



諾博戈膜衣錠300毫克

NUBEQA F.C. Tablets 300 mg

衛部藥輸字 第 027936 號

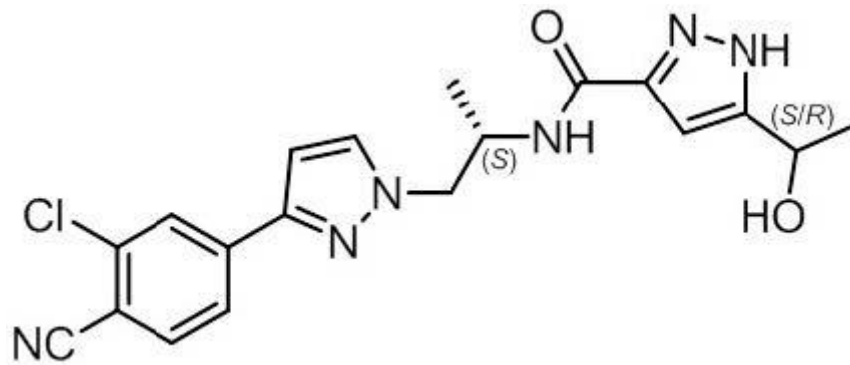
須由醫師處方使用

版本日期 2023-03-28

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每錠膜衣錠含300 mg的darolutamide，其化學名為N-((2S)-1-[3-(3-chloro-4-cyanophenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide，分子式為C₁₉H₁₉ClN₆O₂，分子量為398.85，化學結構為：



完整的賦形劑列表請參閱「賦形劑」一節。

1.2 賦形劑

Tablet core

Calcium hydrogen phosphate

Croscarmellose sodium

Lactose monohydrate

Magnesium stearate

Povidone K 30

-

Film coat

Hypromellose 15 cP

Lactose monohydrate

Macrogol 3350

Titanium dioxide (E171)

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

白色至灰白色，橢圓形，膜衣錠，長16 mm，寬8 mm，一側標有「300」，另一側標有「

2 適應症

- 治療非轉移性去勢抗性前列腺癌(nmCRPC)的病人
- 與docetaxel併用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌(mCSPC，又稱mHSPC)的病人

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 使用方法

口服使用。

3.1.2 劑量療程

nmCRPC and mCSPC

建議劑量為每日服用兩次，每次服用600mg darolutamide (兩錠300 mg膜衣錠)，每日總劑量相當於1200 mg darolutamide。

建議與食物併服並吞服整顆藥錠(請參閱「藥物動力學特性」一節)。

應持續使用NUBEQA 直到疾病惡化或出現不可接受的毒性 接受NUBEQA治療的病人還應同時接受黃體化激素釋放激素(LHRH)類似物或應進行雙側睪丸切除術。

如果漏服一次NUBEQA，應在病人服用下一次預定劑量前想起時立即服用，病人不應同時服用2倍藥物來補足漏服的劑量。

mCSPC

mCSPC 病人開始時應將 NUBEQA 與docetaxel併用(參見“藥效學特性”部分)。docetaxel的6個治療週期中的第一個週期應在 NUBEQA 治療開始後6週內給藥。應遵循docetaxel產品信息中的建議。NUBEQA 治療應持續到疾病惡化或出現不可接受的毒性，即便是要延遲docetaxel一個治療週期、中斷或終止其治療。

3.1.3 劑量調整

如果病人出現3級以上的毒性或不可耐受的NUBEQA®相關不良反應，應暫停給藥或將劑量減少至300 mg每日兩次，直至症狀改善為止，然後可以恢復每日兩次600 mg的治療劑量。

不建議劑量減低至小於每日兩次300 mg。建議每日最大有效劑量為每日兩次 600 毫克(請參閱「藥物動力學特性」-「線性/非線性」一節)。

3.3 特殊族群用法用量

肝功能不全病人

並未在輕度肝功能不全的病人觀察到具臨床意義的darolutamide曝藥量增加。

在患有中度肝功能不全的病人中，darolutamide藥物動力學的資料仍有限。重度(Child-Pugh C級)肝功能不全對darolutamide藥物動力學的影響尚不清楚(請參閱「藥物動力學特性」)。

不需要為輕度(Child-Pugh A)肝功能不全的病人調整劑量。

對中度(Child-Pugh B級)肝功能不全的病人，建議起始劑量為每日服用兩次300mg darolutamide。

腎功能不全病人

分析nmCRPC、mCSPC病人和非癌症志願者的資料顯示，在輕度或中度腎功能不全的病人中，並未出現具臨床意義的darolutamide曝藥量增加(腎絲球過濾率估計值[eGFR] 30至89 mL/min/1.73 m²)。在患有重度腎功能不全病人中，darolutamide藥物動力學的資料仍有限(請參閱「藥物動力學特性」)。

尚未針對接受洗腎的末期腎病病人(eGFR < 15 mL/min/1.73 m²)研究darolutamide的藥物動力學

不需要為輕度或中度腎功能不全的病人調整劑量。

對重度(腎絲球過濾率估計值[eGFR] 15至29 mL/min/1.73 m²)腎功能不全且未接受透析治療的病人，建議起始劑量為每日服用兩次300mg darolutamide。

兒童病人

NUBEQA對18歲以下的孩童及青少年之安全性及療效尚未確立。

老年病人

在臨床試驗中，並未在年齡分別為65-74歲、75-84歲或85歲以上的老年病人與較年輕的病人(年齡小於65歲)發現具臨床意義的安全性或療效差異，無需針對老年病人調整劑量(另請參閱「藥物動力學特性」)。

種族差異

並未在各種族之間觀察到具臨床意義的差異，無需根據種族調整劑量(另請參閱「藥物動力學特性」)。

4 禁忌

NUBEQA使用上目前並無已知的禁忌症。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

警語/注意事項

腎功能不全

在患有重度腎功能不全病人中，其資料仍有限。

於此類病人之曝藥量可能增加，須密切監測其不良反應(另請參閱「劑量與使用方法」及「藥物動力學特性」)。

肝功能不全

在患有中度肝功能不全的病人中，其資料仍有限。darolutamide尚未在重度肝功能不全病人做過研究。

於此類病人之曝藥量可能增加，須密切監測其不良反應(另請參閱「劑量與使用方法」及「藥物動力學特性」)。

近期心血管疾病

臨床試驗排除在過去的6個月中具有臨床顯著心血管疾病的病人，包括中風、心肌梗塞、嚴重/不穩定型心絞痛、冠狀動脈/周圍動脈繞道手術和有症狀的充血性心衰竭。因此，尚未確定darolutamide在這些病人中的安全性。

