

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

ANNEXE I

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zejula 100 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient du tosylate de niraparib monohydraté équivalent à 100 mg de niraparib.

Excipients à effet notoire

Chaque gélule contient 254,5 mg de lactose monohydraté (voir la rubrique 4.4).

Chaque gélule contient également l'agent colorant tartrazine (E 102) [0,0172 mg].

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule d'environ 22 mm × 8 mm; corps blanc portant l'inscription « 100 mg » imprimée à l'encre noire et tête violette portant la mention « Niraparib » imprimée à l'encre blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Zejula (Niraparib) est indiqué pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer avancé de haut grade de l'ovaire (stades FIGO III et IV), des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sans mutation du gène BRCA, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine et non éligibles au bevacizumab.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par Zejula doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Posologie

La dose initiale recommandée est de 200 mg (deux gélules à 100 mg), en une prise par jour. Toutefois, pour les patientes dont le poids est ≥ 77 kg et dont la numération plaquettaire de base est $\geq 150.000/\mu\text{L}$, la dose initiale recommandée de Zejula est de 300 mg (3 gélules à 100 mg), en une prise par jour.

Les patientes doivent être encouragées à prendre leur dose à peu près à la même heure chaque jour. L'administration au coucher est une méthode possible pour gérer les nausées.

Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie ou toxicité.

Oubli d'une dose

Si les patientes oublient de prendre une dose, elles doivent prendre la dose suivante au moment normalement prévu.

Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables

Les ajustements posologiques recommandés en cas d'effets indésirables sont listés dans les tableaux 1,2 et 3.

En général, il est recommandé dans un premier temps d'interrompre le traitement (mais pas plus de

28 jours consécutifs) pour permettre à la patiente de récupérer de l'effet indésirable, puis de redémarrer à la même dose. Si l'effet indésirable est récurrent, il est recommandé d'interrompre le traitement et de reprendre à la dose la plus faible. Si les effets indésirables persistent au-delà de 28 jours après l'interruption du traitement, il est recommandé d'arrêter Zejula. Si les effets indésirables ne peuvent pas être contrôlés avec cette stratégie d'interruption de la dose et sa réduction, il est recommandé d'arrêter Zejula.

Tableau 1: Ajustements posologiques recommandés en cas d'effets indésirables		
Niveau de dose initiale	200 mg	300 mg
Première réduction de dose	100 mg/jour	200 mg/jour (deux gélules à 100 mg)
Seconde réduction de dose	Arrêter le traitement	100 mg/jour* (une gélule à 100 mg)

*Si d'autres réductions de dose en dessous de 100 mg/jour sont nécessaires, arrêter Zejula.

Tableau 2 : Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables non hématologiques	
Effet indésirable non hématologique lié au traitement de grade ≥ 3 selon les CTCAE* pour lequel une prophylaxie n'est pas considérée comme possible ou effet indésirable qui persiste malgré le traitement	Première survenue : <ul style="list-style-type: none"> Suspendre Zejula pendant un maximum de 28 jours ou jusqu'à disparition de l'effet indésirable. Reprendre Zejula à un niveau de dose réduite conformément au tableau 1.
	Deuxième survenue : <ul style="list-style-type: none"> Suspendre Zejula pendant un maximum de 28 jours ou jusqu'à disparition de l'effet indésirable. Reprendre Zejula à une dose réduite ou arrêter conformément au tableau 1.
Effet indésirable lié au traitement de grade ≥ 3 selon les CTCAE durant plus de 28 jours pendant que la patiente reçoit Zejula à 100 mg/jour	Arrêter le traitement.

*CTCAE=Critères de terminologie communs pour les événements indésirables (« Common Terminology Criteria for Adverse Event »)

Tableau 3 : Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables hématologiques	
Des effets indésirables hématologiques ont été observés pendant le traitement avec Zejula en particulier pendant la phase initiale du traitement. Il est donc recommandé de surveiller la numération formule sanguine (NFS) chaque semaine pendant le premier mois de traitement et de modifier la dose au besoin. Après le premier mois, il est recommandé de surveiller la NFS mensuellement et périodiquement après ce délai (voir rubrique 4.4). Sur la base des valeurs de laboratoire individuelles, un suivi hebdomadaire durant le deuxième mois peut être justifié.	
Effet indésirable hématologique nécessitant une transfusion ou un support par facteur de croissance hématopoïétique	<ul style="list-style-type: none"> Pour les patientes présentant une numération plaquettaire $\leq 10\ 000/\mu\text{L}$, une transfusion de plaquettes doit être envisagée. S'il existe d'autres facteurs de risque de saignements tels que la co-administration d'anticoagulants ou d'antiplaquettaires, envisager l'interruption de ces médicaments et/ou la transfusion lorsque le nombre de plaquettes est plus élevé. Reprendre Zejula à une dose réduite.
Numération plaquettaire $< 100\ 000/\mu\text{L}$	Première survenue : <ul style="list-style-type: none"> Suspendre Zejula pendant un maximum de 28 jours et surveiller la numération sanguine une fois par semaine jusqu'à ce que la numération plaquettaire redevienne $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$. Reprendre Zejula à la même dose ou à une dose réduite en fonction de l'évaluation clinique

Tableau 3 : Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables hématologiques	
	<p>conformément au tableau 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si la numération plaquettaire est < 75 000/μL à tout moment, reprendre à une dose réduite conformément au tableau 1.
	<p>Deuxième survenue :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre Zejula pendant un maximum de 28 jours et surveiller la numération sanguine une fois par semaine jusqu'à ce que la numération plaquettaire redevienne ≥ 100 000/μL. • Reprendre Zejula à une dose réduite conformément au tableau 1. • Arrêter Zejula si la numération plaquettaire ne revient pas à des niveaux acceptables dans les 28 jours suivant la période d'interruption de la dose, ou si la patiente a déjà connu une réduction de dose jusqu'à 100 mg par jour.
Neutrophiles < 1 000/μL ou hémoglobine < 8 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre Zejula pendant un maximum de 28 jours et surveiller la numération sanguine une fois par semaine jusqu'à ce que la numération des neutrophiles redevienne ≥ 1 500/μL ou que l'hémoglobine redevienne ≥ 9 g/dL. • Reprendre Zejula à une dose réduite conformément au tableau 1. • Arrêter Zejula si le nombre de polynucléaires neutrophiles et/ou le taux d'hémoglobine ne reviennent pas à des niveaux acceptables dans les 28 jours suivant la période d'interruption de la dose, ou si la patiente a déjà connu une réduction de dose jusqu'à 100 mg par jour.
Diagnostic confirmé de syndrome myélodysplasique (SMD) ou de leucémie myéloblastique aiguë (LMA)	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter Zejula de façon permanente

Patientes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes âgées (≥ 65 ans). Les données cliniques sont limitées chez les patientes âgées de 75 ans ou plus.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale légère ou modérée. Il n'y a pas de données chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse ; à utiliser avec prudence chez ces patientes (voir la rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Il n'y a pas de données chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique sévère ; à utiliser avec prudence chez ces patientes (voir la rubrique 5.2).

