

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NUBEQA 300 mg comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg de darolutamide.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 186 mg de lactose monohydraté (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé blanc à blanc cassé, de forme ovale, de 16 mm de long sur 8 mm de large, portant l'inscription « 300 » sur une face et « BAYER » sur l'autre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

NUBEQA est indiqué chez l'homme adulte dans le traitement du

- cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm) pour les patients ayant un risque élevé de développer une maladie métastatique (voir rubrique 5.1) ;
- cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm) en association avec le docétaxel et un traitement par suppression androgénique (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement du cancer de la prostate.

Posologie

La dose recommandée est de 600 mg de darolutamide (2 comprimés de 300 mg) deux fois par jour, soit une dose journalière totale de 1 200 mg (voir rubrique 5.2).

Le traitement par le darolutamide doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

La castration médicale par un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH) doit être maintenue pendant la durée du traitement chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale.

Cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm)

Les patients atteints de CPHSm doivent débiter le traitement par le darolutamide en association avec le docétaxel (voir rubrique 5.1). Le premier des 6 cycles de docétaxel doit être administré dans les 6 semaines qui suivent le début du traitement par le darolutamide. Les recommandations fournies dans le RCP du docétaxel doivent être suivies. Le traitement par le darolutamide doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, même si un cycle d'administration du docétaxel est reporté, interrompu ou arrêté.

Oubli de dose

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit la prendre dès que possible avant la dose programmée suivante. Le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

Modification posologique

Si le patient présente une toxicité de grade ≥ 3 ou un effet indésirable intolérable lié au darolutamide (voir rubriques 4.4 et 4.8), le traitement doit être suspendu ou la dose doit être réduite à 300 mg deux fois par jour jusqu'à l'amélioration des symptômes. Le traitement peut ensuite être repris à la dose de 600 mg deux fois par jour.

Il est déconseillé de réduire la dose à moins de 300 mg deux fois par jour, l'efficacité n'ayant pas été établie.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée.

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (DFGe compris entre 15 et 29 mL/min/1,73 m²) et n'étant pas sous hémodialyse, la dose d'instauration recommandée est de 300 mg deux fois par jour (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère.

Les données disponibles concernant la pharmacocinétique du darolutamide sont limitées chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée.

Le darolutamide n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère.

Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée et sévère (Child-Pugh B et C), la dose d'instauration recommandée est de 300 mg deux fois par jour (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée du darolutamide dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

NUBEQA doit être administré par voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers au cours d'un repas (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Femmes enceintes ou susceptibles de débiter une grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance rénale

Les données disponibles chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère sont limitées. En raison d'une possible augmentation de l'exposition, l'apparition d'effets indésirables doit être étroitement surveillée chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Les données disponibles sont limitées chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée, et le darolutamide n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. En raison d'une possible augmentation de l'exposition, l'apparition d'effets indésirables doit être étroitement surveillée chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Antécédents récents de maladies cardiovasculaires

Les patients ayant eu une pathologie cardiovasculaire cliniquement significative au cours des 6 derniers mois, notamment un accident vasculaire cérébral, un infarctus du myocarde, un angor sévère/instable, un pontage artériel périphérique/coronarien et une insuffisance cardiaque congestive symptomatique, ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, la sécurité du darolutamide chez ces patients n'a pas été établie.

Si NUBEQA est prescrit, les patients ayant présentés une maladie cardiovasculaire cliniquement significative doivent être traités pour ces affections conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur.

Hépatotoxicité

En cas d'anomalies des tests de la fonction hépatique évocatrices d'une atteinte hépatique médicamenteuse idiosyncrasique, le traitement par le darolutamide doit être définitivement arrêté (voir rubrique 4.8).

Utilisation concomitante d'autres médicaments

L'utilisation d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp pendant le traitement par darolutamide est susceptible de réduire la concentration plasmatique du darolutamide et n'est donc pas recommandée, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique. Le recours à un autre médicament concomitant ayant un effet inducteur plus faible sur le CYP3A4 ou la P-gp doit être envisagé (voir rubrique 4.5).

L'apparition d'effets indésirables associés aux substrats de la BCRP, de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3 doit être surveillée chez les patients, car l'administration concomitante de darolutamide est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de ces substrats.

L'administration concomitante de rosuvastatine doit être évitée, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique (voir rubrique 4.5).

Un traitement par suppression androgénique peut allonger l'intervalle QT

Chez les patients présentant des antécédents ou des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), les médecins doivent évaluer le rapport bénéfice/risque en prenant en compte le risque de torsades de pointes avant l'instauration du traitement par NUBEQA.

Informations sur les excipients

NUBEQA contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur le darolutamide

Inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp.

Le darolutamide est un substrat du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp). L'utilisation d'inducteurs puissants et modérés du CYP3A4 et de la P-gp (p. ex., carbamazépine, phénobarbital, millepertuis, phénytoïne et rifampicine) pendant le traitement par le darolutamide n'est pas recommandée, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique. Le recours à un autre médicament concomitant ayant un effet inducteur faible ou nul sur le CYP3A4 ou la P-gp doit être envisagé. L'administration répétée de rifampicine (600 mg), un inducteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp, avec une dose unique de darolutamide (600 mg) prise pendant un repas a entraîné une diminution de 72 % de l'exposition moyenne (AUC_{0-72}) et une diminution de 52 % de la C_{max} du darolutamide.

Inhibiteurs du CYP3A4, de la P-gp et de la BCRP

Le darolutamide est un substrat du CYP3A4, de la P-gp et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP).

En cas d'administration d'un inhibiteur du CYP3A4, de la P-gp ou de la BCRP, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue. Le darolutamide peut être administré de façon concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A4, de la P-gp ou de la BCRP. L'utilisation concomitante du darolutamide avec une association d'un inhibiteur de la P-gp et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 augmente l'exposition au darolutamide, ce qui peut accroître le risque d'effets indésirables du darolutamide. Il est recommandé de surveiller plus fréquemment les patients pour détecter les effets indésirables du darolutamide et d'ajuster la dose de darolutamide si nécessaire. L'administration d'itraconazole (200 mg deux fois par jour le jour 1 puis une fois par jour les 7 jours suivants), un inhibiteur puissant du CYP3A4, de la P-gp et de la BCRP, avec une dose unique de darolutamide (600 mg le jour 5 pendant un repas) a entraîné une augmentation d'un facteur 1,7 de l'exposition moyenne (AUC_{0-72}) et une augmentation d'un facteur 1,4 de la C_{max} du darolutamide.

Inhibiteurs de l'UGT1A9

Le darolutamide est un substrat de l'UGT1A9.

En cas d'administration d'un inhibiteur de l'UGT1A9, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue. Le darolutamide peut être administré de façon concomitante avec des inhibiteurs de l'UGT1A9.

Une analyse pharmacocinétique de population a indiqué qu'une administration concomitante d'inhibiteurs d'UGT1A9 et de darolutamide a entraîné une augmentation d'un facteur 1,2 de l'exposition (AUC_{0-72}) du darolutamide.

Docétaxel

L'administration du darolutamide en association avec le docétaxel n'a entraîné aucune modification cliniquement significative de la pharmacocinétique du darolutamide chez les patients atteints de CPHSm (voir rubrique 5.1).

Effets du darolutamide sur d'autres médicaments

Substrats de la BCRP, de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3

Le darolutamide est un inhibiteur de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) et des transporteurs d'anions organiques (OATP) 1B1 et 1B3.

L'administration concomitante de rosuvastatine doit être évitée, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique. Le recours à un autre médicament concomitant ayant un effet inhibiteur plus faible sur la BCRP, l'OATP1B1 et l'OATP1B3 doit être envisagé.

L'administration de darolutamide (600 mg deux fois par jour pendant 5 jours) avant l'administration concomitante d'une dose unique de rosuvastatine (5 mg) au cours d'un repas a entraîné une augmentation d'un facteur 5 environ de l'exposition moyenne (AUC) et de la C_{max} de la rosuvastatine. L'administration concomitante de darolutamide avec des autres substrats de la BCRP doit être évitée dans la mesure du possible.