如果開立NUBEQA處方，則應根據既定準則對患有臨床上顯著心血管疾病的病人進行治療。

與其他藥物併用

在使用darolutamide治療期間使用強效CYP3A4和P-gp誘導劑可能會降低darolutamide的血中濃度，除非沒有替代治療，否則不建議使用。應考慮選擇一種較不可能誘導CYP3A4或P-gp的替代併用藥物(另請參閱「與其他藥品的交互作用，以及其他形式的交互作用」)。

應監測病人的BCRP、OATP1B1和OATP1B3受質藥品的不良反應，因為併用darolutadmie可能會增加這些受質的血中濃度。

除非沒有替代治療，否則應避免併用rosuvastatin (另請參閱「與其他藥品的交互作用，以及其他形式的交互作用」)。

雄性素去除療法可能延長QT間期

對曾有QT間期延長危險因子病史的病人及正在併用可能延長QT間期藥物的病人，醫師給予雄性素去除療法併用NUBEQA前應評估其效益風險比，包括評估扭轉式心室頻脈 (Torsade de pointes)發生的可能性。

賦形劑

NUBEQA含有乳糖。患有半乳糖不耐受症、總乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良的罕見遺傳病的病人不應服用本品。

5.3 操作機械能力

對開車能力或機械操作的影響

目前並無佐證顯示NUBEQA會影響駕駛或操作機械的能力。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

NUBEQA不可用於女性。NUBEQA不可用於正在或是可能懷孕的女性。

6.2 哺乳

NUBEQA不可用於女性。NUBEQA不可用於正在或是可能哺乳的女性。

6.3 有生育能力的女性與男性

目前並無NUBEQA是否會影響人類生殖力的資料。

動物研究顯示darolutamide會影響雄性大鼠和犬隻的生殖系統，根據動物研究，NUBEQA可能會損害具有生育能力的男性病人之生育力(請參閱「臨床前安全性資料」)。

如果病人與可能會懷有孩子的女性進行性行為，則在治療期間以及最後一次NUBEQA治療後1週內須採取強而有效的避孕措施以防止懷孕。

如果病人與孕婦進行性行為，則在治療期間以及最後一次服用NUBEQA後1週內須要使用保險套。必須避免通過精液轉移給孕婦而使胎兒暴露於雄性素受體抑制劑，因為這可能會影響胎兒的發育。

7 交互作用

7.1 與其他藥品的交互作用，以及其他形式的交互作用

7.1.1 其他藥品對darolutamide的影響

7.1.1.1 CYP3A4和P-gp誘導劑

Darolutamide是CYP3A4和P-glycoprotein (P-gp)的受質。

重複服用rifampicin (600 mg) (一種強效CYP3A4和P-gp誘導劑)，並在餐後服用單一劑量的darolutamide (600 mg)，導致darolutamide的平均曝藥量降低72% [AUC(0-72)]且C_{max}降低了52%。

除非沒有替代治療，否則不建議在使用NUBEQA治療期間使用強效CYP3A4誘導劑和P-gp誘導劑(例如carbamazepine、phenobarbital、聖約翰草)。應考慮選擇一種沒有具備或很弱誘導CYP3A4或P-gp可能性的替代併用藥物。

7.1.1.2 Docetaxel

授予darolutamide合併docetaxel治療不會對mCSPC病人的darolutamide藥物動力學造成臨床相關變化(請見「[臨床療效與安全性](#)」)。

7.1.1.3 CYP3A4、P-gp和BCRP抑制劑

Darolutamide是CYP3A4、P-gp和乳癌抗藥性蛋白(Breast Cancer Resistance Protein, BCRP)的受質。

服用一種強效的CYP3A4、P-gp和BCRP抑制劑itraconazole (200 mg，第1天每日兩次，接下來的7天每日一次)，並服用單一劑量的darolutamide (第5天餐後服用600 mg)，導致 darolutamide的平

均曝藥量增加1.7倍[AUC(0-72)]以及C_{max}增加1.4倍。

預期NUBEQA可併用CYP3A4、P-gp或BCRP抑制劑，而不會發生具臨床意義的藥物與藥物相互作用

7.1.2 darolutamide對其他藥品的影響

7.1.2.1 BCRP、OATP1B1和OATP1B3受質

Darolutamide是乳癌抗藥性蛋白(BCRP)和有機陰離子運輸蛋白1B1及1B3的抑制劑。

在與食物併服單一劑量的rosuvastatin (5 mg)之前，服用darolutamide (600 mg，每日兩次，持續5天)，會導致rosuvastatin的平均曝藥量(AUC)和C_{max}增加約5倍。

這顯示與NUBEQA併用可能增加其他同時使用之BCRP、OATP1B1和OATP1B3受質(例如methotrexate、sulfasalazine、fluvastatin、atorvastatin)的血漿濃度。因此，當與NUBEQA併用時，建議監測受質藥品的不良反應，且應遵循受質藥品仿單的相關建議。

7.1.2.2 Docetaxel

投予darolutamide合併docetaxel治療不會對mCSPC病人的docetaxel藥物動力學造成臨床相關變化(請見「臨床療效與安全性」章節)。

7.1.2.3 P-gp受質

Darolutamide併用敏感性P-gp受質dabigatran etexilate，並未顯示出dabigatran曝藥量(AUC和C_{max})有任何增加。

這顯示NUBEQA可併用P-gp受質，而不會發生具臨床意義的藥物與藥物相互作用。

7.1.2.4 CYP受質

Darolutamide是CYP3A4的弱誘導劑。在與食物併服單一劑量的敏感性CYP3A4受質midazolam (1 mg)之前，服用darolutamide (600 mg，每日兩次，持續9天)，midazolam的平均曝藥量(AUC)和C_{max}分別減少29%和32%。

在具臨床意義的濃度之下，Darolutamide於體外試驗並未抑制所選CYP受質的代謝。

這顯示NUBEQA可併用CYP受質(例如warfarin、L-thyroxine、omeprazole)，而不會發生具臨床意義的藥物與藥物相互作用。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