Patientes présentant un indice de performance de l'ECOG de 2 à 4

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les patientes présentant un indice de performance de l'ECOG de 2 à 4.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du niraparib chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau. Les gélules ne doivent ni être

croquées, ni mastiquées.

Zejula peut être administré sans tenir compte des repas.

4.3. Contre-indications

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

Allaitement (voir la rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets indésirables hématologiques

Durant l'étude PRIMA, les patientes éligibles au traitement par Zejula présentaient, avant le début du traitement, les paramètres hématologiques suivants : polynucléaires neutrophiles (PNN) $\geq 1\ 500/\mu\text{L}$; plaquettes $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$ et hémoglobine $\geq 10\ \text{g/dL}$. L'incidence globale des cas de thrombopénies, anémies, et neutropénies de grade ≥ 3 ont été rapportés respectivement, via les résultats cliniques et/ou de laboratoire, chez 39 %, 31% et 21% des patientes traitées par Zejula. L'arrêt du traitement était lié à une thrombocytopénie, une anémie ou une neutropénie, respectivement chez 4%, 2% et 2% des patientes.

Chez les patientes ayant reçu une dose d'initiation de Zejula en fonction du poids ou du taux initiaux de plaquettes, des thrombopénies, anémies, et neutropénies de grade ≥ 3 ont été rapportés, respectivement chez 21 %, 23 % et 15% des patientes traitées par Zejula. L'arrêt de traitement était lié à une thrombocytopénie, une anémie ou une neutropénie, respectivement chez 3%, 3% et 2% des patientes.

Durant l'étude NOVA, les patientes éligibles au traitement par Zejula présentaient, avant le début du traitement, les paramètres hématologiques initiaux suivants : numération absolue des neutrophiles (NAN) $\geq 1\ 500/\mu\text{L}$; plaquettes $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$ et hémoglobine $\geq 9\ \text{g/dL}$. Des effets indésirables hématologiques (thrombopénie, anémie, neutropénie) ont été rapportés chez les patientes traitées par Zejula. Durant l'étude NOVA, 48 des 367 (13 %) patientes ont présenté un saignement associé à une thrombopénie ; tous les événements hémorragiques avec une thrombopénie concomitante présentaient une sévérité de grade 1 ou 2, à l'exception d'un événement de grade 3 associant pétéchie et hématome, observé dans le contexte d'un événement indésirable grave de pancytopénie. Une thrombopénie est survenue plus fréquemment chez les patientes dont la numération plaquettaire initiale était inférieure à $180 \times 10^9/\text{L}$. Environ 76 % des patientes qui ont été traitées par Zejula et dont la numération plaquettaire initiale était $< 180 \times 10^9/\text{L}$, ont présenté une thrombopénie de tous grades, et 45 % des patientes ont présenté une thrombopénie de grades 3/4. Une pancytopénie a été observée chez $< 1\ %$ des patientes recevant du niraparib. Si une patiente développe une toxicité hématologique sévère persistante, y compris une pancytopénie, qui ne se résout pas dans les 28 jours suivant l'interruption du traitement, Zejula doit être arrêté.

Un suivi de la numération formule sanguine une fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois pendant les 10 mois de traitement suivants et régulièrement par la suite est recommandé afin de surveiller l'apparition de modifications cliniquement significatives des paramètres hématologiques pendant le traitement (voir la rubrique 4.2).

Si une patiente développe une toxicité hématologique sévère persistante qui ne se résout pas dans les 28 jours suivant l'interruption du traitement, Zejula doit être arrêté.

En raison du risque de thrombopénie, les anticoagulants et les médicaments connus pour réduire le nombre des plaquettes doivent être utilisés avec prudence (voir la rubrique 4.8).

Syndrome myélodysplasique/Leucémie aiguë myéloïde

Dans les études cliniques, l'incidence globale des cas de syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde (SMD/LAM), était de 0,8 % (15/1785), dont des cas avec issue fatale, chez des patientes traitées avec Zejula en monothérapie. Parmi ces 15 patientes, 1 patiente a été traitée dans PRIMA, 11 patientes dans NOVA et 3 patientes dans l'étude QUADRA. Des cas supplémentaires de SMD/LAM ont été documentés chez des patientes traitées avec Zejula dans des études d'association ou dans des notifications de post commercialisation.

La durée du traitement par Zejula chez les patientes qui ont développé un SMD/LAM variait de 0,5 mois à > 9 ans. Les cas étaient typiques de SMD/LAM secondaire, lié au traitement anticancéreux. Toutes les patientes avaient reçu auparavant une chimiothérapie contenant du platine et un grand

nombre d'entre elles avaient également reçu d'autres agents endommageant l'ADN et de la radiothérapie. Certaines des patientes avaient des antécédents de dysplasie médullaire.

Si le SMD et/ou la LAM sont confirmés pendant le traitement par Zejula, le traitement doit être arrêté et la patiente traitée de manière appropriée.

Hypertension, y compris crise hypertensive

Des cas d'hypertension, y compris de crise hypertensive, ont été rapportés avec l'utilisation de Zejula (voir la rubrique 4.8). Toute hypertension artérielle préexistante doit être efficacement contrôlée avant le début du traitement par Zejula. La tension artérielle doit être surveillée au moins une fois par semaine pendant deux mois, puis une fois par mois pendant la première année et régulièrement par la suite pendant le traitement par Zejula. La surveillance de la tension artérielle à domicile peut être envisagée pour les patientes appropriées, après qu'elles aient été informées de la nécessité de contacter un professionnel de santé en cas d'augmentation de leur tension artérielle.