L'administration de darolutamide est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des autres substrats de la BCRP, de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3 (p. ex., méthotrexate, sulfasalazine, fluvastatine, atorvastatine, pitavastatine) en cas d'administration concomitante. Une surveillance du patient est donc recommandée afin de détecter tout effet indésirable des substrats de la BCRP, de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3. Par ailleurs, les recommandations indiquées dans l'information produit de ces substrats doivent être respectées en cas d'administration concomitante avec le darolutamide.

Substrats de la P-gp

Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue en cas d'administration d'un substrat de la P-gp. Le darolutamide peut être administré de façon concomitante avec des substrats de la P-gp (p. ex., digoxine, vérapamil ou nifédipine). Lors de l'administration concomitante de darolutamide et de dabigatran étexilate, un substrat sensible de la P-gp, aucune augmentation de l'exposition (AUC et C_{max}) au dabigatran n'a été mise en évidence.

Substrats du CYP3A4

Le darolutamide est un faible inducteur du CYP3A4.

Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue en cas d'administration d'un substrat du CYP. Le darolutamide peut être administré de façon concomitante avec des substrats du CYP (p. ex., warfarine, L-thyroxine, oméprazole).

L'administration de darolutamide (600 mg deux fois par jour pendant 9 jours) avant l'administration concomitante d'une dose unique de midazolam (1 mg), un substrat sensible du CYP3A4, au cours d'un repas a entraîné une diminution de l'exposition moyenne (AUC) et de la C_{max} du midazolam de 29 % et 32 %, respectivement.

Le darolutamide n'a pas inhibé le métabolisme d'une sélection de substrats du CYP *in vitro* à des concentrations cliniquement pertinentes.

Docétaxel

L'administration du darolutamide en association avec le docétaxel n'a entraîné aucune modification cliniquement significative de la pharmacocinétique du docétaxel chez les patients atteints de CPHSm (voir rubrique 5.1).

Médicaments allongeant l'intervalle QT

Le traitement par suppression androgénique étant susceptible d'allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou des médicaments capables d'induire des torsades de pointes tels que les antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, disopyramide) ou de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine et les antipsychotiques (p. ex., halopéridol), doit être évaluée avec précaution.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Ce médicament n'est pas indiqué chez la femme en âge de procréer. Il ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou susceptibles de l'être, ni chez les femmes qui allaitent (voir rubriques 4.1 et 4.3).

Femmes en âge de procréer / contraception chez les hommes et les femmes

La présence de darolutamide ou de ses métabolites dans le sperme n'est pas connue. Si le patient a une activité sexuelle avec une femme en âge de procréer, une méthode de contraception hautement efficace (taux d'échec < 1 % par an) doit être utilisée pendant et jusqu'à une semaine après la fin du traitement par NUBEQA afin d'éviter toute grossesse.

Grossesse

De par son mécanisme d'action, le darolutamide est susceptible d'avoir des effets nocifs sur le fœtus. Aucune étude non clinique de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été réalisée (voir rubrique 5.3).

La présence de darolutamide ou de ses métabolites dans le sperme n'est pas connue. Les hommes ayant des rapports sexuels avec des femmes enceintes doivent utiliser des préservatifs pendant le traitement par NUBEQA et jusqu'à 1 semaine après l'arrêt du traitement. Toute exposition fœtale à un inhibiteur des récepteurs aux androgènes par transfert de sperme à la femme enceinte doit être évitée, car cela pourrait altérer le développement du fœtus.

Allaitement

L'excrétion du darolutamide ou de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue. Aucune étude chez l'animal n'a été réalisée pour évaluer l'excrétion du darolutamide ou de ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3). Les risques pour l'enfant allaité ne peuvent être exclus.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant les effets du darolutamide sur la fertilité humaine. Sur la base d'études effectuées chez l'animal, NUBEQA peut altérer la fertilité masculine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

NUBEQA n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients atteints de

- CPRCnm ayant reçu le darolutamide sont la fatigue/les états asthéniques (15,8 %) ;
- CPHSm ayant reçu le darolutamide en association avec le docétaxel sont les éruptions cutanées (16,6 %) et l'hypertension (13,8 %).

Pour plus d'informations concernant la sécurité en cas d'administration du darolutamide en association, il convient de consulter le RCP de chacun des médicaments concernés.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez les patients atteints de CPRCnm ayant reçu le darolutamide sont présentés dans le tableau 1. Les effets indésirables rapportés chez les patients atteints de CPHSm ayant reçu le darolutamide en association avec le docétaxel sont présentés dans le tableau 2.

Les effets indésirables sont catégorisés par classe de système d'organes. Ils sont regroupés par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans le cadre de l'étude ARAMIS^a

Classe de système d'organes (MedDRA)	Très fréquent	Fréquent
Affections cardiaques		Cardiopathie ischémique ^b Insuffisance cardiaque ^c
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée ^d
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Douleurs dans les extrémités Douleur musculosquelettique Fractures
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue/états asthéniques ^e	
Investigations ^f	Diminution du nombre de neutrophiles Augmentation de la bilirubine sanguine Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	

^a La durée médiane d'exposition était de 14,8 mois (intervalle : 0,0 à 44,3 mois) chez les patients ayant reçu le darolutamide et de 11,0 mois (intervalle : 0,1 à 40,5 mois) chez les patients ayant reçu le placebo.

^b Inclut artériosclérose de l'artère coronaire, maladie de l'artère coronaire, occlusion artérielle coronaire, sténose artérielle coronaire, syndrome coronaire aigu, infarctus du myocarde aigu, angine de poitrine, angor instable, infarctus du myocarde, ischémie myocardique.

^c Inclut insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance cardiaque chronique, insuffisance cardiaque congestive, choc cardiogénique.

^d Inclut éruption cutanée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption pustuleuse, érythème, dermatite.

^e Inclut fatigue et asthénie, léthargie et malaise.

^f Critères communs de terminologie pour les effets indésirables (CTCAE), version 4.03. L'incidence est basée sur les valeurs rapportées en tant qu'anomalies biologiques.

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés chez les patients atteints de CPHSm ayant reçu le darolutamide en association avec le docétaxel dans le cadre de l'étude ARASENS^{a, b}

Classe de système d'organes (MedDRA)	Très fréquent	Fréquent
Affections vasculaires	Hypertension ^c	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée ^{d, e}	
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Fractures
Affections des organes de reproduction et du sein		Gynécomastie
Investigations ^f	Diminution du nombre de neutrophiles Augmentation de la bilirubine sanguine Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	

^a La durée médiane d'exposition était de 41,0 mois (intervalle : 0,1 à 56,5 mois) chez les patients ayant reçu le darolutamide+docétaxel et de 16,7 mois (intervalle : 0,3 à 55,8 mois) chez les patients ayant reçu le placebo+docétaxel.

^b L'incidence des effets indésirables pourrait ne pas être imputable au darolutamide seul ; les autres médicaments utilisés en association pourraient y avoir contribué.

^c Inclut hypertension, augmentation de la tension artérielle, urgence hypertensive.

^d Inclut éruption cutanée, éruption d'origine médicamenteuse, éruption érythémateuse, éruption folliculaire, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustuleuse, éruption vésiculeuse, érythème, dermatite.

^e L'incidence était à son niveau maximal au cours des 6 premiers mois du traitement.

^f Critères communs de terminologie pour les effets indésirables (CTCAE), version 4.03. L'incidence est basée sur les valeurs rapportées en tant qu'anomalies biologiques.

Description de certains effets indésirables

Tests de la fonction hépatique

Des cas d'atteintes hépatiques médicamenteuses idiosyncrasiques avec augmentations de grade 3 et 4 de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) à ≥ 5 et $\geq 20 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportés avec le traitement par le darolutamide dont des augmentations des transaminases avec augmentation simultanée de la bilirubine totale à $\geq 2 \times$ LSN.

Le délai d'apparition de ces effets était compris entre 1 mois et 12 mois après l'instauration du traitement par le darolutamide. Dans de nombreux cas, les élévations de l'ALAT et de l'ASAT ont été réversibles à l'arrêt du darolutamide. Pour des recommandations spécifiques, voir rubrique 4.4.

Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm)

Fatigue

Une fatigue/des états asthéniques ont été rapportés chez 15,8 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 11,4 % des patients ayant reçu le placebo. Des événements de grade 3 maximum ont été rapportés chez 0,6 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 1,1 % des patients ayant reçu le placebo. La majorité de ces patients (12,1 % des patients ayant reçu le darolutamide et 8,7 % des patients ayant reçu le placebo) a présenté une fatigue (asthénie, léthargie et malaise exclus).

Fractures

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

Cardiopathie ischémique et insuffisance cardiaque

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

Neutrophiles diminués

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

Bilirubine sanguine augmentée

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

ASAT augmentée

Une anomalie biologique de type élévation de l'ASAT a été rapportée chez 22,5 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 13,6 % des patients ayant reçu le placebo. Les épisodes étaient le plus souvent de grade 1 ou 2, n'étaient pas associés à des signes ou symptômes cliniquement significatifs, et étaient réversibles à l'arrêt du darolutamide. Des cas d'élévation de l'ASAT de grade 3 ont été rapportés chez 0,5 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 0,2 % des patients ayant reçu le placebo. Dans le groupe darolutamide, la durée moyenne avant le premier épisode d'élévation de l'ASAT était de 258 jours, et la durée moyenne du premier épisode était de 118 jours. Aucun patient n'a arrêté définitivement son traitement en raison d'une élévation de l'ASAT.

Cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm)

Hypertension

Dans l'étude ARASENS, une hypertension a été rapportée chez 13,8 % des patients ayant reçu le darolutamide+docétaxel et chez 9,4 % des patients ayant reçu le placebo+docétaxel.

Une hypertension de grade 3 a été rapportée chez 6,4 % des patients ayant reçu le darolutamide+docétaxel et chez 3,5 % des patients ayant reçu le placebo+docétaxel. Un patient a présenté une hypertension de grade 4 dans chaque groupe de traitement.

Un cas d'hypertension de grade 5 avec artériosclérose de grade 5 a été rapporté dans le groupe darolutamide+docétaxel. Le patient concerné avait des antécédents d'hypertension et de tabagisme de longue date et l'événement s'est produit plus de 3 ans après le début du traitement par le darolutamide. La survenue d'une hypertension a été rapportée plus fréquemment chez les patients qui ne présentaient pas d'antécédents médicaux d'hypertension dans les deux groupes de traitement.

Fractures

Des fractures sont survenues chez 7,5 % des patients ayant reçu le darolutamide+docétaxel et chez 5,1 % des patients ayant reçu le placebo+docétaxel.

Neutrophiles diminués

Une anomalie biologique de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapportée chez 50,6 % des patients ayant reçu le darolutamide+docétaxel et chez 45,5 % des patients ayant reçu le placebo+docétaxel. Une diminution du nombre de neutrophiles de grade 3 et 4 a été rapportée chez 34,4 % des patients ayant reçu le darolutamide+docétaxel et chez 31,4 % des patients ayant reçu le placebo+docétaxel. Dans les deux bras de traitement, l'incidence des neutrophiles diminués et les neutropénies était plus élevée au cours des premiers mois de traitement, ensuite l'incidence et la gravité des événements ont diminué.

Bilirubine sanguine augmentée

Une augmentation de la bilirubine a été rapportée en tant qu'anomalie biologique chez 19,6 % des patients ayant reçu le darolutamide+docétaxel et chez 10,0 % des patients ayant reçu le placebo+docétaxel. Les événements ont été majoritairement de grade 1 ou 2. Une augmentation de la bilirubine de grade 3 et de grade 4 a été rapportée chez 0,5 % des patients ayant reçu le darolutamide+docétaxel, et chez 0,3 % des patients ayant reçu le placebo+docétaxel.

ALAT et ASAT augmentées

Une élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) a été rapportée en tant qu'anomalie biologique chez 42,3 % des patients ayant reçu le darolutamide+docétaxel, et chez 38,0 % des patients ayant reçu le placebo+docétaxel. Une élévation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) a été rapportée en tant qu'anomalie biologiques chez 43,9 % des patients ayant reçu le darolutamide+docétaxel, et chez 39,3 % des patients ayant reçu le placebo+docétaxel. Les élévations de l'ALAT et de l'ASAT ont été majoritairement de grade 1.

Une élévation de l'ALAT de grade 3 et de grade 4 a été rapportée chez 3,7 % des patients traités par darolutamide+docétaxel, et chez 3,0 % des patients traités par placebo+docétaxel. Une élévation de l'ASAT de grade 3 et de grade 4 a été rapportée chez 3,6 % des patients ayant reçu le darolutamide+docétaxel, et chez 2,3 % et des patients ayant reçu le placebo+docétaxel.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

La plus forte dose de darolutamide étudiée cliniquement était une dose de 900 mg deux fois par jour, soit une dose journalière totale de 1 800 mg. Aucune toxicité limitant la dose n'a été observée à cette dose.

Au vu de l'absorption saturable (voir rubrique 5.2) et de l'absence de signe de toxicité aiguë, la prise d'une dose de darolutamide supérieure à la dose recommandée ne devrait pas entraîner de toxicité.

En cas d'ingestion d'une dose supérieure à la dose recommandée, le traitement par le darolutamide peut être poursuivi et la dose suivante peut être prise comme prévu.

Il n'existe aucun antidote spécifique au darolutamide et les symptômes du surdosage n'ont pas été établis.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : thérapeutique endocrine, antiandrogènes, code ATC : L02BB06

Mécanisme d'action

Le darolutamide est un inhibiteur des récepteurs aux androgènes (RA) doté d'une structure de pyrazole flexible à substituants polaires qui se lie directement et avec une forte affinité au domaine de liaison du ligand du récepteur.

Le darolutamide inhibe de façon compétitive la liaison des androgènes, la translocation nucléaire des RA et la transcription médiée par les RA. Un métabolite majeur, le céto-darolutamide a présenté une activité *in vitro* similaire au darolutamide. Le traitement par darolutamide réduit la prolifération des cellules prostatiques cancéreuses, ce qui lui confère une puissante activité antitumorale.

Effets pharmacodynamiques

Aucun allongement de l'intervalle QTcF moyen (c.-à-d. supérieur à 10 ms) n'a été observé après l'administration orale de 600 mg de darolutamide deux fois par jour, par rapport au placebo.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité ont été établies dans le cadre de deux études de phase III multicentriques, randomisées, contrôlées contre placebo chez des patients atteints de CPRCnm (étude ARAMIS) et de CPHSm (étude ARASENS). Tous les patients ont reçu un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH) de façon concomitante ou avaient subi une orchidectomie bilatérale.

Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm)

L'efficacité et la sécurité du darolutamide ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (étude ARAMIS), chez des patients présentant un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (absence de métastases déterminée au moyen d'examen d'imagerie conventionnelle [TDM, scintigraphie osseuse ou IRM]) avec un temps de doublement du taux de l'antigène prostatique spécifique (PSADT) ≤ 10 mois.

Les patients pouvaient être inclus dans l'étude s'ils avaient présenté 3 augmentations du taux d'antigène prostatique spécifique (PSA) après le nadir, mesurées à au moins 1 semaine d'intervalle pendant le traitement par suppression androgénique, un taux de PSA ≥ 2 ng/mL lors de la sélection et un taux de testostérone sérique après castration $< 1,7$ nmol/L.

Les patients ayant des antécédents médicaux de crises convulsives pouvaient participer à l'étude. Dans le groupe darolutamide, 12 patients (0,21 %) présentant des antécédents de crises convulsives ont été inclus.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée ou la survenue récente (au cours des 6 mois précédents) d'un accident vasculaire cérébral, d'un infarctus du myocarde, d'un angor sévère/instable, d'un pontage aorto-coronarien/pontage artériel périphérique, d'une insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA (New York Heart Association) III ou IV étaient exclus de l'étude.

Les patients précédemment traités par des inhibiteurs des RA de seconde génération, tels que l'enzalutamide, l'apalutamide et le darolutamide, ou par des inhibiteurs de l'enzyme CYP17 tel que l'acétate d'abiratéron, ainsi que les patients ayant reçu des corticoïdes systémiques à une dose supérieure à 10 mg/jour d'équivalent prednisone dans les 28 jours précédant la randomisation étaient exclus de l'étude.