8.1.1 不良影響

8.1.1.1 安全性概況摘要

8.1.1.1.1 nmCRPC (ARAMIS)

NUBEQA用於nmCRPC的安全性特性乃根據ARAMIS試驗中1508名病人的資料，其中的954名病人接受至少一劑NUBEQA。

在接受NUBEQA的nmCRPC病人中最常見的藥物不良反應(≥ 10%)為疲勞。

8.1.1.1.2 mCSPC (ARASENS)

mCSPC中NUBEQA的安全性特性乃根據ARASENS試驗中1302名病人的資料，其中的652名病人接受至少一劑NUBEQA。

接受NUBEQA合併docetaxel治療之mCSPC病人的最常見藥物不良反應(≥ 10%)為皮疹、便秘、食慾不振、出血、體重增加與高血壓。

8.1.1.2 不良反應之摘要報告表

於接受NUBEQA治療的nmCRPC病人所觀察到的藥物不良反應及實驗室檢測值異常如表1和表3所示。於接受NUBEQA合併docetaxel治療之mCSPC病人觀察到的藥物不良反應與實驗室檢測值異常列於表2與表4。

這些不良反應依系統器官分類(國際醫學用語詞典[MedDRA])區分，以最適當的MedDRA用詞描述某些反應、其同義詞以及相關情況。

8.1.1.2.1 nmCRPC (ARAMIS)

表1：在ARAMIS試驗中接受NUBEQA治療的病人所通報的不良藥物反應發生率 (≥1%)

系統器官分類(Preferred Term)	NUBEQA (n=954)		Placebo (n=554)	
	Grade		Grade	
	All %	3-4 %	All %	3-4 %
全身性異常與用藥部位症狀				
疲倦	15.8	0.6	11.4	1.1
肌肉骨骼與結締組織異常				
四肢疼痛	5.8	0	3.2	0.2
皮膚與皮下組織異常				
紅疹	2.9	0.1	0.9	0

8.1.1.2.2 mCSPC (ARASENS)

表2: ARASENS 中的不良反應 (≥10% · 與安慰劑和docetaxel相比增加≥2%)

不良反應	NUBEQA 併用docetaxel (n=652)		安慰劑併用docetaxel (n=650)	
	所有等級 %	第 3或 4級 %	所有等級 %	第 3或 4級 %
便秘	23	0.3	20	0.3
食慾不振	19	0.2	13	0.6
皮疹 ¹	19	1.8	15	0.2
出血 ²	18	1.4	13	1.4
重量增加	18	2.1	16	1.2
高血壓 ³	14	7	9	3.7

¹ 皮疹包括皮疹、皮疹斑丘疹、掌蹠紅斑感覺綜合徵、濕疹、皮炎、皮膚剝脫、痤瘡樣皮炎、藥疹、皮疹瘙癢性、紅斑皮疹、多形性紅斑、黃斑皮疹、全身性剝脫性皮炎、陰莖皮疹、汗濕性濕疹、丘疹性皮炎、大疱性皮炎、瀰泡性皮疹、膿疱性皮疹、水疱性皮疹、中毒性皮疹

² 出血包括血尿、鼻衄、肛門出血、痔瘡出血、直腸出血、上消化道出血、出血、咯血、泌尿道出血、出血性中風、蛛網膜下腔出血、下消化道出血、膀胱炎出血、消化道出血、皮下出血、腹腔內出血、甲床出血、硬膜下出血

³高血壓包括高血壓、血壓升高、高血壓急症和高血壓危象

8.1.1.3 實驗室異常

8.1.1.3.1 轉氨酶升高

NUBEQA 臨床試驗中有通報丙氨酸轉氨酶 (ALT) 和天門冬氨酸轉氨酶 (AST) 升高至大於等於5倍和大於等於20倍正常值上限 (ULN) 的異質性肝反應(idiosyncratic hepatic reactions)案例。這些案例使用NUBEQA後發生此異常反應的時間為1 個月至 10.5 個月。在 NUBEQA 停藥後，ALT 和 AST 升高是可逆的。如果出現疑似為NUBEQA相關的異質性藥物性肝損傷(idiosyncratic drug-induced liver injury)之肝轉氨酶升高，請永久停用 NUBEQA。

8.1.1.3.2 nmCRPC (ARAMIS)

表3：與 NUBEQA 治療相關的實驗室檢查異常，在 ARAMIS 研究中，與接受安慰劑治療的病人相比，接受 NUBEQA 治療的病人報告頻率更高

實驗室參數 (在受到調查的樣本中的%)	NUBEQA (N=954) ^a		安慰劑 (N=554) ^a	
	所有等級 %	第 3 或 4 級 %	所有等級 %	第 3 或 4 級 %
血液和淋巴系統障礙				
中性球計數減少	19.6%	3.5%	9.4%	0.5%
肝膽疾病				
膽紅素升高	16.4%	0.1%	6.9%	0
AST增加	22.5%	0.5%	13.6%	0.2%

^a針對特定實驗室測試參數測試的病人數量可能不同。據以計算每個實驗室檢查異常的發生率。

^b 不良事件通用術語標準 (CTCAE) 4.03 版。僅實驗室測試值 (無臨床評估) 用於分級。4 級實驗室測試值僅限於中性球計數減少

8.1.1.3.3 mCSPC (ARASENS)

表 4: ARASENS中的實驗室異常 (≥30%)

實驗室異常	NUBEQA併用 docetaxel ¹ (N=652)		Placebo 併用docetaxel ¹ (N=650)	
	所有等級 %	第 3 或 4 級 %	所有等級 %	第 3 或 4 級 %
貧血	72	6	71	7
高血糖	57	7	53	10
淋巴球計數減少	52	12	49	13
中性球計數減少	49	33	44	31
AST 增加 ²	40	3.6	35	2.3

ALT 增加 ²	37	3.7	31	2.9
低鈣血症	31	2.8	28	1.9

¹根據具有基線值和至少一個治療後值的病人數量，用於計算比率的分母從 470 到 648 不等。

²在接受 NUBEQA 和 docetaxel 治療的病人中，5.3% 的病人發生 ALT 或 AST 升高至 ≥ 5 x 正常上限 (ULN)。在接受 NUBEQA 和 docetaxel 治療的病人中，有 0.3% 的病人發生 ALT 或 AST 升高至 ≥ 20 x ULN。任何級別的 ALT 或 AST 升高的中位時間為 2.8 個月 (範圍：0.03 至 46.9) 接受 NUBEQA 併用 docetaxel 治療的病人中，小於 30% 的病人有臨床相關實驗室檢查異常，包括血膽紅素增加 (所有級別為 20%，3-4 級為 0.5%，而安慰劑併用 docetaxel 的病人所有級別為 10%，3-4 級為 0.3%)