L'hypertension doit être prise en charge médicalement avec des antihypertenseurs et également avec un ajustement de la dose de Zejula (voir la rubrique 4.2), si nécessaire. Dans le programme clinique, la tension artérielle était mesurée le premier jour (J1) de chaque cycle de 28 jours, pendant la durée du traitement par Zejula. Dans la plupart des cas, l'hypertension artérielle était contrôlée de façon adéquate avec un traitement antihypertenseur standard avec ou sans ajustement de la dose de Zejula (voir la rubrique 4.2). Zejula doit être arrêté en cas de crise hypertensive ou en cas d'hypertension cliniquement significative qui ne peut être contrôlée de façon satisfaisante par un traitement antihypertenseur.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ont été rapportés chez des patientes recevant Zejula (voir rubrique 4.8). Le SEPR est un syndrome neurologique rare et réversible qui peut se traduire par des symptômes d'évolution rapide incluant des convulsions, des maux de tête, une détérioration de l'état mental, des troubles visuels ou une cécité corticale, avec ou sans hypertension associée. Le diagnostic de SEPR doit être confirmé par imagerie cérébrale, de préférence par imagerie à résonance magnétique (IRM).

En cas de SEPR, il est recommandé d'arrêter Zejula et de traiter les symptômes spécifiques y compris l'hypertension. La sécurité de la réintroduction du traitement par Zejula chez des patientes ayant préalablement présenté un SEPR n'est pas connue.

Grossesse/contraception

Zejula ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer non disposées à utiliser une contraception fiable au cours du traitement et pendant 1 mois après avoir reçu la dernière dose de Zejula (voir la rubrique 4.6). Un test de grossesse doit être effectué sur toutes les femmes en âge de procréer avant le traitement.

Lactose

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

Tartrazine (E 102)

Ce médicament contient de la tartrazine (E 102), qui peut provoquer des réactions allergiques.

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

Interactions pharmacodynamiques

L'association de niraparib avec des vaccins ou des agents immunosuppresseurs n'a pas été étudiée.

Les données sur le niraparib en association avec des médicaments cytotoxiques sont limitées. Par conséquent, il convient d'être prudent si le niraparib est utilisé en association avec des vaccins, des agents immunosuppresseurs ou d'autres médicaments cytotoxiques.

Interactions pharmacocinétiques

Effet d'autres médicaments sur le niraparib

Niraparib comme substrat des CYP (CYP2A6 et CYP3A4)

Le niraparib est un substrat des carboxylestérases (CE) et des UDP-glucuronosyltransférases (UGT) *in vivo*. Le métabolisme oxydatif du niraparib est minime *in vivo*. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Zejula en cas d'administration concomitante avec des médicaments connus pour inhiber des enzymes CYP (par exemple, itraconazole, ritonavir et clarithromycine) ou induire des enzymes CYP (par exemple rifampicine, carbamazépine et phénytoïne).

Niraparib comme substrat des transporteurs d'efflux (P-gp, BCRP et MATE 1/2)

Le niraparib est un substrat de la glycoprotéine-P (P-gp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Toutefois, en raison de sa perméabilité et biodisponibilité élevées, le risque d'interactions cliniquement importantes avec des médicaments qui inhibent ces transporteurs est peu probable. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Zejula en cas d'administration concomitante avec des médicaments connus pour inhiber la P-gp (par exemple, amiodarone, vérapamil) ou la BCRP (par exemple, osimertinib, velpatasvir et eltrombopag).

Le niraparib n'est pas un substrat de pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP). Le métabolite principal M1 n'est pas un substrat de la P-gp, de la BCRP ou de la BSEP. Le niraparib n'est pas un substrat de MATE 1 ou 2, alors que M1 est un substrat des deux.

Niraparib comme substrat des transporteurs d'influx hépatique (OATP1B1, OATP1B3 et OCT1)

Ni le niraparib ni M1 ne sont des substrats des polypeptides de transport d'anions organiques 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3), ou du transporteur de cations organiques 1 (OCT1). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Zejula en cas d'administration concomitante avec des médicaments connus pour inhiber les transporteurs d'influx OATP1B1 ou 1B3 (par exemple, gemfibrozil, ritonavir) ou OCT1 (par exemple, dolutégravir).

Niraparib comme substrat des transporteurs d'influx rénal (OAT1, OAT3 et OCT2)

Ni le niraparib ni M1 ne sont des substrats des transporteurs d'anions organiques 1 (OAT1), 3 (OAT3), ou du transporteur de cations organiques 2 (OCT2). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Zejula en cas d'administration concomitante avec des médicaments connus pour inhiber les transporteurs d'influx OAT1 (par exemple, probénécide) or OAT3 (par exemple, probénécide, diclofénac), ou OCT2 (par exemple, cimétidine, quinidine).

Effet du niraparib sur d'autres médicaments

Inhibition des CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4)

Ni le niraparib ni M1 ne sont des inhibiteurs d'enzymes CYP métabolisant les substances actives, notamment CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4/5.

Bien qu'une inhibition du CYP3A4 dans le foie ne soit pas attendue, le potentiel d'inhibition de CYP3A4 au niveau intestinal n'a pas été établi à des concentrations significatives de niraparib. Par conséquent, la prudence est recommandée lorsque le niraparib est administré en concomitance avec des substances actives dont le métabolisme est dépendant du CYP3A4 et, notamment, celles ayant une plage thérapeutique étroite (par exemple, ciclosporine, tacrolimus, alfentanil, ergotamine, pimozide, quétiapine et halofantrine).

Induction des CYP (CYP1A2 et CYP3A4)

Ni le niraparib ni M1 ne sont des inducteurs du CYP3A4 *in vitro*. *In vitro*, le niraparib induit faiblement le CYP1A2 aux concentrations élevées et l'importance clinique de cet effet ne doit pas être totalement négligée. M1 n'est pas un inducteur du CYP1A2. Par conséquent, la prudence est recommandée lorsque le niraparib est administré en concomitance avec des substances actives dont le métabolisme est dépendant du CYP1A2 et, notamment, celles ayant une plage thérapeutique étroite (par exemple, clozapine, théophylline et ropinirole).

Inhibition des transporteurs d'efflux (P-gp, BCRP, BSEP et MATE 1/2)

Le niraparib n'est pas un inhibiteur de la BSEP. *In vitro*, le niraparib inhibe très faiblement la P-gp et la BCRP avec un $IC_{50} = 161 \mu M$ et $5,8 \mu M$, respectivement. Par conséquent, bien qu'improbable, une interaction cliniquement significative liée à une inhibition de ces transporteurs d'efflux ne peut être exclue. Par conséquent, la prudence est recommandée lorsque le niraparib est administré en concomitance avec des substrats de la BCRP (irinotécan, rosuvastatine, simvastatine, atorvastatine et méthotrexate).

Le niraparib est un inhibiteur de MATE 1 et 2 avec un IC_{50} de $0,18 \mu M$ et $\leq 0,14 \mu M$, respectivement. Une augmentation des concentrations plasmatiques de médicaments étant substrats de ces

transporteurs (p. ex. metformine), administrés en concomitance, ne peut être exclue.