Au total, 1 509 patients ont été randomisés selon un ratio de 2/1 en vue de recevoir 600 mg de darolutamide par voie orale deux fois par jour (n = 955) ou le placebo correspondant (n = 554).

Les patients présentant des ganglions lymphatiques pelviens mesurant < 2 cm au niveau du plus petit axe sous la bifurcation aortique étaient autorisés à participer à l'étude. L'absence ou la présence de métastases a été déterminée par un laboratoire de radiologie centralisé indépendant. Dans ces analyses, ont été inclus 89 patients chez lesquels la présence de métastases à l'inclusion a été identifiée de façon rétrospective. La randomisation a été stratifiée en fonction du PSADT (≤ 6 mois ou > 6 mois) et de l'administration d'un traitement ciblé anti-ostéoclastique à l'inclusion (oui ou non).

Les caractéristiques démographiques et pathologiques suivantes étaient équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge médian était de 74 ans (intervalle : 48-95) et 9 % des patients étaient âgés de

85 ans ou plus. La distribution des origines ethniques était la suivante : 79 % de caucasiens, 13 % d'asiatiques et 3 % de noirs. Chez la majorité des patients (73 %), le score de Gleason était ≥ 7 au moment du diagnostic. Le PSADT médian était de 4,5 mois. Neuf pour cent (9 %) des patients avaient subi précédemment une orchidectomie et 25 % une prostatectomie, et 50 % avaient reçu précédemment au moins une radiothérapie. Soixante-seize pour cent (76 %) des patients avaient reçu précédemment plus d'un traitement anti-hormonal. L'indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) des patients à l'inclusion était de 0 (69 %) ou de 1 (31 %).

Le traitement par le darolutamide a été poursuivi jusqu'à la progression radiographique de la maladie, déterminée au moyen d'examen d'imagerie conventionnelle (TDM, scintigraphie osseuse, IRM) dans le cadre d'une évaluation centralisée en aveugle, jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ou jusqu'au retrait du patient.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la survie sans métastase (SSM). Les critères secondaires étaient la survie globale (SG), le délai jusqu'à la progression de la douleur, le délai jusqu'à l'instauration d'une première chimiothérapie cytotoxique pour le cancer de la prostate, et le délai jusqu'au premier événement osseux symptomatique (défini comme la survenue de l'un des événements suivants : radiothérapie externe pour le soulagement des symptômes squelettiques, nouvelle fracture osseuse pathologique symptomatique, compression de la moelle épinière ou intervention de chirurgie orthopédique liée à la tumeur).

Le traitement par le darolutamide a entraîné une amélioration de la SSM par comparaison avec le placebo (voir tableau 3 et figure 1).

Les résultats concernant la SSM ont été cohérents entre les sous-groupes, indépendamment du PSADT, de l'utilisation antérieure d'agents ciblant l'os ou de la présence d'une atteinte locorégionale. Les résultats en termes de SSM ont également été cohérents entre les sous-groupes établis en fonction du taux de PSA à l'inclusion, du score de Gleason au moment du diagnostic, de l'âge, de la région géographique, de l'indice de performance ECOG à l'inclusion, de l'origine ethnique et du nombre de traitements hormonaux antérieurs.

Après l'analyse primaire de la SSM, une fois l'aveugle levé, il a été proposé aux patients inclus dans le bras placebo de recevoir un traitement par le darolutamide en ouvert (possibilité de cross-over). Parmi les 554 patients randomisés sous placebo, 170 (31 %) ont reçu le darolutamide en ouvert. L'analyse de la SG n'a pas été ajustée pour les effets confondants du cross-over.

Lors de l'analyse finale, le traitement par le darolutamide a été associé à une amélioration statistiquement significative de la survie globale par rapport au placebo (la médiane n'a été atteinte dans aucun groupe, voir tableau 3 et figure 2).

Le traitement par le darolutamide a également été associé à un allongement statistiquement significatif du délai jusqu'à la progression de la douleur, du délai jusqu'à l'instauration de la première chimiothérapie cytotoxique et du délai jusqu'au premier événement osseux symptomatique par rapport au placebo (voir tableau 3).

Lors de l'analyse finale, la durée médiane de traitement chez les patients ayant reçu le darolutamide était de 33,3 mois (intervalle : 0,0 à 74,0 mois) sur l'ensemble des périodes en double aveugle et en ouvert.

Toutes les analyses ont été effectuées sur l'ensemble d'analyse complet (full analysis set).

Tableau 3 : résultats d'efficacité de l'étude ARAMIS

Paramètre d'efficacité	Nombre (%) de patients ayant présenté les événements		Médiane (mois) (IC à 95 %)		Hazard Ratio ^b (intervalle de confiance [IC] à 95 %) Valeur p (bilatérale)
	Darolutamide (N = 955)	Placebo ^a (N = 554)	Darolutamide (N = 955)	Placebo ^a (N = 554)	
Survie sans métastase ^c	221 (23,1 %)	216 (39,0 %)	40,4 (34,3 ; NA)	18,4 (15,5 ; 22,3)	0,413 (0,341 ; 0,500) < 0,000001
Survie globale	148 (15,5 %)	106 (19,1 %)	NA (56,1 ; NA)	NA (46,9 ; NA)	0,685 (0,533 ; 0,881) 0,003048
Délai jusqu'à la progression de la douleur ^{c, d}	251 (26,3 %)	178 (32,1 %)	40,3 (33,2 ; 41,2)	25,4 (19,1 ; 29,6)	0,647 (0,533 ; 0,785) 0,000008
Délai jusqu'à l'instauration de la première chimiothérapie cytotoxique	127 (13,3 %)	98 (17,7 %)	NA (NA ; NA)	NA (NA ; NA)	0,579 (0,444 ; 0,755) 0,000044
Délai jusqu'au premier événement squelettique symptomatique	29 (3,0 %)	28 (5,1 %)	NA (NA ; NA)	NA (NA ; NA)	0,484 (0,287 ; 0,815) 0,005294

^a Dont 170 patients qui ont reçu le darolutamide en ouvert à partir de la levée d'aveugle.

^b Un hazard ratio < 1 est en faveur du darolutamide.

^c Pour la SSM et le délai jusqu'à la progression de la douleur, l'analyse effectuée lors de l'analyse primaire est considérée comme l'analyse finale.

^d résultat auto-évalué par le patient, au moyen du questionnaire Brief Pain Inventory-Short Form sur la douleur.

NA : non atteint.

Le traitement par le darolutamide a été associé à un allongement de la survie sans progression (SSP ; médiane de 36,8 mois vs 14,8 mois, HR = 0,380, valeur p nominale < 0,000001) et du délai jusqu'à la progression du taux de PSA (médiane de 29,5 mois vs 7,2 mois, HR = 0,164, valeur p nominale < 0,000001). Cet effet a été observé de façon cohérente pour toutes les mesures de la survie (SSM, SG et SSP).