-

9 過量

9.1 藥物過量

臨床上所研究的 NUBEQA 最高劑量為每日兩次 900 mg，相當於每日總劑量為 1800 mg，未在此劑量下觀察到劑量限制性毒性。

考慮到可飽和吸收 (請參閱「藥物動力學特性」-「線性/非線性」) 且沒有急性毒性的佐證，預期服用高於建議劑量的 darolutamide 並不會導致毒性。

如果服用劑量高於建議劑量，可以按照排定時程繼續進行下一劑的 NUBEQA 治療。

並無針對 NUBEQA 的特效解毒劑，而且尚未確定過量服用的症狀

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Darolutamide 是一種非固醇類的抗雄性素受體阻斷劑，具有帶彈性極性取代基之 pyrazole 結構，以高親和性直接與受體配體的結合位置結合以保持強勁阻斷雄性素受體 (AR) 抑制劑的作用。Darolutamide 以競爭方式抑制雄性素結合、雄性素受體的核易位以及 AR 媒介調節的轉錄。Darolutamide 於體內具有強勁的抗腫瘤效果 (減少腫瘤細胞的增生)，藉以在前列腺癌的異種移植模型中降低腫瘤體積。

10.2 藥效藥理特性

10.2.1 藥效學特性

藥物治療類別：抗雄性素 Anti-androgens

解剖治療化學分類碼 (ATC 代碼)：L02BB06

10.2.2 藥效學效果

相較於接受安慰劑的病人，ARAMIS 試驗中接受 darolutamide 的病人顯示顯著較高的確認 PSA 反應率 (定義為相對於基期降低 $\geq 50\%$)，84.0% 相較於 7.9% (差異 = 76.1%， $p < 0.000001$)，darolutamide 組之中位數 PSA 基期降低比率 (median reduction from the baseline) 為 91.9%。

ARASENS 試驗中接受 darolutamide + docetaxel 治療的病人於隨機分配後 12 個月的 PSA 反應率顯著較高 (定義為自基期下降 $\geq 50\%$)，相較於接受安慰劑 + docetaxel 病人，89.6% 相較於 80.4% ($p < 0.0001$)。Darolutamide + docetaxel 的自基期以來任何時間點的 PSA 可達到 99.7% 的最大

降幅中位數。

在第III期試驗(ARAMIS)的500名病人子族群中，相較於安慰劑，在每日兩次口服600 mg darolutamide後，並未觀察到平均QTcF間期延長(即大於10 ms)。

mg

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、誘變性和生育能力的損害

尚未執行長期動物試驗評估darolutamide的致癌可能性。在人類末梢血淋巴細胞的體外染色體畸變分析中，darolutamide具有誘裂性(clastogenic)。Darolutamide在微生物誘變(Ames)測定中並未誘發突變，且在大鼠肝臟和十二指腸的體內綜合骨髓微核試驗和Comet試驗中亦不具有遺傳毒性。

尚未以darolutamide執行動物生育力研究。在雄性大鼠(長達26週)和犬隻(長達39週)的重覆劑量毒性研究中，於大鼠劑量達100 mg / kg / day以上(依據AUC約0.6倍人體曝露量)及於犬隻劑量50 mg / kg / day以上(約1倍人體曝露量)時，觀察到睪丸的精管擴張、精液減少及精囊、睪丸、前列腺和附睪的萎縮。

11 藥物動力學特性

11.1 簡介

Darolutamide由兩種非鏡像異構物[(S,R)-darolutamide和(S,S)-darolutamide]組成，其經由稱為keto-darolutamide的主要游離代謝物相互轉換而成。在體外，所有三種物質都顯示出相似的藥理活性。Darolutamide在大範圍pH內難溶於水性溶劑，通常較易溶於有機溶劑。

11.2 吸收

口服600 mg (2錠300 mg)後，通常在服藥後約4小時達到最高血漿濃度4.79 mg/L (變異係數：30.9%)。根據穩定狀態的AUC(0-12)資料，兩種非鏡像異構物的比例((S,R)-darolutamide比(S,S)-darolutamide)從錠劑中的1：1變為血漿中約1：9的比例。在與食物併服給藥後，在每日兩次重複給藥2-5天後達到穩定狀態。

在空腹禁食狀態下口服含有300 mg darolutamide的NUBEQA錠劑後，相較於靜脈注射的絕對生體可用率約為30%。當與食物併服時，darolutamide的生體可用率增加2.0至2.5倍，觀察到主要代謝物keto-darolutamide的曝藥量有類似增加的情況。

11.3 分佈

靜脈注射後darolutamide的擬分佈體積為119 L，顯示darolutamide廣泛分佈於全身的細胞內和細胞外液體空間。

Darolutamide與人類血漿蛋白中度(92%)結合，兩種非鏡像異構物之間並沒有任何差異。

darolutamide的主要代謝產物(keto-darolutamide)與血漿蛋白高度(99.8%)結合。

尚未對darolutamide通過血腦障壁進行臨床研究。然而，以AUC(0-24)來看，darolutamide的腦曝藥量非常低，大鼠單劑給藥後的血漿暴露量為4.5%，小鼠重複給藥後為1.9-3.9%。這顯示darolutamide在大鼠和小鼠中對於完整的血腦障壁的穿透率低，因而darolutamide穿過人體完整血腦障壁的可能性低於具臨床意義的程度。

11.4 代謝/生物轉化

非鏡像異構物(S,R)-darolutamide和(S,S)-darolutamide能經由代謝物keto-darolutamide相互轉換，優先轉換為(S,S)-darolutamide。



單次口服300 mg ^{14}C -darolutamide口服後，keto-darolutamide為唯一的主要代謝物，相較於darolutamide，其血漿總曝藥量高約2倍。Darolutamide和keto-darolutamide合併佔血漿 ^{14}C 放射性的87.4%，顯示所有其他代謝物的重要性不高。

