более. 49,8 %, 47,2 % и 3,0 % пациентов на момент включения в исследование имели показатели ECOG PS 0, 1 и 2 соответственно. У 72,5 % пациентов заболевание диагностировано впервые, а у 21,7 % — выявлено рецидивирующее заболевание. У 12,0 % пациентов на момент начала исследования имелись висцеральные метастазы; средний уровень ПСА составлял 21,3 мкг/л. У 70,6 % пациентов был высокий объем заболевания, а у 29,4 % - низкий. Высокий объем заболевания определялся как наличие висцеральных метастазов или 4 или более метастатических поражений костей, по крайней мере, с 1 метастазом за пределами позвоночника и костей таза. К участию в исследовании были допущены пациенты с эпилептическими припадками в анамнезе, и 1 пациент (0,2 %) был включен в группу препарата НУБЕКА.

Первичной конечной точкой показателей эффективности была выживаемость без радиологического прогрессирования (вБРП). Вторичными конечными точками были показатели общей выживаемости (ОВ), времени до начала последующей противоопухолевой терапии, времени до развития кастрационно–резистентного рака предстательной железы, времени до прогрессирования ПСА, частота достижения неопределяемого уровня ПСА и времени до прогрессирования боли. Прогрессирование боли оценивалось с использованием краткой формы оценки боли по результатам, сообщенным пациентом, которая определялась как ухудшение по крайней мере на 2 балла от минимального уровня или начало приема опиоидов короткого или длительного действия при злокачественном заболевании в течение ≥7 дней подряд.

Лечение препаратом НУБЕКА привело к статистически значимому улучшению показателей вБРП по сравнению с группой плацебо при *p*-значении <0,0001 (см. таблицу 4). Отношение рисков составило 0,541, что соответствует снижению риска радиологического прогрессирования или смерти на 45,9 %. Результаты показателя вБРП были сопоставимы в разных подгруппах, в том числе у пациентов высоким и низким объемом заболевания.

Лечение препаратом НУБЕКА также привело к положительной динамике показателя общей выживаемости (медиана не была достигнута ни в одной из групп (отношение рисков 0,776, *p*=0,0473, см. таблицу 4). Явное преимущество даролутамида также наблюдалось по всем другим вторичным конечным точкам по сравнению с группой плацебо (время до начала последующей противоопухолевой терапии (отношение рисков 0,401), время до развития кастрационно–резистентного рака предстательной железы (отношение рисков 0,404), время до прогрессирования уровня ПСА (отношение рисков 0,306), частота достижения неопределяемого уровня ПСА (см. раздел 5.1, подраздел «Фармакодинамические эффекты») и время до прогрессирования боли (медиана не достигнута в группе НУБЕКА по сравнению с группой плацебо, 29,9 месяцев, отношение рисков 0,721) (см. таблицу 4).

Таблица 4. Оценка эффективности в исследовании ARANOTE.

Параметры оценки эффективности	**Число (%) пациентов, у которых зарегистрировано событие**		**Медиана в месяцах (95 % ДИ)**		**Отношение рисков[1] (95 % доверительный интервал [ДИ]) *p* (одностороннее значение)[2]**
	НУБЕКА (N=446)	**Плацебо (N=223)**	**НУБЕКА (N=446)**	**Плацебо (N=223)**	
Выживаемость без прогрессирования по рентгенологическим данным[3]	128 (28,7 %)	94 (42,2 %)	НД (НД, НД)	25,0 (19,0, НД)	0,541 (0,413, 0,707) <0,0001
Общая выживаемость[4]	115 (25,8 %)	70 (31,4 %)	НД (НД, НД)	НД (НД)	0,776 (0,577, 1,045) 0,0473
Время до начала последующей противоопухолевой терапии	68 (15,2 %)	74 (33,2 %)	НД (НД, НД)	НД (27,7, НД)	0,401 (0,288, 0,558) <0,0001
Время до кастрационно–резистентного рака предстательной железы	154 (34,5 %)	143 (64,1 %)	НД (НД, НД)	13,8 (12,0, 16,8)	0,404 (0,321, 0,508) <0,0001