Figure 1 : courbe de Kaplan-Meier de la survie sans métastase (étude ARAMIS)

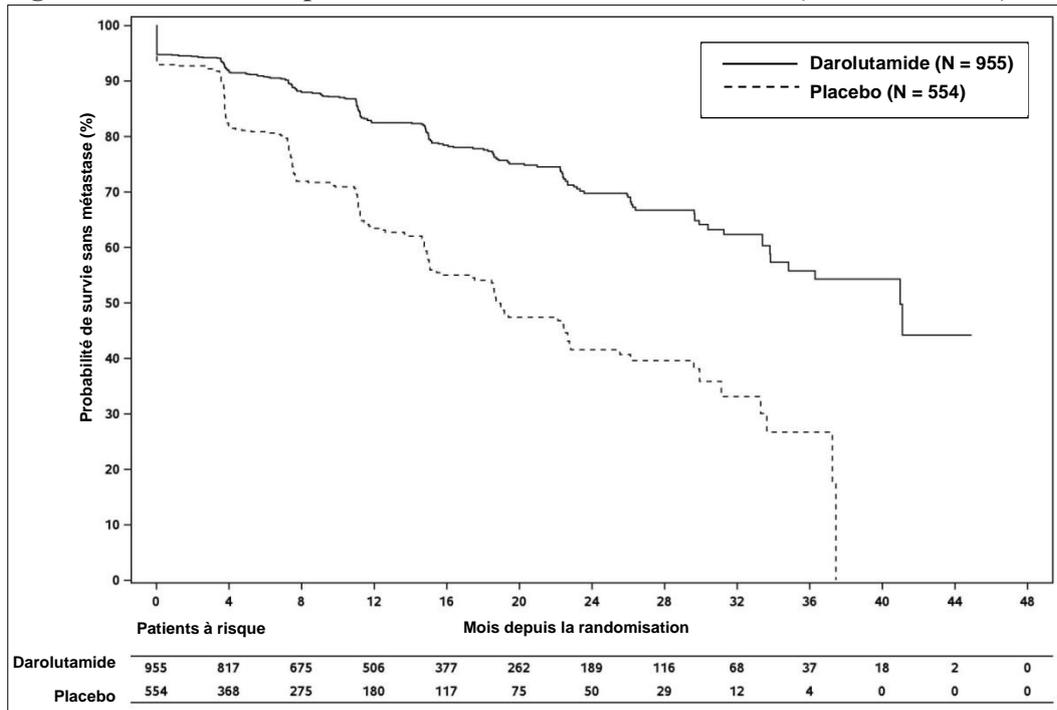
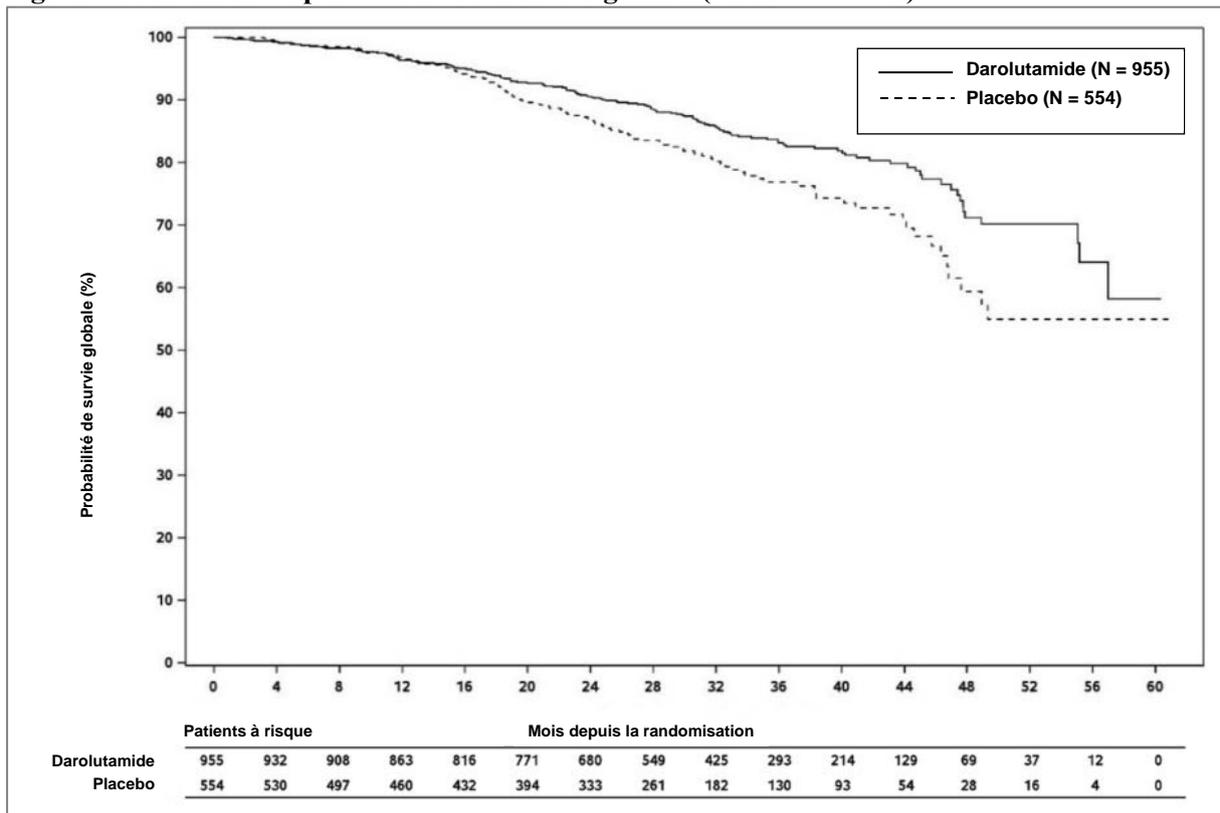


Figure 2 : courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (étude ARAMIS)



Le taux de réponse PSA confirmée (définie comme une réduction $\geq 50\%$ par rapport au taux mesuré à l'inclusion) a été significativement supérieur dans le groupe darolutamide par rapport au groupe placebo 84,0 % vs 7,9 %, (différence de 76,1 %, $p < 0,000001$ (valeur p nominale, pour information)) dans l'étude ARAMIS (période de double aveugle).

Cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm)

L'efficacité et la sécurité du darolutamide en association avec le docétaxel ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase III multicentrique, en double aveugle, contrôlée contre placebo (étude ARASENS) chez des patients atteints de CPHSm. Au total, 1 306 patients ont été randomisés selon un ratio de 1:1 en vue de recevoir 600 mg de darolutamide par voie orale deux fois par jour (n = 651) ou le placebo correspondant (n = 655), de façon concomitante avec 75 mg/m² de docétaxel administré sur 6 cycles. Le traitement par le darolutamide ou le placebo a été poursuivi jusqu'à la progression symptomatique de la maladie, jusqu'à la modification du traitement antinéoplasique, jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ou du décès, ou jusqu'au retrait du patient.

La présence de métastases a été évaluée par un laboratoire de radiologie centralisé indépendant. Les patients présentant uniquement une atteinte ganglionnaire régionale (M0) n'ont pas été inclus dans l'étude. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'étendue de la maladie (métastases ganglionnaires non régionales uniquement [M1a], métastases osseuses avec ou sans métastases ganglionnaires [M1b], ou métastases viscérales avec ou sans métastases ganglionnaires et avec ou sans métastases osseuses [M1c]) et en fonction du taux de phosphatase alcaline (< ou ≥ à la limite supérieure de la normale) à l'inclusion. Les patients présentant des métastases cérébrales pouvaient participer à l'étude, mais aucun patient présentant des métastases cérébrales n'a été inclus.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques suivantes étaient équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge médian était de 67 ans (intervalle : 41-89) et 0,5 % des patients étaient âgés de 85 ans ou plus. La distribution des origines ethniques était la suivante : 52 % de caucasiens, 36 % d'asiatiques et 4 % de noirs. Chez la majorité des patients (78 %), le score de Gleason était de 8 ou plus au moment du diagnostic. 71 % des patients présentaient un indice de performance ECOG de 0 et 29 % des patients présentaient un indice de performance ECOG de 1. Dans 86,1 % des cas, les patients présentaient une maladie *de novo* et 12,9 % des patients présentaient une maladie récidivante. À leur inclusion dans l'étude, 3 % des patients avaient une atteinte M1a, 79,5 % une atteinte M1b et 17,5 % une atteinte M1c ; le taux de phosphatase alcaline était < LSN chez 44,5 % des patients et ≥ LSN chez 55,5 % des patients ; le taux médian de PSA à l'inclusion était respectivement de 30,3 µg/L et 24,2 µg/L dans le groupe darolutamide et dans le groupe placebo. Les patients ayant des antécédents médicaux de crises convulsives pouvaient participer à l'étude et 4 de ces patients (0,6 %) ont été inclus dans le groupe darolutamide+docétaxel.