Darolutamide主要透過CYP3A4媒介的氧化代謝以及優先由UGT1A9和UGT1A1媒介的直接葡糖醛酸化代謝。此外，顯示AKR1C異型體主要催化keto-darolutamide還原為此藥的非鏡像異構物。

11.5 清除/排除

Darolutamide和keto-darolutamide在病人血漿中的有效半衰期約為20小時。在包含darolutamide的兩種鏡像異構物中，相較於(S,S)-darolutamide的有效半衰期為22小時，(S,R)-darolutamide的有效半衰期較短，為9小時。

靜脈注射後，darolutamide的清除率為 116 mL/min (CV : 39.7%)。共有63.4%的藥物相關物質在尿液中排出(約7%為原型藥形式)，32.4%在糞便中排泄，在服藥後7天內回收超過95%的劑量。

11.6 線性/非線性

在100至700 mg的劑量範圍內(單劑和穩定狀態後)，兩種非鏡像異構物和主要代謝物keto-darolutamide的曝藥量幾乎以與劑量相關方式呈線性增加。根據飽和吸收，在每日兩次900 mg時並未觀察到darolutamide的曝藥量有進一步增加。

11.7 給特殊族群的額外資訊

11.7.1 肝功能不全病人

在臨床藥物動力學研究中，相較於健康志願者，中度(Child-Pugh B級)肝功能不全之未罹癌病人的darolutamide C_{\max} 和AUC分別高1.5和1.9倍。目前並無關於重度(Child-Pugh C級)肝功能不全病人的資料。

11.7.2 腎功能不全病人

在臨床藥物動力學研究中，相較於健康志願者，重度腎功能不全病人的darolutamide之AUC 與 C_{\max} 高出2.5和1.6倍(腎絲球過濾率估計值[eGFR] 15至29 mL/min/1.73 m²)。

族群藥物動力學分析顯示，相較於腎功能正常的病人，輕度、中度和重度腎功能不全病人(eGFR 15至 89 mL/min/1.73 m²)的darolutamide曝藥量(AUC)高出1.1倍、1.3倍和1.5倍。

尚未針對接受洗腎的末期腎病病人(eGFR < 15 mL/min/1.73 m²)研究darolutamide的藥物動力學。

11.7.3 兒童病人

尚未針對18歲以下的孩童及青少年進行NUBEQA之安全性及療效試驗。

11.7.4 老年病人

並未觀察到darolutamide的藥物動力學因年齡(48-95歲)出現具臨床意義的差異。

11.7.5 種族差異

並未觀察到darolutamide的藥物動力學有根據種族(白人、亞洲人、黑人或非裔美國人)出現具臨床意義的差異。

12 臨床試驗資料

12.1 臨床療效與安全性

兩項針對 nmCRPC (ARAMIS) 和 mCSPC (ARASENS)病人的隨機、安慰劑對照、多中心 的III 期研究中確立了療效和安全性。所有病人同時接受促黃體激素釋放激素 (LHRH) 類似物或進行雙側睪丸切除術。

12.1.1 非轉移性去勢抗性攝護腺癌(nmCRPC)

在隨機分配、雙盲、安慰劑對照、多中心的第III期試驗(ARAMIS)中，針對攝護腺特異性抗原倍增時間(PSADT) ≤ 10個月的非轉移性去勢抗性攝護腺癌病人，進行NUBEQA的療效和安全性評估。總共有1509名病人以2：1的比例進行隨機分配，每日口服兩次600 mg的darolutamide (n = 955)或對應的安慰劑(n = 554)。

允許在主動脈分叉處短軸下存在小於2 cm骨盆腔淋巴結的病人參加試驗。通過獨立的中央放射影像檢查評估是否出現轉移，在這些分析中包括89名以回顧性方式被確認在基期時為轉移的病人。隨機分配分層是根據PSADT (≤ 6個月或> 6個月)與納入試驗時是否使用破骨細胞標靶治療(是或否)。

下列病人的人口統計學和疾病特徵在各治療組之間為均衡。年齡中位數為74歲(介於48-95歲)，9%的病人為85歲以上。種族分佈為白人79%、亞洲人13%、黑人3%。大多數病人在診斷時的Gleason分數為7分以上(73%)。PSADT中位數為4.5個月。9%的病人曾接受過睪丸切除術，25%的病人接受過攝護腺切除術，50%的病人至少接受過一次放射線治療。76%的病人接受過一次以上的抗荷爾蒙治療。在納入試驗時，大多數病人的Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)分數為0 (69%)。有癲癇發作病史的病人可進入試驗，且12位病人(0.21%)納入darolutamide組。

NUBEQA的治療持續直到根據由盲性中央常規影像檢查(CT、MRI、Tc99m骨掃描)評估為放射學影像疾病惡化、不可接受的毒性或退出為止。

主要療效指標為無轉移存活期(MFS)，次要指標為整體存活期(OS)、疼痛惡化時間、開始攝護腺癌首次細胞毒性化療的時間，以及首次出現症狀性骨骼事件的時間(定義為發生以下任何一種情況：以外照射放射療法緩和骨骼症狀、新的症狀性病理性骨折、脊髓壓迫或腫瘤相關骨科手術介入治療)。

相較於安慰劑，NUBEQA治療造成MFS出現具統計學意義的改善，其中p值< 0.000001，危險比(HR)為0.413(請參閱表5和圖1)。

無論在PSADT病人子族群、或是先前使用的骨頭標靶藥物抑或是局部區域疾病的病人子族群中MFS結果均一致。其他的病人子群也具有一致的結果，包括基期的PSA、Gleason分級診斷、年齡、地域性、基期ECOG PS、人種以及先前是否曾接受過荷爾蒙治療。

於MFS主要療效分析後，接受安慰劑的病人在試驗解盲後將接受開放標籤(open-label) NUBEQA藥品的治療(交叉設計選擇)。在隨機分配給予安慰劑的554名病人中，有170名(31%)交叉接受了NUBEQA治療，整體存活期分析未針對交叉的干擾影響進行調整。

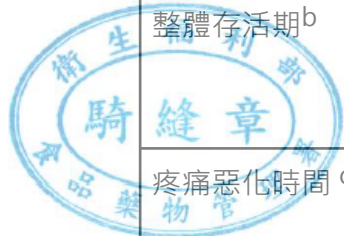
相較於安慰劑，NUBEQA治療在最終分析時造成整體存活期具統計顯著性改善(HR=0.685, p=0.003048，任何一組均未達到中位數，請參閱表5和圖2)。