Le principal métabolite M1 ne semble pas être un inhibiteur de la P-gp, de la BCRP, de la BSEP ou de MATE 1/2.

Inhibition des transporteurs d'influx hépatique (OATP1B1, OATP1B3 et OCT1)

Ni le niraparib ni M1 ne sont des inhibiteurs des polypeptides de transport d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) ou 1B3 (OATP1B3).

In vitro, le niraparib inhibe faiblement le transporteur de cations organiques 1 (OCT1) avec un $IC_{50} = 34,4 \mu M$. La prudence est recommandée lorsque le niraparib est administré en concomitance avec des substances actives qui subissent un transport d'absorption par OCT1 comme la metformine.

Inhibition des transporteurs d'influx rénaux (OAT1, OAT3 et OCT2)

Ni le niraparib ni M1 n'inhibent les transporteurs d'anions organiques 1 (OAT1), 3 (OAT3), ou le transporteur de cations organiques 2 (OCT2).

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez les femmes

Les femmes en âge de procréer ne doivent pas devenir enceintes au cours du traitement et ne doivent pas être enceintes au début du traitement. Un test de grossesse doit être effectué chez toutes les femmes en âge de procréer avant le traitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 1 mois après avoir reçu la dernière prise de Zejula.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du niraparib chez la femme enceinte. Des études de toxicité pour la reproduction et le développement chez l'animal n'ont pas été menées. Cependant, sur la base de son mécanisme d'action, le niraparib pourrait nuire à l'embryon ou au fœtus, incluant des effets létaux et tératogènes sur l'embryon, lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Zejula ne doit pas être utilisé durant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le niraparib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. L'allaitement est contre-indiqué au cours de l'administration de Zejula et pendant 1 mois après avoir reçu la dernière prise de Zejula (voir la rubrique 4.3).

Fertilité

Il n'existe aucune donnée clinique sur la fertilité. Une réduction réversible de la spermatogenèse a été observée chez les rats et les chiens (voir la rubrique 5.3).

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

Zejula a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patientes qui prennent Zejula peuvent éprouver une asthénie, de la fatigue et des sensations vertigineuses. Les patientes qui présentent ces symptômes doivent être prudentes lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables (EI) de tous les grades survenant chez $\geq 10 \%$ des 851 patientes traitées par Zejula en monothérapie dans les études groupées PRIMA (avec une dose initiale de 200 mg ou de 300 mg) et NOVA étaient : nausées, anémie, thrombopénie, fatigue, constipation, vomissements, céphalée, insomnie, diminution du nombre de plaquettes, neutropénie, douleur abdominale, appétit diminué, diarrhée, dyspnée, hypertension, asthénie, sensation vertigineuse, diminution du nombre de neutrophiles, toux, arthralgie, dorsalgie, diminution du nombre de globules blancs et bouffée de chaleur.

Les effets indésirables graves les plus fréquents > 1 % (fréquence des effets apparus sous traitement) ont été : thrombopénie et anémie.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés sur la base des données groupées issues des études cliniques PRIMA et NOVA chez des patientes traitées par Zejula en monothérapie (voir le tableau 4).

Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 4 : Effets indésirables rapportés chez les patients traités avec une dose fixe initiale de 300mg/jour de Zejula (PRIMA et NOVA études cliniques groupées)

Classe de système d'organe	Fréquence de tous grades CTCAE*	Fréquence de grade 3 ou 4 CTCAE*
Infections et infestations	Très fréquent Infection des voies urinaires Fréquent Bronchite, conjonctivite	Peu fréquent Infection des voies urinaires, bronchite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent Thrombopénie, anémie, neutropénie, leucopénie Peu fréquent Pancytopénie, neutropénie fébrile	Très fréquent Thrombopénie, anémie, neutropénie Fréquent Leucopénie Peu fréquent Pancytopénie, neutropénie fébrile
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent Appétit diminué Fréquent Hypokaliémie	Fréquent Hypokaliémie Peu fréquent Appétit diminué
Affections psychiatriques	Très fréquent Insomnie Fréquent Anxiété, dépression	Peu fréquent Insomnie, anxiété, dépression
Affections du système nerveux	Très fréquent Céphalée, sensation vertigineuse Fréquent : Dysgueusie Rare Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)**	Peu fréquent Céphalée
Affections cardiaques	Très fréquent Palpitations Fréquent Tachycardie	
Affections vasculaires	Très fréquent Hypertension Rare Crise hypertensive	Fréquent Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent Dyspnée, toux, rhinopharyngite Fréquent Épistaxis	Peu fréquent Dyspnée, épistaxis

Classe de système d'organe	Fréquence de tous grades CTCAE*	Fréquence de grade 3 ou 4 CTCAE*
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Nausée, constipation, vomissement, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie Fréquent Bouche sèche, distension abdominale, inflammation muqueuse, stomatite	Fréquent Nausée, vomissement, douleur abdominale Peu fréquent Diarrhée, constipation, inflammation muqueuse, stomatite, bouche sèche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent Photosensibilité, éruption cutanée	Peu fréquent Photosensibilité, éruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent Dorsalgie, arthralgie Fréquent Myalgie	Peu fréquent Dorsalgie, arthralgie, myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent Fatigue, asthénie Fréquent Œdème périphérique	Fréquent Fatigue, asthénie
Investigations	Fréquent Gamma-glutamyl transférase augmentée, ASAT augmentée, créatinine sanguine augmentée, ALAT augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée, poids diminué	Fréquent Gamma-glutamyl transférase augmentée, ALAT augmentée Peu fréquent ASAT augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée

*CTCAE=Critères de terminologie communs pour les événements indésirables version 4.02 (« Common Terminology Criteria for Adverse Event »)

** Sur la base des données des essais cliniques réalisés avec le niraparib. Cela n'est pas limité à l'étude clinique pivotale en monothérapie ENGOT-OV16.

Les événements indésirables observés dans le groupe des patientes ayant reçu Zejula à une dose initiale de 200 mg, basée sur le poids ou le taux de plaquettes initiaux, avaient une fréquence similaire ou inférieure comparativement au groupe ayant reçu 300 mg (tableau 4). Voir la rubrique 4.4 pour les informations spécifiques concernant la fréquence des thrombopénie, anémie et neutropénie.

Description des événements indésirables sélectionnés

Les effets indésirables hématologiques (thrombopénie, anémie, neutropénie) incluant les diagnostics cliniques et/ou les résultats de laboratoire sont généralement survenus précocement après le début du traitement par niraparib et leur incidence diminue avec le temps.