77,0 % des patients présentaient une maladie de haut volume tumoral et 23,0 % présentaient une maladie de bas volume tumoral. La maladie à haut volume tumoral était définie comme la présence de métastases viscérales ou de 4 lésions osseuses ou plus, avec au moins 1 métastase au-delà de la colonne vertébrale et des os pelviens. Environ 25 % des patients ont reçu un traitement concomitant par bisphosphonates ou dénosumab.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la survie globale (SG). Les critères secondaires étaient le délai jusqu'à la survenue d'une résistance à la castration, le délai jusqu'à la progression de la douleur, la survie sans événement osseux symptomatique (SSEOS), le délai jusqu'au premier événement osseux symptomatique (EOS), le délai jusqu'à l'instauration du traitement antinéoplasique ultérieur, le délai jusqu'à l'aggravation des symptômes physiques liés à la maladie et le délai jusqu'à l'instauration d'un traitement opioïde pendant ≥ 7 jours consécutifs. La progression de la douleur a été auto-évaluée par les patients à l'aide du questionnaire Brief Pain Inventory-Short Form sur la douleur (BPI-SF), la progression étant définie comme une aggravation d'au moins 2 points par rapport au niveau minimum, et sur la base de l'instauration d'un traitement opioïde à courte ou longue durée d'action contre la douleur pendant ≥ 7 jours consécutifs.

La durée médiane du traitement a été de 41,0 mois (intervalle : 0,1 à 56,5 mois) chez les patients ayant reçu le darolutamide+docétaxel et de 16,7 mois (intervalle : 0,3 à 55,8 mois) chez les patients ayant reçu le placebo+docétaxel. Dans les groupes darolutamide+docétaxel et placebo+docétaxel, respectivement, 87,6 % et 85,5 % des patients ont reçu la totalité des 6 cycles de docétaxel, tandis que 1,5 % et 2,0 % des patients n'ont pas reçu le docétaxel.

Tableau 4 : résultats d'efficacité de l'étude ARASENS

Paramètre d'efficacité	Nombre (%) de patients ayant présenté les événements		Médiane (mois) (IC à 95 %)		Hazard Ratio ^b (intervalle de confiance [IC] à 95 %) Valeur p (unilatérale) ^c
	Darolutamide + docétaxel (N = 651)	Placebo + docétaxel (N = 654) ^a	Darolutamide + docétaxel (N = 651)	Placebo + docétaxel (N = 654) ^a	
Survie globale ^d	229 (35,2 %)	304 (46,5 %)	NA (NA ; NA)	48,9 (44,4 ; NA)	0,675 (0,568 ; 0,801) < 0,0001

^a Un patient du groupe placebo a été exclu de toutes les analyses.

^b Un *hazard ratio* < 1 est en faveur du darolutamide.

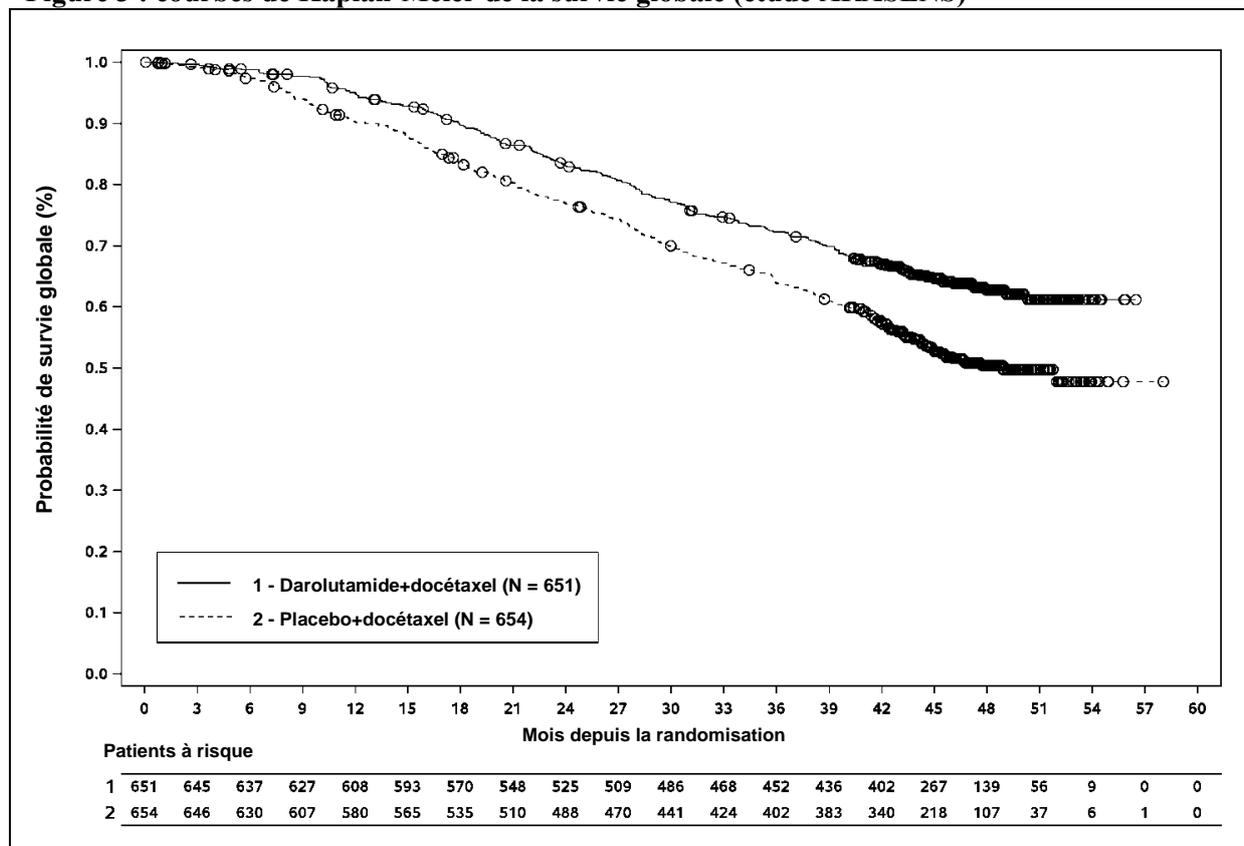
^c Valeur obtenue à l'aide du test du log-rank stratifié

^d Les résultats concernant la SG ont été identiques dans les différents sous-groupes de patients, y compris selon l'étendue de la maladie et les taux de phosphatase alcaline.

NA : non atteint

Les critères d'évaluation secondaires d'efficacité suivants ont montré un avantage statistiquement significatif en faveur des patients du bras darolutamide+docétaxel par rapport aux patients du bras placebo+docétaxel : délai jusqu'à la survenue d'une résistance à la castration (médiane non atteinte vs 19,1 mois; HR=0,357, p< 0,0001); délai jusqu'au premier événement osseux symptomatique (médiane non atteinte vs non atteinte; HR = 0,712, p = 0,0081); délai jusqu'à l'instauration du traitement antinéoplasique ultérieur (médiane non atteinte vs 25,3 mois; HR=0,388, p<0,0001); délai jusqu'à la progression de la douleur (médiane non atteinte vs 27,5 mois; HR = 0,792, p = 0,0058); survie sans événement osseux symptomatique (médiane de 51,2 mois vs 39,7 mois; HR=0,609, p<0,0001).

Figure 3 : courbes de Kaplan-Meier de la survie globale (étude ARASENS)^a



^a Le taux de SG à 36 mois était de 72,3 % (IC à 95 % : 68,8 à 75,8) dans le groupe darolutamide+docétaxel vs 63,8 % (IC à 95 % : 60,1 à 67,6) dans le groupe placebo+docétaxel.

Le taux de SG à 48 mois était de 62,7 % (IC à 95 % : 58,7 à 66,7) dans le groupe darolutamide+docétaxel vs 50,4 % (IC à 95 % : 46,3 à 54,6) dans le groupe placebo+docétaxel.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le darolutamide dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de tumeurs malignes de la prostate (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Introduction générale

Le darolutamide se compose de deux diastéréomères, le (*S,R*)-darolutamide et le (*S,S*)-darolutamide, qui s'interconvertissent via le principal métabolite circulant, le céto-darolutamide. *In vitro*, ces trois substances présentent une activité pharmacologique similaire. Le darolutamide est peu soluble dans les solvants aqueux sur une large plage de pH et est généralement plus soluble dans les solvants organiques.