相較於安慰劑，NUBEQA治療也造成統計顯著性延遲了疼痛惡化時間(HR=0.647, p=0.000008)、第一次細胞毒性化療開始時間(HR=0.579, p=0.000044)及首次症狀性骨骼事件開始時間(HR=0.484, p=0.005294)(請參閱表5)。

所有分析均以全樣本分析進行。

表5：ARAMIS試驗得到的療效結果

療效參數	事件數(%)		中位數(95% CI)		危險比 ^b (95%信賴區間[C I]) p值 (雙尾)
	NUBEQA (N = 955)	安慰劑 ^a (N = 554)	NUBEQA (N = 955)	安慰劑 ^a (N = 554)	
無轉移存活期 ^c	221 (23.1%)	216 (39.0%)	40.4個月 (34.3, NR)	18.4個月 (15.5, 22.3)	0.413 (0.341, 0.500) <0.000001



整體存活期 ^b	148 (15.5%)	106 (19.1%)	NR (56.1, NR)	NR (46.9, NR)	0.685 (0.533, 0.881) 0.003048
疼痛惡化時間 ^{c d}	251 (26.3%)	178 (32.1%)	40.3個月 (33.2, 41.2)	25.4個月 (19.1, 29.6)	0.647 (0.533, 0.785) 0.000008
第一次細胞毒性化療開始時間	127(13.3%)	98 (17.7%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0.579 (0.444, 0.755) 0.000044
首次症狀性骨骼事件開始時間	29 (3.0%)	28 (5.1%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0.484 (0.287, 0.815) 0.005294

a 包含170位病人交叉使用open-label darolutamide

b 危險比 < 1，以NUBEQA較佳

c 關於無轉移存活期與疼痛惡化時間，其主要療效分析結果可視為最終分析

d 以簡易疼痛量表(Brief Pain Inventory-Short Form)問卷評估病人自評結果

NR 未達分析標準

NUBEQA治療延長無惡化存活期(PFS，中位數36.8對比14.8個月，HR = 0.380，p < 0.000001)和PSA惡化時間(中位數29.5對比7.2個月，HR = 0.164，p < 0.000001)，在所有存活測量值(無轉移存活期、整體存活期和無惡化存活期)中觀察到效果的一致性。

圖1：無轉移存活期的Kaplan-Meier曲線 (ARAMIS)

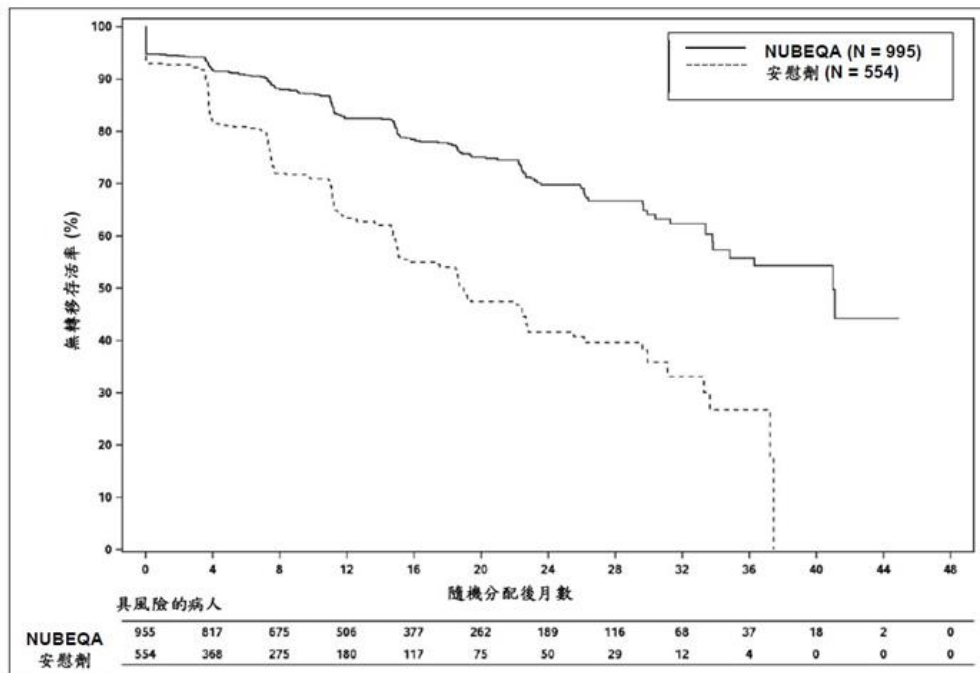
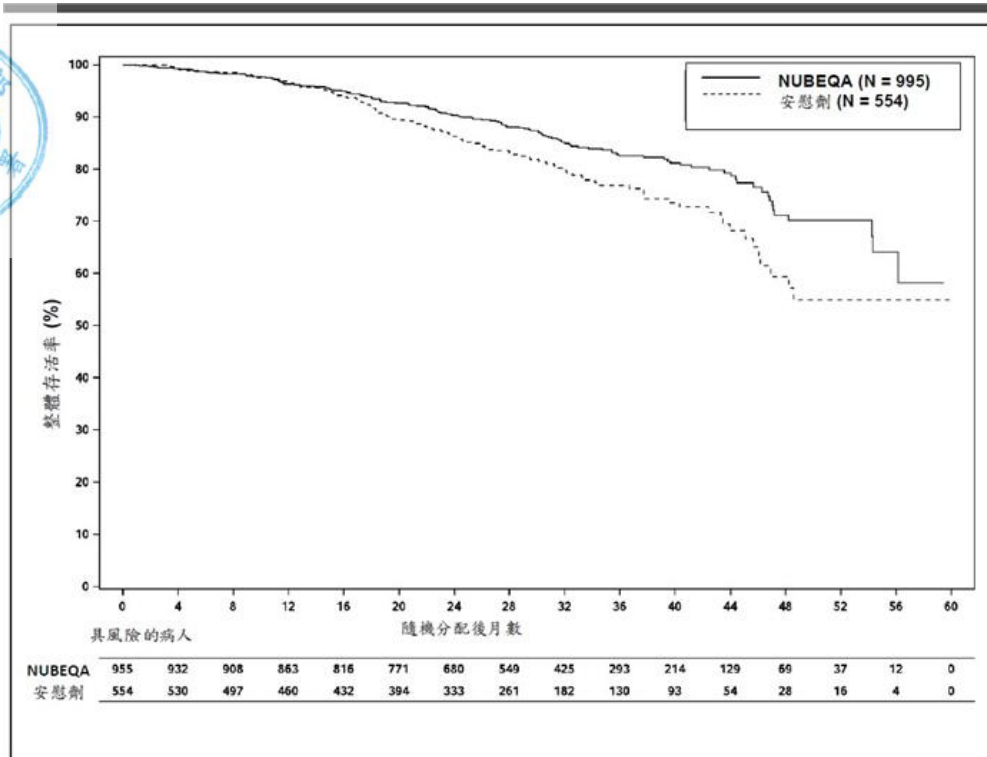