Dans le programme clinique, les événements indésirables hématologiques ont été pris en charge par la surveillance des paramètres biologiques, la modification de la dose (voir la rubrique 4.2).

Thrombopénie

Dans PRIMA, 39 % des patientes recevant Zejula ont présenté une thrombopénie de grades 3/4 comparativement à 0,4 % des patientes dans le groupe placebo, avec un délai médian de 22 jours (plage de 15 à 335 jours) entre la première dose et la première survenue de la thrombopénie et avec une durée médiane de 6 jours (plage de 1 à 374 jours). Le traitement a été arrêté pour une thrombopénie chez 4 % des patientes.

Dans NOVA, environ 60 % des patientes recevant Zejula ont présenté une thrombopénie de tous grades, et 34 % des patientes ont présentées une thrombopénie de grades 3/4. Chez les patients dont la numération plaquettaire de base était inférieure à $180 \times 10^9/L$, une thrombopénie de tout grade ou de grades 3/4 s'est produite chez 76 % et 45 % des patientes, respectivement. Le délai médian d'apparition des thrombopénies tous grades confondus et de grades 3/4 était de 22 jours et de 23 jours, respectivement. Le taux de nouveaux cas de thrombopénie après que d'importantes modifications de la dose aient été apportées durant les deux premiers mois du traitement, était de

1,2 % au Cycle 4. La durée médiane des thrombopénies tous grades confondus était de 23 jours et la durée médiane des thrombopénies de grades 3/4 était 10 jours. Les patientes traitées par Zejula qui développent une thrombopénie peuvent avoir un risque accru d'hémorragie. Dans le programme clinique, la thrombopénie a été prise en charge par la surveillance des paramètres biologiques, la modification de la dose et la transfusion de plaquettes, le cas échéant (voir la rubrique 4.2). Un arrêt du traitement dû à des événements de thrombopénie (thrombopénie et numération plaquettaire diminuée) a eu lieu chez environ 3 % des patientes.

Anémie

Dans PRIMA, 31 % des patientes recevant Zejula ont présenté une anémie de grades 3/4, comparativement à 2 % des patientes dans le groupe placebo, avec un délai médian d'apparition de 80 jours (plage de 15 à 533 jours) entre la première dose et la première survenue de l'anémie et une durée médiane de 7 jours (plage de 1 à 119 jours). Le traitement a été arrêté pour une anémie chez 2 % des patientes.

Dans NOVA, environ 50 % des patientes recevant Zejula ont présenté une anémie de tous grades, et 25 % des patientes ont présentées une anémie de grades 3/4. Le délai médian d'apparition des anémies tous grades confondus était de 42 jours et de 85 jours pour les événements de grades 3/4. La durée médiane des anémies tous grades confondus était de 63 jours et de 8 jours pour les événements de grades 3/4. Une anémie de tout grade peut persister pendant le traitement avec Zejula. Dans le programme clinique, l'anémie a été prise en charge par la surveillance des paramètres biologiques, la modification de la dose (voir la rubrique 4.2) et, le cas échéant, avec des transfusions de globules rouges. Un arrêt du traitement dû à une anémie a eu lieu chez 1 % des patientes.

Neutropénie

Dans PRIMA, 21 % des patientes recevant Zejula ont présenté une neutropénie de grades 3/4, comparativement à 1 % des patientes dans le groupe placebo, avec un délai médian d'apparition de 29 jours (plage de 15 à 421 jours) entre la première dose et la première survenue de la neutropénie et une durée médiane de 8 jours (plage de 1 à 42 jours). Le traitement a été arrêté pour une neutropénie chez 2 % des patientes.

Dans NOVA, environ 30 % des patientes recevant Zejula ont présenté une neutropénie de tous grades, et 20 % des patientes ont présentées une neutropénie de grades 3/4. Le délai médian d'apparition des neutropénies tous grades confondus était de 27 jours et de 29 jours pour les événements de grades 3/4. La durée médiane des neutropénies tous grades confondus était de 26 jours et de 13 jours pour les événements de grades 3/4. En outre, des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF) ont été administrés à environ 6 % des patientes traitées par niraparib comme traitement concomitant pour la neutropénie. Un arrêt du traitement dû à des événements de neutropénie a eu lieu chez 2 % des patientes.

Hypertension

Dans PRIMA, des cas d'hypertension de grades 3/4, sont intervenus chez 6 % des patientes traitées par Zejula comparativement à 1 % des patientes dans le groupe placebo, avec un délai médian d'apparition de 50 jours (plage de 1 à 589 jours) entre la première dose et la première survenue d'hypertension et une durée médiane de 12 jours (plage de 1 à 61 jours). Le traitement a été arrêté chez 0 % des patientes pour une hypertension.

Dans NOVA, l'hypertension de tous grades s'est manifestée chez 19,3 % des patientes traitées par Zejula. Une hypertension de grades 3/4 a eu lieu chez 8,2 % des patientes. L'hypertension a été rapidement prise en charge par un traitement à base d'antihypertenseurs. Un arrêt du traitement dû à une hypertension a eu lieu chez < 1 % des patientes.

Population pédiatrique

Aucune étude n'a été réalisée chez des patientes pédiatriques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage de Zejula et les symptômes d'un surdosage ne sont pas établis. En cas de surdosage, les médecins doivent suivre les mesures d'accompagnement général et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres agents antinéoplasiques, code ATC : L01XX54.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le niraparib est un inhibiteur des enzymes poly(ADP-ribose) polymérase (PARP), PARP-1 et PARP-2, qui jouent un rôle dans la réparation de l'ADN. Des études *in vitro* ont montré que la cytotoxicité induite par le niraparib peut impliquer l'inhibition de l'activité enzymatique de PARP et la formation accrue de complexes ADN-PARP, provoquant des dommages à l'ADN, l'apoptose et la mort cellulaire. Une cytotoxicité accrue induite par le niraparib a été observée dans les lignées de cellules tumorales avec ou sans déficit en gènes suppresseurs de tumeur *BRCA 1 et 2* (« BREast CAncer »). Dans un modèle orthotopique, chez la souris, de xénogreffe de tumeurs dérivées de patientes (PDX) atteintes d'un cancer de l'ovaire séreux, le niraparib a montré une réduction de la croissance de la tumeur chez les mutants *BRCA 1 et 2*, *BRCA* sauvage mais avec déficit en recombinaison homologue (HR) et pour les tumeurs avec *BRCA* sauvage et sans déficit détectable en HR.

Efficacité et sécurité clinique

En première ligne de traitement pour le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire.