Параметры оценки эффективности	**Число (%) пациентов, у которых зарегистрировано событие**		**Медиана в месяцах (95 % ДИ)**		**Отношение рисков[1] (95 % доверительный интервал [ДИ]) *p* (одностороннее значение)[2]**
	НУБЕКА (N=446)	**Плацебо (N=223)**	**НУБЕКА (N=446)**	**Плацебо (N=223)**	
Время до прогрессирования ПСА	93 (20,9 %)	108 (48,4 %)	НД (НД, НД)	16,8 (13,9, 20,1)	0,306 (0,231, 0,405) <0,0001
Неопределяемый показатель ПСА[5]	266 (62,6 %)	39 (18,5 %)	НП	НП	44,3 % (37,4 %, 51,2 %) <0,0001
Время до прогрессирования болевого синдрома	124 (27,8 %)	79 (35,4 %)	НД (НД, НД)	29,9 (29,7, НД)	0,721 (0,544, 0,957) 0,0115

[1] – отношение рисков <1 в пользу препарата НУБЕКА;
[2] – значение, основанное на стратифицированном логарифмическом ранговом тесте;
[3] – контрольная дата сбора данных для вБРП 7 июня 2024 г.
[4] – на момент проведения промежуточного анализа p-значение для показателя общей выживаемости не достигло заранее определенного порога статистической значимости. Дата сбора данных 10 января 2025 г.
[4] – приведены отличия показателей между исследованиями;
НД – не достигнуто;
НП – не применимо.

Исследование ARASENS: группа пациентов, принимавших препарат НУБЕКА+ доцетаксел, в сравнении с группой пациентов, принимавших плацебо+доцетаксел

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/м^2 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 оценивались 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 ≥ 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 % азиатов 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 ≥ 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 5). 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 5).

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 или 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 5. 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]) *p* (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).

5.2. Фармакокинетические свойства

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.

Абсорбция

Наибольшее значение пикового уровня даролутамида в плазме составляет 4,79 мг/л (коэффициент изменчивости 30,9 %) и достигается приблизительно через 4 часа после перорального приема 600 мг даролутамида (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 — кето-даролутамида.

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.

Биотрансформация

Диастереомеры (S, R)-даролутамид и (S, S)-даролутамид 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-даролутамид, 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 даролутамид метаболизируется путем окисления, опосредованного главным образом изоферментом CYP3A4, а также путем прямого глюкуронирования, опосредованного преимущественно уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазой (УДФ-ГТ) 1A9 и УДФ-ГТ 1A1. Также было установлено, что редукция кето-даролутамида до диастереомеров в первую очередь катализируется изоформами альдокеторедуктазы AKP1C.

Элиминация

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)-даролутамид, 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.

Почечная недостаточность

В клиническом фармакокинетическом исследовании у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (рСКФ 15–29 мл/мин/1.73 м^2) 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 м^2) 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 м^2), не изучена.

Печеночная недостаточность

В клиническом фармакокинетическом исследовании у неонкологических пациентов со средней степенью печеночной недостаточности (класс В по классификации Чайлд-Пью) C_{max} и 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.

Лица 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.

Дети

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

кальция гидрофосфат
кроскармеллоза натрия
лактозы моногидрат
магния стеарат
повидон К 30
Пленочная оболочка (лак белый):
гипромеллоза 15 сР
лактозы моногидрат
макрогол 3350
титана диоксид (Е 171)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 16 таблеток в блистеры из Ал/ПВХ. 7 блистеров вместе с листком-вкладышем в картонную пачку, имеющую контроль первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации:
АО «БАЙЕР»
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2
тел.: +7 495 231 12 00
Электронная почта: ru.communications@bayer.ru

В Республике Казахстан:
ТОО «Байер КАЗ»
050057 Алматы, ул. Тимирязева 42, пав. 15, офис 301
тел. +7 727 258 80 40
Электронная почта: kz.claims@bayer.com

В Республике Беларусь:
220089, г. Минск, пр. Дзержинского 57, помещение 54
Телефон: +375 17 239 54 20
Электронная почта: ptc.belarus@bayer.by

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(007078)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата НУБЕКА доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).

Данная версия общей характеристики лекарственного препарата действует с 12.01.2026