Absorption

Après administration orale de 600 mg (2 comprimés de 300 mg) 2 fois par jour, le pic de concentration plasmatique du darolutamide à l'état d'équilibre étaient de 4,79 mg/L (coefficient de variation : 30,9 %) chez les patients atteints de CPRCnm dans l'étude ARAMIS et 3,84 mg/L (coefficient de variation : 35,6 %) chez les patients atteints de CPHSm dans l'étude ARASENS. Le temps médian pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales était de 3 à 4 heures. Le ratio entre le (*S,R*)-darolutamide et le (*S,S*)-darolutamide passe de 1/1 dans le comprimé à environ 1/9 dans le plasma, d'après les données d'AUC₀₋₁₂ à l'état d'équilibre. Après administration orale répétée deux fois par jour au cours des repas, l'état d'équilibre est atteint au bout de 2 à 5 jours.

Par comparaison avec l'administration par injection intraveineuse, la biodisponibilité absolue est d'environ 30 % après administration orale à jeun d'un comprimé de NUBEQA contenant 300 mg de darolutamide. La biodisponibilité du darolutamide est accrue d'un facteur 2,0 à 2,5 en cas d'administration au cours d'un repas. Une augmentation similaire de l'exposition a été observée pour le principal métabolite, le céto-darolutamide.

Distribution

Le volume de distribution apparent du darolutamide après administration intraveineuse est de 119 L, ce qui indique que le darolutamide est largement distribué dans l'ensemble de l'organisme, aussi bien dans les espaces intracellulaires qu'extracellulaires.

Le darolutamide se lie modérément (92 %) aux protéines plasmatiques humaines, sans différence entre les deux diastéréomères. Le principal métabolite du darolutamide, le céto-darolutamide, présente un taux de liaison élevé (99,8 %) avec les protéines plasmatiques.

Le passage du darolutamide au travers de la barrière hémato-encéphalique n'a pas été cliniquement étudié. En revanche, l'exposition cérébrale au darolutamide, en termes d'AUC₀₋₂₄, est très faible, avec 4,5 % d'exposition plasmatique après l'administration d'une dose unique chez le rat et 1,9 % à 3,9 % après administration répétée chez la souris. Cela indique un faible passage du darolutamide au travers de la barrière hémato-encéphalique intacte chez le rat et la souris, et une faible probabilité d'un passage du darolutamide au travers de la barrière hémato-encéphalique intacte chez l'être humain dans une mesure cliniquement pertinente.

Biotransformation

Les diastéréomères (*S,R*)-darolutamide et (*S,S*)-darolutamide sont capables de s'interconvertir via le métabolite céto-darolutamide, avec une préférence pour le (*S,S*)-darolutamide.

Après l'administration orale d'une dose unique de 300 mg de ¹⁴C-darolutamide en solution buvable, le céto-darolutamide est le seul métabolite majeur, avec une exposition plasmatique totale environ 2 fois supérieure à l'exposition au darolutamide. Ensemble, le darolutamide et le céto-darolutamide

représentent 87,4 % de la radioactivité émise par le carbone 14 dans le plasma, ce qui montre l'importance mineure de tous les autres métabolites.

Le darolutamide est majoritairement métabolisé par métabolisme oxydatif médié principalement par le CYP3A4, et par glucuroconjugaison directe médiée préférentiellement par l'UGT1A9 et l'UGT1A1. Par ailleurs, les isoformes d'AKR1C sont les principaux catalyseurs de la réduction du céto-darolutamide en diastéréomères.

Élimination

La demi-vie effective du darolutamide et du céto-darolutamide dans le plasma des patients est d'environ 18 à 20 heures. Des deux diastéréomères qui composent le darolutamide, le (*S,R*)-darolutamide est celui qui présente la demi-vie effective la plus courte, à savoir 9 heures, contre 22 heures pour le (*S,S*)-darolutamide. La clairance du darolutamide après administration intraveineuse est de 116 mL/min (coefficient de variation : 39,7 %). Au total, 63,4 % de la substance sous ses différentes formes sont excrétés dans les urines (environ 7 % sous forme inchangée) et 32,4 % sont excrétés dans les selles. Plus de 95 % de la dose sont récupérés dans les 7 jours suivant l'administration.

Linéarité/non-linéarité

Dans l'intervalle de dose compris entre 100 mg et 700 mg (après administration d'une dose unique et à l'état d'équilibre), l'exposition aux deux diastéréomères et au principal métabolite (le céto-darolutamide) augmente de façon linéaire et de manière presque proportionnelle à la dose. En raison de l'absorption saturée, aucune augmentation supplémentaire de l'exposition au darolutamide n'est observée à la dose de 900 mg deux fois par jour.

Populations particulières

Patients âgés

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée concernant la pharmacocinétique du darolutamide (65-95 ans).

Insuffisance rénale

Dans une étude de pharmacocinétique clinique, l'AUC et la C_{max} du darolutamide ont été 2,5 fois et 1,6 fois plus élevées chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] compris entre 15 et 29 mL/min/1,73 m²) par comparaison avec les volontaires sains.

Une analyse pharmacocinétique de population indique une exposition au darolutamide (AUC) 1,1, 1,3 et environ 1,5 fois plus élevée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée et sévère (DFGe compris entre 15 et 89 mL/min/1,73 m²) par comparaison avec les patients ayant une fonction rénale normale.

La pharmacocinétique du darolutamide n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale et traités par dialyse (DFGe < 15 mL/min/1,73 m²).

Insuffisance hépatique

Dans une étude de pharmacocinétique clinique, la C_{max} et l'AUC du darolutamide ont été 1,5 fois et 1,9 fois plus élevées chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) par comparaison avec les volontaires sains. Il n'existe aucune donnée concernant les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C).

Différences interethniques

Aucune différence cliniquement significative au niveau de la pharmacocinétique du darolutamide n'a été observée en fonction de l'origine ethnique (patients caucasiens, japonais, asiatiques non japonais, noirs ou afro-américains). Une analyse pharmacocinétique de population a indiqué une augmentation moyenne géométrique de l'exposition (AUC) jusqu'à 1,56 fois (90 % IC : 1,43 à 1,70) chez les patients japonais par rapport aux patients de toutes les autres régions dans les études ARAMIS et ARASENS.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité systémique

Lors des études de toxicité en administration répétée effectuées chez le rat et chez le chien, les principales observations ont été des modifications des organes reproducteurs mâles (diminution du poids des organes avec atrophie de la prostate et des épидидymes). Ces effets sont survenus à des niveaux d'exposition systémique inférieurs ou égales à l'exposition attendue chez l'homme (d'après la comparaison des AUC). Les autres modifications des tissus reproducteurs ont été les suivantes : augmentation minimale de la vacuolisation de l'hypophyse, atrophie et réduction de la fonction sécrétrice des vésicules séminales et des glandes mammaires chez le rat, hypospermie testiculaire, dilatation et dégénérescence des tubes séminifères chez le chien. Les modifications observées au niveau des organes reproducteurs mâles chez les deux espèces étaient cohérentes avec l'activité pharmacologique du darolutamide et totalement ou partiellement réversibles après des périodes de récupération de 4 à 8 semaines.

Embryotoxicité / tératogénicité

Aucune étude concernant la toxicité sur le développement n'a été réalisée.

Toxicité reproductive

Aucune étude de toxicité reproductive n'a été réalisée. Toutefois, la fertilité masculine est susceptible d'être altérée sur la base des résultats des études de toxicologie en administration répétée effectuées chez le rat et chez le chien, ce qui est cohérent avec l'activité pharmacologique du darolutamide.

Génotoxicité et cancérogénicité

Le darolutamide n'a pas induit de mutations lors du test de mutagenèse sur des souches bactériennes (test d'Ames). À des concentrations élevées, le darolutamide a cependant induit des aberrations chromosomiques structurelles *in vitro* dans les lymphocytes humains mis en culture. Toutefois, lors du test du micronoyau sur moelle osseuse et du test des comètes sur cellules hépatiques et duodénales réalisés *in vivo* de façon combinée chez le rat, aucune génotoxicité n'a été observée à des expositions supérieures à l'exposition maximale chez l'homme.