Dans l'étude PRIMA, contrôlée contre placebo, en double aveugle, les patientes (n = 733) présentant une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine ont été randomisées selon un rapport de 2/1 dans le groupe Zejula ou dans le groupe placebo. La dose initiale recommandée dans l'étude était de 200 mg ou de 300 mg en fonction du poids ou de la numération plaquettaire à l'inclusion. L'étude a inclus également des patientes recevant une dose initiale de 300 mg une fois/jour, indépendamment de leur poids et de leur numération plaquettaire.

Les patientes ont été randomisées à l'issue d'une chimiothérapie de première intention à base de sels de platine +/- une chirurgie. Le bevacizumab était autorisé avec la chimiothérapie. Les patientes ayant eu une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie de réduction tumorale d'intervalle pouvaient avoir une maladie résiduelle visible ou aucune maladie résiduelle. La randomisation a été stratifiée en fonction de la meilleure réponse pendant le traitement standard à base de sels de platine (réponse complète/réponse partielle), d'une chimiothérapie néoadjuvante (NACT) (Oui/Non) et du statut de déficience de recombinaison homologue (HRD+/HRD- ou indéterminé). La recherche du statut HRD a été effectuée à l'aide du test HRD sur tissu tumoral obtenu au moment du diagnostic initial.

Les patientes commençaient le traitement au Cycle 1/Jour 1 (C1/J1) avec 200 ou 300 mg de Zejula ou le placebo, à raison d'une fois/jour pendant des cycles continus de 28 jours. Des visites au centre avaient lieu à chaque cycle (4 semaines ± 3 jours). Dans l'étude PRIMA, le traitement a été interrompu chez 52 % des patientes pendant le cycle 1, la posologie a été diminuée chez 9 % des patientes pendant le cycle 1 et chez 47 % des patientes pendant le cycle 2.

L'étude PRIMA a démarré avec une dose initiale de 300 mg une fois/jour par cycles continus de 28 jours (dose ci-après désignée sous le terme de dose initiale fixe). D'après des analyses rétrospectives de l'étude NOVA, la dose initiale de PRIMA a été modifiée par l'amendement n°2 du protocole. Dès lors, les patientes ayant à l'inclusion un poids ≥ 77 kg et une numération plaquettaire ≥ 150 000/μl recevaient chaque jour 300 mg de Zejula (3 gélules de 100 mg) ou le placebo (3 gélules) et celles ayant à l'inclusion un poids < 77 kg ou une numération plaquettaire < 150 000/μl recevaient chaque jour 200 mg de Zejula (2 gélules de 100 mg) ou le placebo (2 gélules) (dose ci-après désignée sous le terme de dose initiale individualisée)

Dans l'ensemble, chez les patientes ayant reçu Zejula, l'intensité de dose médiane était de 181,3 mg/jour et l'intensité de dose relative médiane était de 63 %. Chez les patientes qui prenaient la dose initiale individualisée, l'intensité de dose médiane était de 178,6 mg/jour et l'intensité de dose relative médiane était de 66 %. Chez les patientes qui ont reçu la dose initiale fixe, l'intensité de dose médiane était de 181,8 mg/jour et l'intensité de dose relative médiane était de 61 %.

La survie sans progression (SSP), principal critère d'efficacité, a été déterminée par un examen indépendant en aveugle (blinded independent central review, BICR), critères RECIST (version 1.1). La survie globale (SG) était un critère d'efficacité secondaire clé. L'analyse de SSP était hiérarchisée : d'abord dans la population HR déficiente (HRD+), puis dans l'ensemble de la population. L'âge médian était de 62 ans, avec un intervalle de 32 à 85 ans chez les patientes randomisées dans le groupe Zejula, et avec un intervalle de 33 à 88 ans chez les patientes randomisées dans le groupe placebo. Quatre-vingt-neuf pour cent des patientes étaient caucasiennes. Soixante-neuf pour cent des patientes randomisées dans le groupe Zejula et 71 % des patientes randomisées dans le groupe placebo avaient un indice ECOG de 0 à l'inclusion dans l'étude. Dans l'ensemble de la population, 65 % des patientes avaient une maladie de stade III et 35 % avaient une maladie de stade IV. Soixante-sept pour cent des patientes avaient reçu une chimiothérapie néoadjuvante. Soixante-neuf pour cent des patientes avaient une réponse complète à la chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine.

L'étude PRIMA a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP chez les patientes randomisées dans le groupe Zejula par rapport aux patientes du groupe placebo dans la population HR déficiente et dans la population totale (Tableau 5 et Figures 1 et 2).

Tableau 5: Résultats d'efficacité – PRIMA (déterminés par BICR)

	Population HRD		Population totale	
	Zejula (N=247)	placebo (N=126)	Zejula (N=487)	placebo (N=246)
PFS médiane (95% IC) ^b	21.9 (19.3, NE)	10.4 (8.1, 12.1)	13.8 (11.5, 14.9)	8.2 (7.3, 8.5)
Hazard ratio (HR) (95% IC)	0.43 (0.31, 0.59)		0.62 (0.50, 0.76)	
Valeur p	<0.0001		<0.0001	

Chez les patientes ayant reçu une dose individualisée (dose de 200 ou 300 mg) de Zejula en fonction de leur poids ou de leur numération plaquettaire à l'inclusion, une efficacité comparable a été observée chez les patientes qui ont reçu une dose fixe avec un hazard ratio de 0,39 (IC à 95 % [0,22 – 0,72]) dans la population HR déficiente et un hazard ratio de 0,69 (IC à 95 % [0,48 – 0,98]) dans la population totale. Chez les patientes ayant reçu une dose fixe (dose de 300mg) le hazard ratio était de 0,44 (IC à 95 % [0,22 – 0,73]) dans la population HR déficiente et le hazard ratio était de 0,59 (IC à 95 % [0,46 – 0,76]) dans la population totale.