圖2：整體存活期的Kaplan-Meier曲線(ARAMIS)



12.1.2 轉移性去勢敏感性攝護腺癌(mCSPC)

於一項多中心、雙盲、安慰劑對照、第III期試驗(ARASENS)的mCSPC病人評估NUBEQA合併 docetaxel的療效及安全性。總共有1306名病人進行隨機分配(1:1)，接受每日口服兩次600 mg的 darolutamide (n = 651)或匹配的安慰劑(n = 654)，同時併用75 mg/m² docetaxel共6個週期。持續接受NUBEQA或安慰劑治療直到出現症狀性疾病惡化、抗腫瘤療法改變、發生無法接受的毒性、死亡或退出試驗為止。

通過獨立的中央放射影像檢查評估出現轉移。試驗排除僅出現局部淋巴結侵犯(M0)的病人。隨機分配以進入試驗時的疾病程度(僅非局部淋巴結轉移(M1a)、骨頭轉移伴隨或未伴隨淋巴結轉移(M1b)或內臟轉移伴隨或未伴隨淋巴結轉移或伴隨或未伴隨骨頭轉移(M1c))與鹼性磷酸酶濃度(<或≥正常上限值)進行分層。

下列病人的人口統計學和疾病特徵在各治療組之間平均分布。年齡中位數為67歲(介於41-89)，0.5%的病人為85歲以上。種族分佈為白人52%，亞洲人36%，黑人4%。大多數病人在診斷時的Gleason分數為8分以上(78%)。百分之七十一(71%)病人的ECOGPS分數為0，29%病人的ECOGPS分數為1。86.1%病人為新出現疾病，12.9%為復發疾病。進入試驗時，3%病人為M1a、79.5%為M1b以及17.5%為M1c；44.5%病人的鹼性磷酸酶 < ULN，55.5%病人 ≥ ULN；NUBEQA相較於安慰劑的基期PSA濃度中位數分別為30.3 μg/L與24.2 μg/L。有癲癇發作病史的病人可進入試驗，且4位病人(0.6%)納入NUBEQA+docetaxel組。

主要療效指標為整體存活期(OS)。次要指標為至發生抗去勢型攝護腺癌時間、至發生疼痛惡化時間、無症狀性骨骼事件存活期(SSE-FS)、首次症狀性骨骼事件(SSE)開始時間、至開始接受後續抗腫瘤療法時間、至發生疾病相關生理症狀惡化時間，以及至開始使用鴉片類藥物連續≥7天時間。

百分之八十七點六(87.6%)與85.5%的病人接受完整6個週期的docetaxel，而darolutamide + docetaxel組與安慰劑 + docetaxel組分別有1.5%及2.0%的病人未接受docetaxel。

於NUBEQA + docetaxel 組觀察到OS出現具統計顯著性與臨床意義的改善且死亡風險下降32.5% (HR = 0.675, p < 0.0001)，相較於安慰劑 + docetaxel組(請見表6及圖3)。所有病人子組的OS結果一致，包括分層的群組(疾病程度與鹼性磷酸酶濃度)。

以下次要療效指標具統計顯著性有利於NUBEQA：延長至發生抗去勢型攝護腺癌時間(HR = 0.357, $p < 0.0001$)與首次症狀性骨骼事件開始時間(HR = 0.712, $p = 0.0081$)、延緩至開始接受後續抗腫瘤療法時間(HR = 0.388, $p < 0.0001$)、以及無症狀性骨骼事件存活時間顯著較長(HR = 0.609, $p < 0.0001$)，請見表6、圖4)。

利用病人通報結果(PRO)簡要疼痛量表 – 簡表(BPI-SF)評估疼痛惡化，定義為自基期以來至少惡化2分，且開始使用短效或長效鴉片類藥物連續 ≥ 7 天。相較於安慰劑 + docetaxel組病人，於NUBEQA + docetaxel組內接受治療的病人觀察到至發生疼痛惡化時間具統計顯著性延緩(HR = 0.792, $p = 0.0058$)。

表6：ARASENS試驗得到的療效結果

療效參數	發生事件病人數(%)		中位數月數(95% CI)		風險比 ^b (95%信賴區間[CI]) p-值(單尾) ^{bc}
	NUBEQ A+ docetaxel (N=651)	安慰劑 + docetaxel (N = 654)	NUBEQ A+ docetaxel (N=651)	安慰劑 + docetaxel (N = 654) ^a	
整體存活期	229 (35.2%)	304 (46.5%)	NR (NR, NR)	48.9 (44.4, NR)	0.675 (0.568, 0.801) <0.0001
至發生CRPC時間	225 (34.6%)	391 (59.8%)	NR (NR, NR)	19.1 (16.5, 21.8)	0.357 (0.302, 0.421) <0.0001
至疼痛惡化時間 ^d	222 (34.1%)	248 (37.9%)	NR (30.5, NR)	27.5 (22.0, 36.1)	0.792 (0.660, 0.950) 0.0058
無症狀性骨骼事件存活期(SSE-F S)	257 (39.5%)	329 (50.3%)	51.2 (47.2, NR)	39.7 (36.0, 42.3)	0.609 (0.516, 0.718) <0.0001
首次症狀性骨骼事件開始時間(SE)	95 (14.6%)	108 (16.5%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0.712 (0.539, 0.940) 0.0081
至開始接受後續抗腫瘤療法時間	219 (33.6%)	395 (60.4%)	NR (NR, NR)	25.3 (23.1, 28.8)	0.388 (0.328, 0.458) <0.0001