L'administration orale de darolutamide à des souris transgéniques rasH2 mâles pendant 6 mois n'a pas mis en évidence de potentiel cancérogène à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour, ce qui correspond, pour le darolutamide, à 0,9-1,3 fois et, pour le cétodarolutamide, à 2,1-2,3 fois l'exposition clinique (AUC) atteinte à la dose clinique quotidienne recommandée de 1 200 mg/jour. Sur la base de cette étude, un risque cancérogène lié au darolutamide ne peut être totalement exclu.

Pharmacologie de sécurité

In vitro, le darolutamide a faiblement inhibé le canal potassique hERG et le canal calcique de type L. *In vivo*, chez les chiens anesthésiés, le darolutamide a légèrement réduit la durée de l'intervalle QT, mais cet effet n'a pas été observé chez les chiens conscients.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Hydrogénophosphate de calcium (E 341)

Croscarmellose sodique

Lactose monohydraté

Stéarate de magnésium (E 470b)

Povidone (E 1201)

Pelliculage

Hypromellose

Lactose monohydraté

Macrogol (E 1521)

Dioxyde de titane (E 171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/feuille d'aluminium contenant 16 comprimés pelliculés.

Chaque boîte contient 96 ou 112 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1432/001 112 comprimés pelliculés

EU/1/20/1432/002 96 comprimés pelliculés

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27 mars 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Finlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NUBEQA 300 mg comprimé pelliculé
darolutamide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg de darolutamide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Lire la notice avant utilisation.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

96 comprimés pelliculés
112 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1432/001 112 comprimés pelliculés
EU/1/20/1432/002 96 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

NUBEQA 300 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NUBEQA 300 mg comprimé
darolutamide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer (logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

NUBEQA 300 mg comprimé pelliculé darolutamide

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que NUBEQA et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre NUBEQA
3. Comment prendre NUBEQA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver NUBEQA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que NUBEQA et dans quels cas est-il utilisé

NUBEQA contient une substance active appelée darolutamide.

Il est utilisé pour traiter **les hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate** qui :

- ne s'est pas propagé à d'autres parties du corps et qui ne répond plus à un traitement médical ou chirurgical qui abaisse le taux de testostérone (également appelé cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique) ;
- s'est propagé à d'autres parties du corps et qui répond à un traitement médical ou chirurgical qui abaisse le taux de testostérone (également appelé cancer de la prostate hormonosensible métastatique).

Comment NUBEQA agit-il ?

NUBEQA bloque l'activité des hormones sexuelles masculines (appelée androgènes) telles que la testostérone. En bloquant ces hormones, le darolutamide empêche les cellules du cancer de la prostate de se développer et de se diviser.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre NUBEQA

Ne prenez jamais NUBEQA

- si vous êtes allergique au darolutamide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous êtes une femme enceinte ou susceptible de débiter une grossesse.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre NUBEQA si

- vous présentez des problèmes de reins
- vous présentez des problèmes de foie
- vous présentez une maladie cardiaque, notamment de troubles du rythme cardiaque, ou si vous prenez des médicaments pour traiter ce type de maladie
- vous avez subi une intervention chirurgicale pour traiter une maladie des vaisseaux sanguins.

La prise de ce médicament peut affecter vos analyses hépatiques. Si vos analyses sanguines montrent des résultats anormaux de votre fonction hépatique, votre médecin peut décider d'arrêter définitivement le traitement.

Enfants et adolescents

Ce médicament n'est pas indiqué chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Ce groupe d'âge n'est pas exposé au cancer de la prostate.

Autres médicaments et NUBEQA

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Les médicaments suivants sont susceptibles d'altérer les effets de NUBEQA ou, inversement, NUBEQA est susceptible d'altérer les effets de ces médicaments, qui traitent :

- les infections bactériennes, p. ex. **rifampicine**
- l'épilepsie, p. ex. **carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne**
- les symptômes de dépression légère et d'anxiété légère : **millepertuis** (médicament à base de plante)
- les taux de cholestérol élevés, p. ex. **rosuvastatine, fluvastatine, atorvastatine, pitavastatine**
- les inflammations articulaires sévères, les cas sévères de psoriasis (maladie de peau) et des cancers : **méthotrexate**
- les maladies inflammatoires de l'intestin : **sulfasalazine**

Votre médecin pourra donc décider de modifier la dose des médicaments que vous prenez.

Grossesse, allaitement et fertilité

NUBEQA n'est pas indiqué chez la femme.

Il est possible que ce médicament ait des effets sur la fertilité masculine.

Les instructions suivantes doivent être respectées au cours du traitement et pendant 1 semaine suivant l'arrêt du traitement :

- si vous avez des rapports sexuels avec une femme susceptible de débuter une grossesse, vous devez utiliser une méthode de contraception hautement efficace pour éviter toute grossesse
- si vous avez des rapports sexuels avec une femme enceinte, vous devez utiliser des préservatifs pour protéger l'enfant à naître.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que ce médicament altère votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

NUBEQA contient du lactose

Si votre médecin vous a informé d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre NUBEQA

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de

2 comprimés 2 fois par jour.

Votre médecin pourra réduire la dose à 1 comprimé 2 fois par jour si vous avez des problèmes de foie ou de reins.

Mode d'administration

Avalez les comprimés entiers avec un verre d'eau, pendant un repas.

Il est possible que votre médecin vous prescrive d'autres médicaments pendant votre traitement par NUBEQA.

Si vous avez pris plus de NUBEQA que vous n'auriez dû

Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Si vous oubliez de prendre NUBEQA

Prenez la dose oubliée dès que vous vous en rendez compte, avant la dose programmée suivante. Ne prenez pas de dose double pour compenser le ou les comprimés que vous avez oubliés de prendre.

Si vous arrêtez de prendre NUBEQA

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans l'accord de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables de NUBEQA surviennent aux fréquences suivantes :

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique

Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- fatigue
- analyses de sang montrant une diminution du nombre de neutrophiles (un type de globule blanc)
- analyses de sang montrant une augmentation des taux sanguins de substances produites par le foie : bilirubine, aspartate aminotransférase

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- occlusion des artères dans le cœur
- insuffisance cardiaque
- éruption cutanée
- douleurs dans les bras et les jambes
- douleurs dans les muscles et les os
- fractures osseuses

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate hormonosensible métastatique

Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- tension artérielle élevée
- éruption cutanée
- analyses de sang montrant une diminution du nombre de neutrophiles (un type de globule blanc)
- analyses de sang montrant une augmentation des taux sanguins de substances produites par le foie : bilirubine, alanine aminotransférase et aspartate aminotransférase

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- fractures osseuses
- augmentation du volume des seins chez l'homme

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver NUBEQA

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur chaque plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient NUBEQA

La substance active est le darolutamide. Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg de darolutamide. Les autres composants sont :

- hydrogénophosphate de calcium (E 341)
- croscarmellose sodique
- hypromellose
- lactose monohydraté
- macrogol (E 1521)
- stéarate de magnésium (E 470b)
- povidone (E 1201)
- dioxyde de titane (E 171)

Voir le paragraphe *NUBEQA contient du lactose* dans la rubrique 2 pour plus d'informations.

Comment se présente NUBEQA et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés (comprimés) sont de couleur blanche à blanc cassé, de forme ovale, de 16 mm de long sur 8 mm de large. Ils portent l'inscription « 300 » sur une face et « BAYER » sur l'autre.

Chaque boîte contient :

- 96 comprimés pelliculés, conditionnés dans 6 plaquettes ou
- 112 comprimés pelliculés, conditionnés dans 7 plaquettes

Chaque plaquette contient 16 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

Fabricant

Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Finlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-5356311

България

Байер България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel:+36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS
Tlf: +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z.o.o.
Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer s.r.l.
Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386 1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358 20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG
Tel: +44-(0)118 206 3000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur le(s) PSUR(s) concernant darolutamide, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur l'hépatotoxicité et les tests de la fonction hépatique provenant d'essais cliniques et de signalements spontanés, le PRAC considère que la mise en garde actuelle sur l'hépatotoxicité et la description des tests de la fonction hépatique doivent être renforcées. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant le darolutamide devaient être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au darolutamide le CHMP, estime que le rapport bénéfices-risques du/des médicament(s) contenant le darolutamide demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.