Figure 1:
Survie sans progression chez les patientes avec tumeurs HR déficientes (population ITT, N=373)

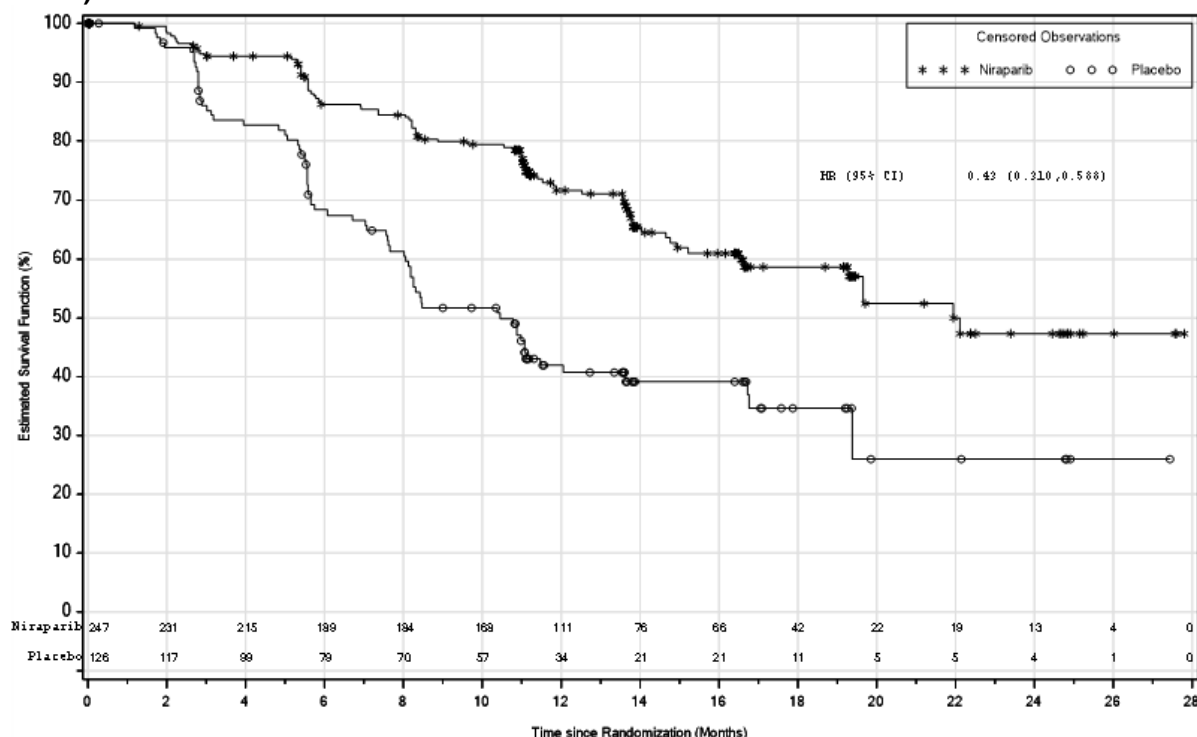
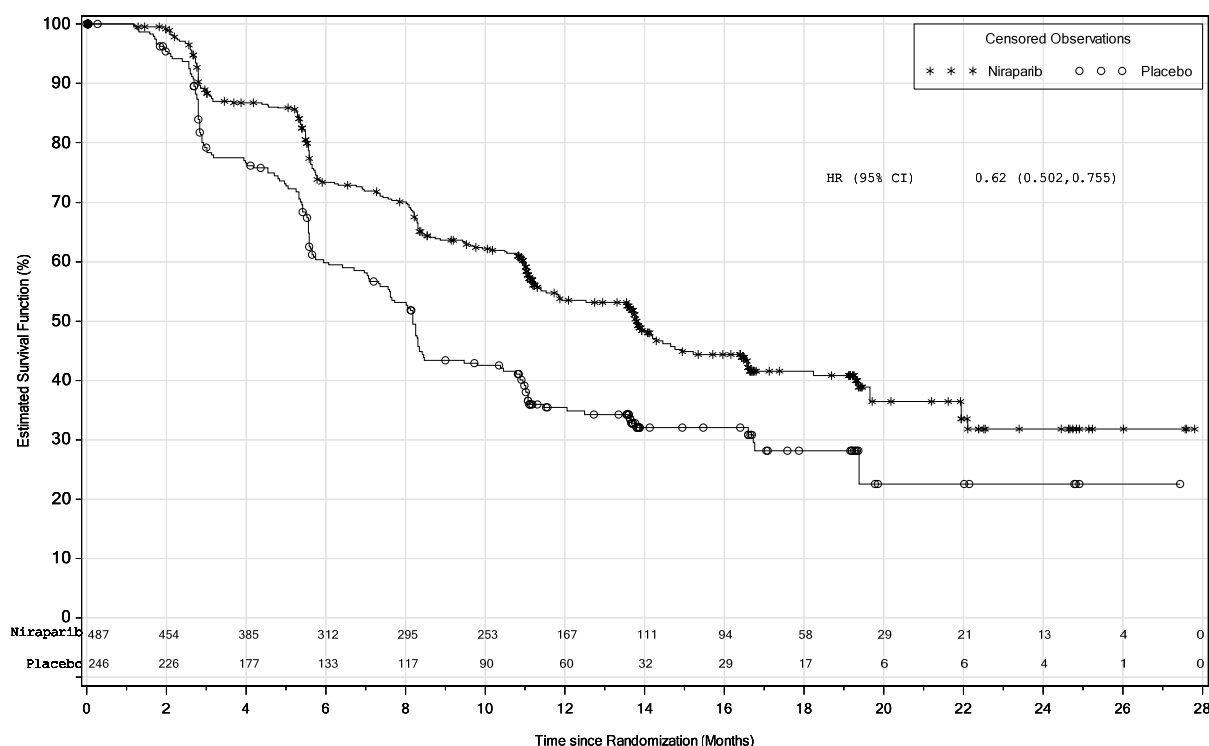


Figure 2: Survie sans progression dans la population totale (population ITT, N=733)



Dans la population HR déficiente, un hazard ratio de 0,40 (IC à 95 % [0,27 – 0,62]) a été observé dans le sous-groupe de patientes présentant un cancer de l'ovaire avec mutation du gène *BRCA* (N = 223). Dans le sous-groupe de patientes sans mutation du gène *BRCA* (N = 150), un hazard ratio de 0,50 (IC à 95 % [0,31 – 0,83]) a été observé. Dans la population HRD négative (N = 249), un hazard ratio de 0,68 (IC à 95 % [0,49 – 0,94]) a été observé.

Lors de l'analyse principale de la SSP, l'analyse intermédiaire de la SG a mis en évidence un hazard ratio de 0,70 (IC à 95 % [0,44 – 1,11]) avec une survie estimée à deux ans après randomisation de 84 % des patientes recevant Zejula, comparativement à 77 % des patientes recevant le placebo. Dans la population présentant un HR déficient (HRD+), le hazard ratio était de 0,61 (IC à 95 % [0,265 – 1,388]) et dans la population HRD- le risque relatif était de 0,51 (IC à 95 % [0,271 – 0,973]).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre Zejula et le placebo concernant les symptômes déclarés par les patientes ou la qualité de vie liée à la santé ou HRQoL mesurée par les taux d'amélioration ou d'aggravation du FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI), du EQ-5D-5L et du EORTC-QLQ.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zejula dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du cancer ovarien (à l'exclusion du rhabdomyosarcome et des tumeurs de la lignée germinale). (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration d'une dose unique de 300 mg de niraparib à jeun, le niraparib était mesurable dans le plasma dans les 30 minutes et la concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}) pour le niraparib était atteinte en 3 heures environ [804 ng/mL (% CV : 50,2 %)]. Après des doses orales multiples de niraparib comprises entre 30 mg et 400 mg une fois par jour, l'accumulation de niraparib était environ 2 à 3 fois plus importante.