安慰劑組中的一名病人被排除在所有分析之外

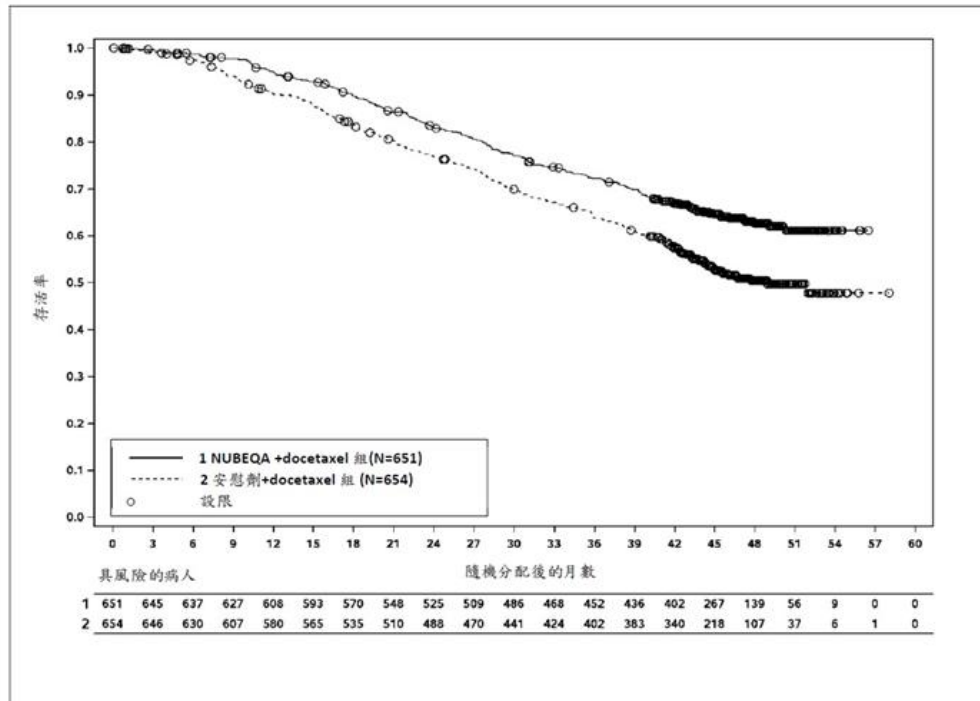
^b危險比 < 1 ，以NUBEQA較佳

^c根據分層對數等級檢定法

d 利用BPI-SF與開始使用短效或長效鴉片類藥物連續 ≥ 7 天進行評估
CRPC 抗去勢型攝護腺癌NR未達到

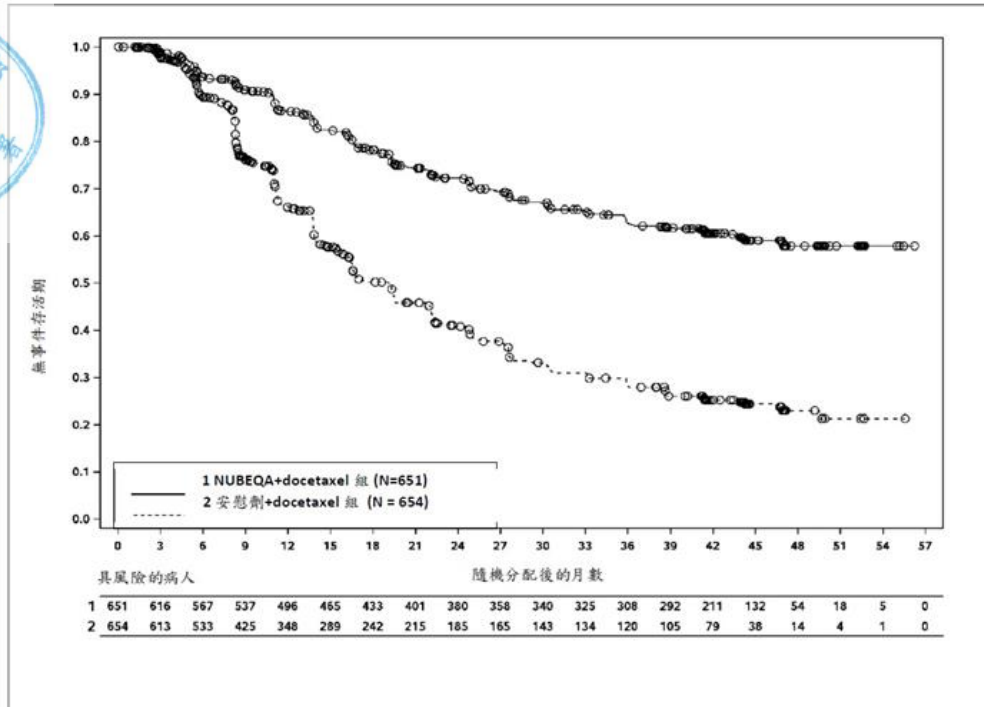
於NUBEQA + docetaxel組觀察到病人至發生PSA惡化時間較長，相較於安慰劑組 + docetaxel組(未達到中位數相較於22.4個月，HR = 0.255)。

圖3：整體存活期的Kaplan-Meier曲線；mCSPC族群(ARASENS)^a



^a NUBEQA + docetaxel組在 36 個月時的 OS 率為 72.3% (95% CI · 68.8 至 75.8)，而安慰劑 + docetaxel組為 63.8% (95% CI · 60.1 至 67.6)。NUBEQA + docetaxel組的 48 個月 OS 率為 62.7% (95% CI · 58.7 至 66.7)，而安慰劑 + docetaxel組為 50.4% (95% CI · 46.3 至 54.6)。

圖4：至發生CRPC時間的Kaplan-Meier曲線；mCSPC族群(ARASENS)



13 包裝及儲存

13.1 包裝

鋁箔盒裝

13.2 效期

請見外盒標示

13.3 儲存條件

30°C以下乾燥處儲存

15 其他

配伍禁忌

不適用。

使用/操作說明

無特殊規定

CCDS05 / TW04

製造廠

ORION CORPORATION

Orion Corporation

ORIONINTIE 1 02200 ESPOO FINLAND

Joensuunkatu 7, Salo 24100, Finland

藥商

台灣拜耳股份有限公司

台北市信義區信義路5段7號53樓 (電話:02-8101 1000)