Les expositions systémiques (C_{max} et ASC) au niraparib ont augmenté de manière proportionnelle à la dose lorsque la dose de niraparib augmentait de 30 mg à 400 mg. La biodisponibilité absolue du niraparib est d'environ 73 %, ce qui indique un effet de premier passage minime.

Un repas riche en matières grasses concomitant n'a pas modifié de manière significative les paramètres pharmacocinétiques du niraparib après administration de 300 mg de niraparib.

Distribution

Le niraparib était modérément lié aux protéines du plasma humain (83,0 %), principalement avec l'albumine sérique. Dans une analyse pharmacocinétique de population de niraparib, le Vd/F était de 1 074 L chez les patientes atteintes de cancer, indiquant une distribution tissulaire étendue du Niraparib.

Biotransformation

Le niraparib est principalement métabolisé par des carboxylestérases (CE) pour former un métabolite inactif majeur, M1. Dans une étude du bilan massique, M1 et M10 (les glucuronides de M1 formés par la suite) étaient les principaux métabolites circulants.

Élimination

Après une dose orale unique de 300 mg de niraparib, la demi-vie terminale moyenne ($t_{1/2}$) du niraparib était comprise entre 48 et 51 heures (environ 2 jours). Dans une analyse pharmacocinétique de population, la clairance totale apparente (CL/F) du niraparib était de 16,2 l/h chez les patientes atteintes de cancer.

Le niraparib est principalement éliminé par les voies hépato-biliaire et rénale. Après administration d'une dose orale unique de 300 mg de [14 C]-niraparib, en moyenne, 86,2 % (intervalle : 71 % à 91 %) de la dose était retrouvé dans les urines et les selles sur 21 jours. La récupération de la radioactivité dans les urines représentait 47,5 % (intervalle : 33,4 % à 60,2 %) et celle dans les selles 38,8 % (intervalle : 28,3 % à 47,0 %) de la dose. Dans des échantillons groupés recueillis pendant 6 jours, 40,0 % de la dose ont été retrouvés dans les urines, principalement sous forme de métabolites, et 31,6 % de la dose dans les selles, principalement sous forme de niraparib inchangé.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Dans l'analyse pharmacocinétique de population des données provenant d'études cliniques chez des patients, la préexistence d'une insuffisance rénale légère (CLCr < 90 - \geq 60 mL/min) ou modérée (CLCr < 60 - \geq 30 mL/min) n'a pas influé sur la clairance du niraparib. Aucune patiente avec insuffisance rénale sévère préexistante ou d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse n'a été identifiée dans les études cliniques (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Dans l'analyse pharmacocinétique de population des données provenant d'études cliniques chez des patientes, la préexistence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée n'a pas influé sur la clairance du niraparib. La pharmacocinétique du niraparib n'a pas été évaluée chez des patientes présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Âge, poids et race/origine ethnique

Les analyses pharmacocinétiques de population ont indiqué que l'âge, le poids et l'origine ethnique n'avaient eu aucun impact significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du niraparib.

Population pédiatrique

Aucune étude n'a été conduite pour étudier la pharmacocinétique du niraparib chez l'enfant.

5.3. Données de sécurité préclinique

Pharmacologie secondaire

In vitro, le niraparib inhibe le transporteur de la dopamine (DAT) à des niveaux de concentration inférieurs aux niveaux d'exposition chez l'homme. Chez les souris, des doses uniques de niraparib ont augmenté les concentrations intracellulaires de dopamine et des métabolites dans le cortex. Une réduction de l'activité locomotrice a été observée dans l'une des deux études à dose unique chez la souris. L'importance clinique de ces résultats est inconnue. Aucun effet sur les paramètres comportementaux et/ou neurologiques n'ont été observés dans les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le chien aux niveaux d'exposition du SNC estimés semblable ou en dessous des niveaux d'exposition thérapeutiques attendus.

Toxicité à dose répétée

Dans les études de toxicité à dose orale répétée, le niraparib a été administré tous les jours jusqu'à 3 mois chez des rats et des chiens. Le principal organe cible chez les deux espèces était la moelle osseuse, avec des changements associés dans les paramètres hématologiques périphériques. En outre, une diminution de la spermatogenèse a été constatée dans les deux espèces. Ces observations sont apparues à des expositions inférieures à celles observées en clinique et ont été en grande partie réversibles dans les 4 semaines après l'arrêt du dosage.

Génotoxicité

Le niraparib n'a pas montré d'effet mutagène dans le test bactérien de mutation inverse (test d'Ames) mais il était clastogène dans un test *in vitro* d'aberrations chromosomiques chez les mammifères et dans un test *in vivo* du micronoyau réalisé sur de la moelle osseuse de rat. Cette clastogénicité est cohérente avec l'instabilité génomique résultant de la pharmacologie primaire du niraparib et indique un potentiel de génotoxicité chez l'homme.

Toxicologie de la reproduction

Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été réalisée avec le niraparib.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec le niraparib.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule

Stéarate de magnésium
Lactose monohydraté

Enveloppe de la gélule

Dioxyde de titane (E171)
Gélatine
Bleu brillant FCF (E133)
Érythrosine (E127)
Tartrazine (E102)

Encre d'impression

Gomme laque (E904)
Propylène-glycol (E1520)
Hydroxyde de potassium (E525)
Oxyde de fer noir (E172)
Hydroxyde de sodium (E524)
Povidone (E1201)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver à température inférieure à 30 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées Aclar/PVC/feuille d'aluminium, pour délivrance à l'unité, en boîtes de 84 × 1, 56 × 1

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

23 Rue François Jacob
92500 Rueil Malmaison

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

- CIP 34009 589 023 3 8 : 1 boîte de 56 gélules en plaquettes thermoformées Aclar/PVC/feuille d'aluminium
- CIP 34009 589 023 5 2 : 1 boîte de 84 gélules en plaquettes thermoformées Aclar/PVC/feuille d'aluminium

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

<{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement