

**Monographie de produit**  
**Avec Renseignements destinés aux patient·e·s**

<sup>Pr</sup>**ZEJULA**

comprimés de niraparib, gélules de niraparib

Pour utilisation par voie orale, niraparib (sous forme de tosylate de niraparib) à 100 mg

Agent antinéoplasique

GlaxoSmithKline Inc.  
100 Milverton Drive  
Bureau 800  
Mississauga (Ontario)  
L5R 4H1

Date d'approbation :  
2025-05-26

Numéro de contrôle : 293823

*©2025 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.  
Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.*

## Modifications importantes apportées récemment à la monographie

[4 Posologie et administration, 4.4 Administration](#)

2023-08

### Table des matières

*Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.*

<b>Modifications importantes apportées récemment à la monographie.....</b>	<b>2</b>
<b>Table des matières .....</b>	<b>2</b>
<b>Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé .....</b>	<b>5</b>
<b>1 Indications .....</b>	<b>5</b>
1.1 Pédiatrie.....	5
1.2 Gériatrie.....	5
<b>2 Contre-indications.....</b>	<b>5</b>
<b>3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes .....</b>	<b>6</b>
<b>4 Posologie et administration.....</b>	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	6
4.4 Administration .....	9
4.5 Dose oubliée .....	9
<b>5 Surdose.....</b>	<b>9</b>
<b>6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement .....</b>	<b>10</b>
<b>7 Mises en garde et précautions .....</b>	<b>10</b>
Cancérogenèse et génotoxicité .....	10
Appareil cardiovasculaire.....	11
Conduite et utilisation de machines .....	11
Système sanguin et lymphatique.....	11
Système immunitaire .....	12
Surveillance et examens de laboratoire .....	12
Système nerveux.....	12
Santé reproductive .....	13
7.1 Populations particulières.....	13
7.1.1 Grossesse .....	13

7.1.2	Allaitement .....	13
7.1.3	Enfants et adolescents.....	13
7.1.4	Personnes âgées .....	13
<b>8</b>	<b>Effets indésirables .....</b>	<b>14</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables .....	14
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	16
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques....	21
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	21
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	24
<b>9</b>	<b>Interactions médicamenteuses .....</b>	<b>24</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	24
9.3	Interactions médicament-comportement.....	24
9.4	Interactions médicament-médicament.....	25
9.5	Interactions médicament-aliment.....	26
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	26
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	26
<b>10</b>	<b>Pharmacologie clinique .....</b>	<b>26</b>
10.1	Mode d'action .....	26
10.2	Pharmacodynamie.....	27
10.3	Pharmacocinétique.....	27
<b>11</b>	<b>Conservation, stabilité et mise au rebut.....</b>	<b>29</b>
<b>Partie 2 : Renseignements scientifiques .....</b>		<b>30</b>
<b>13</b>	<b>Renseignements pharmaceutiques .....</b>	<b>30</b>
<b>14</b>	<b>Études cliniques .....</b>	<b>31</b>
14.1	Études cliniques par indication.....	31
	Traitement d'entretien de première intention du cancer de l'ovaire parvenu à un stade avancé	31
	Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant .....	38
14.2	Études de biodisponibilité comparatives .....	42
<b>15</b>	<b>Microbiologie .....</b>	<b>43</b>
<b>16</b>	<b>Toxicologie non clinique .....</b>	<b>43</b>

Renseignements destinés aux patient·e·s..... 45

## Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

### 1 Indications

ZEJULA (gélules et comprimés de niraparib) est indiqué :

- en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire parvenu à un stade avancé, qui présentent une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie de première intention à base de platine.
- en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire récidivant, qui présentent une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine.

#### 1.1 Pédiatrie

**Pédiatrie (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 1.2 Gériatrie

**Gériatrie (> 65 ans) :** Dans l'ensemble, aucune différence quant à l'innocuité et à l'efficacité réelle de ZEJULA n'a été observée entre les patientes âgées et les patientes plus jeunes, mais une sensibilité accrue chez certaines personnes plus âgées ne peut être exclue.

### 2 Contre-indications

ZEJULA est contre-indiqué chez les patientes qui :

- sont hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6, [Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).
- allaitent (voir [7.1.2 Allaitement](#)).

### 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

#### Mises en garde et précautions importantes

- Le traitement par ZEJULA doit être instauré et supervisé par un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.
- Des cas de syndrome myélodysplasique (SMD) et de leucémie myéloïde aiguë (LMA) ont été signalés chez des patientes ayant reçu ZEJULA. Certains ont été mortels (voir [7 Mises en garde et précautions, Cancérogenèse et génotoxicité](#)).
- ZEJULA peut provoquer une aplasie médullaire (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Tableau 3](#)).
- Des cas d'hypertension, y compris des crises hypertensives, ont été rapportés avec l'utilisation de ZEJULA (voir [7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire](#) et [7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire](#)).
- ZEJULA peut causer des effets nocifs sur le fœtus s'il est administré à une femme enceinte (voir [7.1.1 Grossesse](#)).

### 4 Posologie et administration

#### 4.1 Considérations posologiques

Les patientes doivent s'être rétablies des effets toxiques hématologiques antérieurs ( $\leq$  grade 1) avant de commencer un traitement par ZEJULA (voir [7 Mises en garde et précautions, Système sanguin et lymphatique](#) et [7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire, Analyses hématologiques](#)).

Il pourrait être nécessaire d'ajuster la posologie chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Traitement d'entretien de première intention du cancer de l'ovaire parvenu à un stade avancé

- Chez les patientes pesant moins de 77 kg ou présentant une numération plaquettaire inférieure à 150 000/ $\mu$ L, la dose recommandée de ZEJULA est de 200 mg (deux gélules ou comprimés de 100 mg) par voie orale une fois par jour.
- Chez les patientes pesant 77 kg ou plus et présentant une numération plaquettaire de 150 000/ $\mu$ L ou plus, la dose recommandée de ZEJULA est de 300 mg (trois gélules ou comprimés de 100 mg) par voie orale une fois par jour.

Pour le traitement d'entretien de première intention du cancer de l'ovaire parvenu à un stade avancé, les patientes doivent amorcer le traitement par ZEJULA au plus tard 12 semaines après leur plus récent protocole de traitement à base de platine.

Le traitement par ZEJULA doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

## Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant

La dose recommandée de ZEJULA en monothérapie est de 300 mg (trois gélules ou comprimés de 100 mg) par voie orale une fois par jour.

Patientes de faible poids : Environ 25 % des patientes ayant pris part à l'essai de phase III (NOVA) pesaient moins de 58 kg, et environ 25 % pesaient plus de 77 kg. La fréquence des effets indésirables de grade 3 ou 4 était plus élevée chez les patientes de faible poids corporel (78 %) que chez les patientes ayant un poids élevé (53 %). Seulement 13 % des patientes de faible poids corporel sont restées à la dose de 300 mg au-delà du cycle 3. Une dose initiale de 200 mg pourrait être envisagée pour les patientes pesant moins de 58 kg.

Pour le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant, les patientes doivent amorcer le traitement par ZEJULA au plus tard 8 semaines après leur plus récent protocole de traitement à base de platine.

Le traitement par ZEJULA doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

### **Ajustement posologique – effets indésirables**

Pour prendre en charge les effets indésirables, il faut envisager d'interrompre le traitement, de réduire la dose ou d'arrêter le traitement. Les modifications posologiques recommandées en cas d'effets indésirables sont répertoriées dans les [Tableau 1](#), [Tableau 2](#) et [Tableau 3](#).

**Tableau 1 – Modifications posologiques recommandées en cas d'effets indésirables**

Dose initiale	200 mg/jour	300 mg/jour
Première réduction de la dose	100 mg/jour* (une gélule ou un comprimé de 100 mg)	200 mg/jour (deux gélules ou comprimés de 100 mg)
Deuxième réduction de la dose	Arrêter le traitement	100 mg/jour* (une gélule ou un comprimé de 100 mg)

\* Si une réduction de la dose en deçà de 100 mg/jour est nécessaire, arrêter le traitement par ZEJULA.

**Tableau 2 – Modifications posologiques en cas d'effets indésirables non hématologiques**

Effet indésirable non hématologique de grade $\geq 3$ selon les critères CTCAE* qui persiste malgré le traitement ou la prophylaxie**	<ul style="list-style-type: none"><li>• Suspendre le traitement par ZEJULA pendant un maximum de 28 jours ou jusqu'à la résolution de l'effet indésirable.</li><li>• Reprendre le traitement par ZEJULA à une dose réduite selon le <a href="#">Tableau 1</a>.</li></ul>
Effet indésirable lié au traitement de grade $\geq 3$ selon les critères CTCAE durant plus de 28 jours pendant que la patiente reçoit ZEJULA à 100 mg/jour	Arrêter le traitement

\* CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

\*\* La prophylaxie comprend, sans s’y limiter, les médicaments servant à prévenir les nausées, les vomissements, la diarrhée, la constipation, les céphalées, la douleur dorsale, la myalgie, l’arthralgie, l’insomnie, la diminution de l’appétit ou la sécheresse buccale.

**Tableau 3 – Modifications posologiques en cas d’effets indésirables hématologiques**

Surveiller la numération de la formule sanguine (NFS) chaque semaine pendant le premier mois de traitement, une fois par mois pendant les 11 mois suivants et régulièrement par la suite (voir <a href="#">7 Mises en garde et précautions, Système sanguin et lymphatique</a> ).	
Numération plaquettaire < 100 000/ $\mu$ L	<p>Première occurrence :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• suspendre le traitement par ZEJULA pendant un maximum de 28 jours et surveiller la numération sanguine une fois par semaine jusqu’à ce que la numération plaquettaire redevienne <math>\geq 100\ 000/\mu\text{L}</math>.</li> <li>• Reprendre le traitement par ZEJULA à la même dose ou à une dose réduite selon le <a href="#">Tableau 1</a>.</li> <li>• Si la numération plaquettaire est <math>&lt; 75\ 000/\mu\text{L}</math>, reprendre le traitement à une dose réduite.</li> </ul>
	<p>Deuxième occurrence :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• suspendre le traitement par ZEJULA pendant un maximum de 28 jours et surveiller la numération sanguine une fois par semaine jusqu’à ce que la numération plaquettaire redevienne <math>\geq 100\ 000/\mu\text{L}</math>.</li> <li>• Reprendre le traitement par ZEJULA à une dose réduite selon le <a href="#">Tableau 1</a>.</li> <li>• Arrêter le traitement par ZEJULA si la numération plaquettaire ne revient pas à des valeurs acceptables dans les 28 jours suivant la période d’interruption de la dose, ou si la dose a déjà été réduite à 100 mg/jour.</li> </ul>
Neutrophiles < 1 000/ $\mu$ L ou hémoglobine < 8 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• suspendre le traitement par ZEJULA pendant un maximum de 28 jours et surveiller la numération sanguine chaque semaine jusqu’à ce que le nombre de neutrophiles redevienne <math>\geq 1\ 500/\mu\text{L}</math> ou jusqu’à ce que l’hémoglobine redevienne <math>\geq 9\ \text{g/dL}</math>.</li> <li>• Reprendre le traitement par ZEJULA à une dose réduite selon le <a href="#">Tableau 1</a>.</li> <li>• Arrêter le traitement par ZEJULA si le nombre de neutrophiles et/ou l’hémoglobine ne reviennent pas à des valeurs acceptables dans les 28 jours suivant la période d’interruption de la dose, ou si la dose a déjà été réduite à 100 mg/jour.</li> </ul>
Effets indésirables hématologiques nécessitant une transfusion ou un traitement d’appoint par des facteurs de croissance hématopoïétiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour les patientes présentant une numération plaquettaire <math>\leq 10\ 000/\mu\text{L}</math>, une transfusion de plaquettes doit être envisagée. S’il existe d’autres facteurs de risque de saignement tels que l’administration concomitante d’anticoagulants ou d’antiplaquettaires, envisager l’interruption de ces médicaments et/ou de la transfusion lorsque le nombre de plaquettes est plus élevé.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reprendre le traitement par ZEJULA à une dose réduite.</li> </ul>
Syndrome myélodysplasique (SMD) ou leucémie myéloïde aiguë (LMA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En cas de diagnostic confirmé de SMD/LMA, arrêter le traitement par ZEJULA (voir <a href="#">7 Mises en garde et précautions, Cancérogenèse et génotoxicité</a>).</li> </ul>

### Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes présentant une atteinte hépatique légère (bilirubine totale  $\leq 1,5$  fois la limite supérieure de la normale [LSN] et tout taux d'aspartate transaminase [AST], ou bilirubine  $\leq$  LSN et taux d'AST  $>$  LSN). Pour les patientes présentant une atteinte hépatique modérée (bilirubine totale  $> 1,5$  à  $3,0$  fois la LSN et tout taux d'AST), la dose initiale recommandée de niraparib est de 200 mg une fois par jour (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Surveiller l'apparition d'effets toxiques hématologiques et réduire davantage la dose, au besoin. L'innocuité de ZEJULA chez les patientes présentant une atteinte hépatique sévère (bilirubine totale  $> 3,0$  fois la LSN et tout taux d'AST) est inconnue.

### Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes présentant une atteinte rénale légère ou modérée. L'innocuité de ZEJULA chez les patientes présentant une atteinte rénale sévère ou une néphropathie terminale et qui sont sous hémodialyse est inconnue.

## 4.4 Administration

Indiquer aux patientes de prendre leur dose de ZEJULA à peu près à la même heure chaque jour. Chaque gélule ou comprimé doit être avalé entier. ZEJULA peut être pris avec ou sans nourriture (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). L'administration au coucher peut être une option pour maîtriser les nausées.

## 4.5 Dose oubliée

Si la patiente oublie de prendre une dose de ZEJULA, elle doit être avisée de prendre la dose suivante au moment normalement prévu. Si la patiente vomit ou oublie une dose de ZEJULA, elle ne doit pas prendre une dose supplémentaire.

## 5 Surdose

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 professionnels de la santé doivent adopter des mesures générales de soutien et traiter les symptômes.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

## 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 4 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
orale	gélule de niraparib, sous forme de tosylate de niraparib, à 100 mg	bleu n° 1 (F.D.C.), dioxyde de titane, encre d'impression de qualité pharmaceutique, gélatine, jaune n° 5 (F.D.C.) [tartrazine], lactose monohydraté, rouge n° 3 (F.D.C.) et stéarate de magnésium
orale	comprimé de niraparib, sous forme de tosylate de niraparib, à 100 mg	alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, lactose monohydraté, oxyde ferrosoferrique, polyéthylène glycol, povidone, stéarate de magnésium et talc

Les gélules ZEJULA sont emballées en dose unitaire dans des plaquettes alvéolées, en boîtes de 56 et 84 gélules.

La gélule à 100 mg est constituée d'un corps blanc portant l'inscription « 100 mg » imprimée à l'encre noire et d'une coiffe violette portant la mention « Niraparib » imprimée à l'encre blanche.

Les comprimés ZEJULA sont emballés en dose unitaire dans des plaquettes alvéolées, en boîtes de 28, 56 et 84 comprimés.

Les comprimés à 100 mg sont des comprimés à libération immédiate gris, ovales, pelliculés, portant l'inscription « 100 » gravée sur une face et « Zejula » sur l'autre face.

## 7 Mises en garde et précautions

Veuillez voir la section 3, [Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#).

### Cancérogenèse et génotoxicité

Des cas de syndrome myélodysplasique (SMD)/leucémie myéloïde aiguë (LMA) ont été signalés chez des patientes ayant reçu ZEJULA. Au cours des études cliniques portant sur la monothérapie et la thérapie en association, des cas de SMD/LMA se sont produits chez 1 % des patientes traitées par le niraparib (N = 2244), 41 % des cas s'étant soldés par un décès (voir [8.1 Aperçu des effets indésirables, Syndrome myélodysplasique/leucémie myéloïde aiguë](#)).

La durée du traitement par ZEJULA avant l'installation de SMD/LMA variait de 0,5 mois à 4,9 ans. Toutes les patientes avaient reçu auparavant une chimiothérapie contenant du platine et certaines avaient également reçu d'autres agents provoquant des lésions à l'ADN et de la radiothérapie. Si l'on suspecte un cas de SMD/LMA, ou encore en présence d'effets toxiques hématologiques prolongés, il convient d'orienter la patiente vers un hématologue pour une évaluation approfondie. Il convient d'arrêter le traitement par ZEJULA si un diagnostic de SMD/LMA est confirmé.

## Appareil cardiovasculaire

Des cas d'hypertension et de crise hypertensive ont été rapportés chez des patientes traitées par ZEJULA. L'hypertension préexistante doit être maîtrisée de manière adéquate avant l'instauration du traitement par ZEJULA.

Dans le cadre de l'étude PRIMA, l'hypertension de grade 3 ou 4 est survenue chez 6 % des patientes traitées par ZEJULA par rapport à 1 % des patientes sous placebo; le temps médian écoulé entre l'administration de la première dose et la première manifestation était de 43 jours (plage de 1 à 531 jours) et la durée médiane de l'hypertension, de 12 jours (plage de 1 à 61 jours). Le traitement a été abandonné en raison de l'hypertension chez 0 % des patientes.

Dans le cadre de l'étude NOVA, l'hypertension de grade 3 ou 4 est survenue chez 9 % des patientes traitées par ZEJULA par rapport à 2 % des patientes sous placebo; le temps médian écoulé entre l'administration de la première dose et la première manifestation était de 76,5 jours (plage de 4 à 504 jours). Le traitement a été abandonné en raison de l'hypertension chez < 1 % des patientes.

La tension artérielle et la fréquence cardiaque doivent être surveillées (voir [7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire, Surveillance cardiovasculaire](#)). Il convient de traiter l'hypertension à l'aide de médicaments antihypertenseurs et de procéder à un ajustement de la dose de ZEJULA, s'il y a lieu (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). Le traitement par ZEJULA doit être arrêté en cas de crise hypertensive ou d'hypertension significative sur le plan médical ne pouvant être maîtrisée de manière adéquate par un traitement antihypertenseur.

## Conduite et utilisation de machines

ZEJULA a une influence modérée sur la capacité de conduire une automobile ou d'utiliser des machines. Les patientes qui prennent ZEJULA peuvent manifester de l'asthénie, de la fatigue, de la difficulté à se concentrer et des étourdissements. Les patientes qui présentent ces symptômes doivent être prudentes lors de la conduite d'une automobile ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

## Système sanguin et lymphatique

Des effets indésirables hématologiques (thrombopénie, anémie et neutropénie) ont été rapportés chez des patientes traitées par ZEJULA.

Dans le cadre de l'étude clinique PRIMA, la fréquence globale de la thrombopénie, de l'anémie et de la neutropénie de grade  $\geq 3$  a été, respectivement, de 39 %, 31 % et 21 % chez les patientes ayant reçu ZEJULA. Le traitement a dû être abandonné en raison de thrombopénie, d'anémie et de neutropénie chez 4 %, 2 % et 2 % des patientes, respectivement. Parmi les patientes qui ont reçu une dose initiale de niraparib fondée sur le poids corporel ou la numération plaquettaire déterminés au départ, une thrombopénie, une anémie et une neutropénie de grade  $\geq 3$  ont été signalées, respectivement, chez 21 %, 23 % et 15 % des patientes sous ZEJULA. Le traitement a dû être abandonné en raison de thrombopénie, d'anémie et de neutropénie chez 3 %, 3 % et 2 % des patientes, respectivement.

Dans le cadre de l'étude clinique NOVA, une thrombopénie, une anémie et une neutropénie de grade  $\geq 3$  ont été signalées, respectivement, chez 29 %, 25 % et 20 % des patientes ayant reçu ZEJULA. Le

traitement a dû être abandonné en raison de thrombopénie, d'anémie et de neutropénie chez 3 %, 1 % et 2 % des patientes, respectivement.

Une pancytopénie a été observée chez des patientes ayant reçu du niraparib dans le cadre des études PRIMA (1 patiente, 0,2 %) et NOVA (3 patientes, 0,8 %).

Une surveillance attentive des paramètres hématologiques est nécessaire (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [Tableau 3](#) et [7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire, Analyses hématologiques](#)).

## **Système immunitaire**

Les gélules ZEJULA contiennent de la tartrazine (jaune n° 5 [F.D.C.]), qui peut provoquer des réactions de type allergique.

## **Surveillance et examens de laboratoire**

**Surveillance cardiovasculaire** : Pendant le traitement par ZEJULA, la tension artérielle et la fréquence cardiaque doivent être surveillées au moins une fois par semaine durant les deux premiers mois, puis une fois par mois pendant la première année et régulièrement par la suite. Les patientes atteintes de troubles cardiovasculaires, surtout d'insuffisance coronarienne, d'arythmie cardiaque et d'hypertension, doivent être surveillées de près.

**Analyses hématologiques** : Surveiller la numération de la formule sanguine (NFS) chaque semaine pendant le premier mois de traitement, une fois par mois pendant les 11 mois suivants et régulièrement par la suite. En cas d'effets toxiques hématologiques, il est nécessaire d'interrompre le traitement, de réduire la dose et de surveiller de plus près les paramètres hématologiques (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [Tableau 3](#)). Si les effets toxiques hématologiques ne se résorbent pas dans les 28 jours suivant l'interruption, il convient d'arrêter le traitement par ZEJULA et de diriger la patiente vers un hématologue pour une investigation plus approfondie, incluant l'analyse de la moelle osseuse et le prélèvement d'un échantillon de sang en vue d'une analyse cytogénétique.

**Test de grossesse** : Toutes les femmes aptes à procréer doivent être soumises à un test de grossesse avant le traitement, à intervalles réguliers pendant le traitement et 1 mois après avoir reçu la dernière dose de ZEJULA (voir [7.1.1 Grossesse](#)).

## **Système nerveux**

Dans de rares cas (0,09 % des patientes ayant participé aux essais cliniques), des signes et des symptômes évoquant un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ont été signalés chez des patientes traitées par ZEJULA (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Le SEPR est un trouble neurologique rare qui peut se manifester par les signes et les symptômes suivants : crises épileptiques, céphalée, altération de l'état mental, troubles visuels ou cécité corticale, avec ou sans hypertension associée. Le diagnostic de SEPR doit être confirmé par imagerie cérébrale, de préférence au moyen de l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Chez les patientes présentant un SEPR, un traitement symptomatique comprenant la maîtrise de l'hypertension est recommandé, de même que l'arrêt du traitement par ZEJULA. L'innocuité de la reprise du traitement par ZEJULA chez les patientes ayant présenté un SEPR est indéterminée.

## Santé reproductive

Les femmes aptes à procréer ne doivent pas devenir enceintes pendant le traitement et ne doivent pas être enceintes au début du traitement. Avant le traitement, un test de grossesse doit être effectué chez toutes les femmes aptes à procréer. Celles-ci doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après avoir reçu la dernière dose de ZEJULA.

- **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 [16 Toxicologie non clinique](#)).

### 7.1 Populations particulières

#### 7.1.1 Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation de ZEJULA chez les femmes enceintes. Compte tenu de son mode d'action, ZEJULA pourrait être tératogène et/ou entraîner la mort de l'embryon ou du fœtus, car le niraparib est génotoxique et cible les cellules en division active chez les animaux et les patientes (p. ex., moelle osseuse). Par conséquent, il ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (voir [7 Mises en garde et précautions](#), [Santé reproductive](#), [10 Pharmacologie clinique](#) et [16 Toxicologie non clinique](#)). Les femmes enceintes doivent être informées du risque pour le fœtus.

Si une femme devient enceinte pendant le traitement par ZEJULA, elle doit être informée des dangers potentiels pour le fœtus et du risque de fausse couche.

#### 7.1.2 Allaitement

On ignore si le niraparib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain.

En raison du risque d'effets indésirables graves que ZEJULA pourrait poser chez les nourrissons allaités, on doit conseiller à la femme qui allaite de renoncer à l'allaitement pendant le traitement par ZEJULA et durant le mois qui suit la prise de la dernière dose (voir [2 Contre-indications](#)).

#### 7.1.3 Enfants et adolescents

**Enfants et adolescents (< 18 ans)** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans)** : Dans le cadre de l'étude PRIMA, 39 % et 10 % des patientes étaient âgées respectivement de  $\geq 65$  ans et de  $\geq 75$  ans. Dans le cadre de l'étude NOVA, 35 % et 8 % des patientes étaient âgées respectivement de  $\geq 65$  ans et de  $\geq 75$  ans. Dans l'ensemble, aucune différence quant à

l'innocuité et à l'efficacité réelle de ZEJULA n'a été observée entre les patientes âgées et les patientes plus jeunes, mais une sensibilité accrue chez certaines personnes plus âgées ne peut être exclue.

## **8 Effets indésirables**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

L'ensemble des données regroupées sur la monothérapie comprend 851 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire sensible au platine ayant pris part aux études internationales de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo NOVA et PRIMA. Au sein de la population soumise à l'évaluation de l'innocuité dans le cadre de l'étude PRIMA, la durée globale médiane du traitement était de 11,1 mois dans le groupe ayant reçu ZEJULA et de 8,3 mois dans le groupe placebo. Chez les patientes ayant reçu une dose initiale de ZEJULA fondée sur le poids corporel ou la numération plaquettaire déterminés au départ dans le cadre de l'étude PRIMA, la durée médiane du traitement était de 11,0 mois dans le groupe ayant reçu ZEJULA et de 8,3 mois dans le groupe placebo. Dans le cadre de l'étude NOVA, la durée totale médiane de traitement chez l'ensemble des patientes était de 250 jours dans le groupe ayant reçu ZEJULA et de 163 jours dans le groupe placebo.

Selon les ensembles de données regroupés, les effets indésirables, tous grades confondus, survenus chez > 10 % des patientes ayant reçu ZEJULA en monothérapie ont été les suivants : nausées, anémie, thrombopénie, fatigue, constipation, vomissements, céphalée, insomnie, diminution de la numération plaquettaire, neutropénie, douleur abdominale, appétit diminué, diarrhée, dyspnée, hypertension, asthénie, étourdissements, diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles, toux, arthralgie, douleur dorsale, baisse du nombre de globules blancs et bouffées de chaleur.

Au cours de l'étude PRIMA, des effets indésirables graves se sont produits chez 32 % des patientes sous ZEJULA. Les effets indésirables graves survenus chez plus de 2 % des patientes ont été la thrombopénie (16 %), l'anémie (6 %) et l'occlusion de l'intestin grêle (2,9 %). Des effets indésirables graves sont survenus chez 27 % des patientes qui ont reçu une dose initiale de ZEJULA fondée sur le poids corporel ou la numération plaquettaire déterminés au départ. Les effets indésirables graves survenus chez plus de 2 % des patientes ont été l'anémie (8 %) et la thrombopénie (7 %).

Au cours de l'étude NOVA, des effets indésirables graves se sont produits chez 34 % des patientes sous ZEJULA. Les effets indésirables graves survenus chez plus de 2 % des patientes ont été la thrombopénie (11 %), l'anémie (4 %) et l'occlusion de l'intestin grêle (2,5 %).

Pendant l'étude PRIMA, le traitement a été interrompu pour cause d'effets indésirables chez 385 (80 %) des 484 patientes qui ont reçu ZEJULA. Le traitement a été interrompu durant le cycle 1 chez 52 % des patientes. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment entraîné l'interruption du traitement par le médicament à l'étude chez les patientes sous ZEJULA ont été la thrombopénie (37 %), l'anémie (31 %) et la diminution de la numération plaquettaire (23 %). Des réductions de la dose en raison d'effets indésirables ont été signalées chez 343 (71 %) des 484 patientes qui ont reçu ZEJULA. La dose a été réduite durant les cycles 1 et 2 chez 9 % et 47 % des patientes, respectivement. Dans l'étude, les effets indésirables ont mené à l'abandon définitif du traitement chez 12 % des patientes. Le traitement a été abandonné pour cause de thrombopénie, d'anémie, de nausée et de neutropénie chez 4 %, 2 %, 1 % et 1 % des patientes, respectivement. Au sein du groupe ayant reçu une dose initiale de ZEJULA fondée sur le poids corporel ou la numération plaquettaire déterminés au départ, la dose a été

réduite ou le traitement interrompu chez 72 % des patientes par suite d'effets indésirables – le plus souvent en raison d'une thrombopénie (40 %), d'une anémie (23 %) ou d'une neutropénie (15 %). Le traitement a dû être abandonné de façon définitive chez 14 % de ces patientes en raison d'effets indésirables, dont les plus fréquents (survenus chez plus de 2 % des patientes) ont été la thrombopénie (3,0 %), l'anémie (3,0 %) et la nausée (2,4 %).

Dans l'étude NOVA, des effets indésirables ont mené à une réduction de la dose ou à l'interruption du traitement chez 69 % des patientes, le plus souvent en raison d'une thrombopénie (41 %) et d'une anémie (20 %). Dans l'étude, les effets indésirables ont mené à l'abandon définitif du traitement chez 15 % des patientes. Le traitement a été abandonné pour cause de thrombopénie, d'anémie et de neutropénie chez 3 %, 1 % et 2 % des patientes, respectivement.

#### Syndrome myélodysplasique/leucémie myéloïde aiguë

Au cours d'études cliniques portant sur la monothérapie et le traitement en association, des cas de SMD/LMA se sont produits chez 1 % des patientes traitées par ZEJULA (n = 2244); 41 % des cas se sont soldés par un décès. La fréquence était plus élevée chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant qui avaient reçu antérieurement au moins deux lignes de chimiothérapie à base de platine et présentaient des mutations germinales du gène *BRCA* à la suite d'un suivi de la survie de 5,6 années. Toutes les patientes présentaient des facteurs qui pouvaient contribuer à l'apparition de SMD/LMA, étant donné qu'elles avaient déjà reçu de la chimiothérapie à base de platine. Nombre d'entre elles avaient également reçu d'autres agents provoquant des dommages à l'ADN et de la radiothérapie. Certaines patientes avaient des antécédents d'autres cancers en plus du cancer de l'ovaire ou d'aplasie médullaire.

Lors de l'étude PRIMA, la fréquence de SMD/LMA était de 0,8 % chez les patientes recevant ZEJULA et de 0,4 % chez les patientes recevant le placebo.

Lors de l'étude NOVA menée chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant qui avaient antérieurement reçu au moins deux lignes de chimiothérapie à base de platine, la fréquence globale de SMD/LMA lors du suivi après 5,6 années était de 3,5 % chez les patientes recevant ZEJULA et de 1,7 % chez les patientes recevant le placebo. Dans les cohortes présentant et ne présentant pas de mutations germinales du gène *BRCA*, la fréquence de SMD/LMA était respectivement de 6,6 % et de 1,7 % chez les patientes recevant ZEJULA, et de 3,1 % et de 0,9 % chez les patientes recevant le placebo.

#### Thrombopénie

Dans le cadre de l'étude PRIMA, 39 % des patientes sous ZEJULA ont présenté une thrombopénie de grade 3 ou 4, par rapport à 0,4 % des patientes sous placebo; le temps médian écoulé entre l'administration de la première dose et la première manifestation était de 22 jours (plage de 15 à 335 jours) et la durée médiane de la thrombopénie, de 6 jours (plage de 1 à 374 jours). Le traitement a été abandonné pour cause de thrombopénie chez 4 % des patientes.

Durant l'étude NOVA, une thrombopénie de tout grade a été signalée chez environ 60 % des patientes ayant reçu ZEJULA et environ 29 % des patientes ont présenté une thrombopénie de grade 3/4. Le temps médian écoulé avant l'apparition d'une thrombopénie tous grades confondus et de thrombopénie de grades 3/4 était, respectivement, de 22 jours et de 23 jours. Le taux des nouveaux cas de thrombopénie après que des modifications de la dose ont été apportées durant les deux

premiers mois du traitement à compter du cycle 4, était de 1,2 %. La durée médiane d'une thrombopénie tous grades confondus était de 23 jours et celle de thrombopénie de grades 3/4 était de 10 jours.

### Pneumonite

Dans l'ensemble des données regroupées des études NOVA et PRIMA, un total de 7 cas (0,8 %) de pneumonite a été relevé chez les patientes traitées par ZEJULA et un seul (0,24 %) chez celles ayant reçu le placebo. Tous les cas ont été de grade 1 ou 2. Des 7 patientes sous ZEJULA, 1 a abandonné le traitement et 3 l'ont interrompu ou en ont réduit la dose en raison de la pneumonite. Chez 3 de ces 7 patientes, des mesures thérapeutiques ont été prises pour endiguer la pneumonite.

## **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

Les essais cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

### **Traitement d'entretien de première intention du cancer de l'ovaire parvenu à un stade avancé**

L'innocuité de ZEJULA chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire parvenu à un stade avancé après une chimiothérapie de première intention à base de platine a été abordée dans le cadre de l'étude PRIMA.

#### Ensemble des patientes ayant reçu ZEJULA dans le cadre de l'étude PRIMA

Le [Tableau 5](#) résume les effets indésirables fréquents observés chez l'ensemble des patientes traitées par ZEJULA au cours de l'étude PRIMA.

**Tableau 5 – Effets indésirables signalés à une fréquence ≥ 10 % chez l’ensemble des patientes traitées par ZEJULA dans le cadre de l’étude PRIMA**

	Ensemble des patientes traitées par ZEJULA			
	Grades 1 à 4 <sup>a</sup>		Grade 3 ou 4 <sup>a</sup>	
	ZEJULA n = 484 %	Placebo n = 244 %	ZEJULA n = 484 %	Placebo n = 244 %
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>				
Anémie	64	18	31	2
Thrombopénie	66	5	39	0,4
Neutropénie <sup>b</sup>	42	8	21	1
Leucopénie <sup>c</sup>	28	9	5	0,4
<b>Affections gastro-intestinales</b>				
Nausée	57	28	1	1
Vomissements	22	12	1	1
Constipation <sup>d</sup>	40	20	1	0,4
Douleur abdominale	35	44	2	1
Diarrhée	19	23	1	0,4
<b>Troubles généraux et anomalies au site d’administration</b>				
Fatigue <sup>e</sup>	51	41	3	1
<b>Investigations</b>				
Augmentation des taux d’ASAT/ALAT	11	7	2	0,4
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Appétit diminué	19	8	1	0
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>				
Douleur musculosquelettique <sup>f</sup>	39	38	1	0
<b>Affections du système nerveux</b>				
Céphalée	26	15	0,4	0
Étourdissements	15	11	0	0,4
<b>Affections psychiatriques</b>				
Insomnie	25	14	1	0,4
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>				
Insuffisance rénale aiguë <sup>g</sup>	12	5	0,2	0
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>				
Dyspnée <sup>h</sup>	22	13	0,4	1
Toux	18	15	0	0,4
<b>Affections vasculaires</b>				
Hypertension	18	7	6	1

<sup>a</sup> CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.02

<sup>b</sup> Le terme neutropénie comprend les termes privilégiés suivants : infection neutropénique, septicémie neutropénique et neutropénie fébrile.

<sup>c</sup> Y compris leucopénie, diminution du nombre de lymphocytes, lymphopénie et baisse du nombre de globules blancs.

<sup>d</sup> Y compris constipation, occlusion intestinale et occlusion du gros intestin.

<sup>e</sup> Y compris fatigue, asthénie, faiblesse musculaire, malaise et somnolence.

<sup>f</sup> Y compris arthralgie, dorsalgie, extrémités douloureuses, myalgie et autres termes connexes.

<sup>g</sup> Le terme insuffisance rénale aiguë comprend les termes privilégiés suivants : créatine sanguine augmentée, créatinine sanguine augmentée, urée sanguine augmentée, insuffisance rénale et insuffisance rénale aiguë.

<sup>h</sup> Y compris dyspnée, respiration douloureuse, douleur pleurale et respiration sifflante.

Patientes ayant reçu une dose de ZEJULA fondée sur le poids corporel ou la numération plaquettaire déterminés au départ dans le cadre de l'étude PRIMA

Le [Tableau 6](#) résume les effets indésirables fréquents observés chez les patientes ayant reçu une dose initiale de ZEJULA fondée sur le poids corporel ou la numération plaquettaire dans le cadre de l'étude PRIMA.

**Tableau 6 – Effets indésirables signalés à une fréquence  $\geq 10\%$  chez les patientes ayant reçu une dose de ZEJULA fondée sur le poids corporel ou la numération plaquettaire déterminés au départ (dose initiale individualisée) dans le cadre de l'étude PRIMA**

	Patientes ayant reçu une dose individualisée			
	Grades 1 à 4 <sup>a</sup>		Grade 3 ou 4 <sup>a</sup>	
	ZEJULA n = 169 %	Placebo n = 86 %	ZEJULA n = 169 %	Placebo n = 86 %
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>				
Anémie	50	28	23	1
Thrombopénie	54	5	21	1
Neutropénie <sup>b</sup>	36	8	15	1
Leucopénie <sup>c</sup>	28	11	5	0
<b>Affections gastro-intestinales</b>				
Nausée	53	21	1	0
Vomissements	17	9	0	1
Constipation <sup>d</sup>	33	16	1	1
Douleur abdominale	28	37	2	2
Diarrhée	14	23	1	0
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>				
Fatigue <sup>e</sup>	48	36	3	0
<b>Investigations</b>				
Augmentation des taux d'ASAT/ALAT	8	7	1,8	1,2
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Appétit diminué	19	5	1	0
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>				
Douleur musculosquelettique <sup>f</sup>	37	41	1	0
<b>Affections du système nerveux</b>				
Céphalée	22	17	1	0
Étourdissements	11	11	0	0
<b>Affections psychiatriques</b>				
Insomnie	21	14	0	0
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>				
Insuffisance rénale aiguë <sup>g</sup>	12	5	1	0
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>				
Dyspnée <sup>h</sup>	19	12	0	1

	Patientes ayant reçu une dose individualisée			
	Grades 1 à 4 <sup>a</sup>		Grade 3 ou 4 <sup>a</sup>	
	ZEJULA n = 169 %	Placebo n = 86 %	ZEJULA n = 169 %	Placebo n = 86 %
Toux	15	21	0	0
<b>Affections vasculaires</b>				
Hypertension	17	9	5	2

<sup>a</sup> CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.02

<sup>b</sup> Le terme neutropénie comprend les termes privilégiés suivants : infection neutropénique, septicémie neutropénique et neutropénie fébrile.

<sup>c</sup> Y compris leucopénie, diminution du nombre de lymphocytes, lymphopénie et baisse du nombre de globules blancs.

<sup>d</sup> Y compris constipation, occlusion intestinale et occlusion du gros intestin.

<sup>e</sup> Y compris fatigue, asthénie, faiblesse musculaire, malaise et somnolence.

<sup>f</sup> Y compris arthralgie, dorsalgie, extrémités douloureuses, myalgie et autres termes connexes.

<sup>g</sup> Le terme insuffisance rénale aiguë comprend les termes privilégiés suivants : créatine sanguine augmentée, créatinine sanguine augmentée, urée sanguine augmentée, insuffisance rénale et insuffisance rénale aiguë.

<sup>h</sup> Y compris dyspnée, respiration douloureuse, douleur pleurale et respiration sifflante.

### Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant

Le [Tableau 7](#) résume les effets indésirables fréquents observés chez les patientes traitées par ZEJULA dans le cadre de l'étude NOVA.

**Tableau 7 – Effets indésirables signalés chez ≥ 10 % des patientes ayant reçu ZEJULA dans le cadre de l'étude NOVA**

	Grades 1 à 4*		Grade 3 ou 4*	
	ZEJULA n = 367 %	Placebo n = 179 %	ZEJULA n = 367 %	Placebo n = 179 %
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>				
Thrombopénie	61	5	29	0,6
Anémie	50	7	25	0
Neutropénie <sup>†</sup>	30	6	20	2
Leucopénie	17	8	5	0
<b>Affections cardiaques</b>				
Palpitations	10	2	0	0
<b>Affections gastro-intestinales</b>				
Nausée	74	35	3	1
Constipation	40	20	0,8	2
Vomissements	34	16	2	0,6
Douleur/distension abdominale	33	39	2	2

	Grades 1 à 4*		Grade 3 ou 4*	
	ZEJULA n = 367 %	Placebo n = 179 %	ZEJULA n = 367 %	Placebo n = 179 %
Mucite/stomatite	20	6	0,5	0
Diarrhée	20	21	0,3	1
Dyspepsie	18	12	0	0
Sécheresse buccale	10	4	0,3	0
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>				
Fatigue/asthénie	57	41	8	0,6
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Appétit diminué	25	15	0,3	0,6
<b>Infections et infestations</b>				
Infection urinaire	13	8	0,8	1
<b>Investigations</b>				
Augmentation des taux d'ASAT/ALAT	10	5	4	2
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>				
Myalgie	19	20	0,8	0,6
Douleur dorsale	18	12	0,8	0
Arthralgie	13	15	0,3	0,6
<b>Affections du système nerveux</b>				
Céphalée	26	11	0,3	0
Étourdissements	18	8	0	0
Dysgueusie	10	4	0	0
<b>Affections psychiatriques</b>				
Insomnie	27	8	0,3	0
Anxiété	11	7	0,3	0,6
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>				
Rhinopharyngite	23	14	0	0
Dyspnée	20	8	1	1
Toux	16	5	0	0
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>				
Éruption cutanée	21	9	0,5	0
<b>Affections vasculaires</b>				
Hypertension	20	5	9	2

\* CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.02

† Le terme neutropénie comprend les termes privilégiés suivants : infection neutropénique, septicémie neutropénique et neutropénie fébrile.

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

Les effets indésirables et les anomalies de laboratoire suivants ont été recensés chez < 10 % des 851 patientes ayant reçu ZEJULA au cours des études NOVA et PRIMA et ne sont pas inclus dans le [Tableau 5](#) ni le [Tableau 7](#).

**Affections hématologiques et du système lymphatique** : pancytopénie

**Affections cardiaques** : tachycardie

**Infections et infestations** : conjonctivite

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : œdème périphérique

**Investigations** : augmentation des phosphatases alcalines, augmentation de la créatininémie, augmentation de la gamma-glutamyl transférase, diminution du poids

**Affections du système immunitaire** : hypersensibilité (y compris l'anaphylaxie)

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : hypokaliémie

**Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)** : leucémie myéloïde aiguë, syndrome myélodysplasique

**Affections psychiatriques** : dépression, atteinte cognitive (p. ex. atteinte de la mémoire, altération de la concentration), état confusionnel/désorientation, hallucination

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : bronchite, épistaxis, pneumonite non infectieuse

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : photosensibilité

**Affections vasculaires** : crise hypertensive

### **8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

#### **Traitement d'entretien de première intention du cancer de l'ovaire parvenu à un stade avancé**

Ensemble des patientes ayant reçu ZEJULA dans le cadre de l'étude PRIMA

Le [Tableau 8](#) résume les résultats d'analyses de laboratoire anormaux observés chez l'ensemble des patientes traitées par ZEJULA dans le cadre de l'étude PRIMA.

**Tableau 8 – Résultats de laboratoire anormaux observés à une fréquence ≥ 25 % chez l’ensemble des patientes traitées par ZEJULA dans le cadre de l’étude PRIMA**

	Ensemble des patientes			
	Grades 1 à 4		Grade 3 ou 4	
	ZEJULA N = 484 %	Placebo N = 244 %	ZEJULA N = 484 %	Placebo N = 244 %
Baisse du taux d’hémoglobine	87	66	29	1
Diminution de la numération plaquettaire	74	13	37	0
Diminution de la numération leucocytaire	71	36	9	0
Glucose augmenté	66	57	3	3
Diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles	66	25	23	1
Diminution du nombre de lymphocytes	51	29	7	3
Phosphatase alcaline augmentée	46	21	1	0,4
Créatinine augmentée	40	23	0	0
Magnésium diminué	36	34	1	0
Augmentation du taux d’aspartate-aminotransférase	35	17	1	0,4
Augmentation du taux d’alanine-aminotransférase	29	17	2	1

Patientes ayant reçu une dose de ZEJULA fondée sur le poids corporel ou la numération plaquettaire déterminés au départ dans le cadre de l’étude PRIMA

Le [Tableau 9](#) résume les résultats d’analyses de laboratoire anormaux observés chez des patientes ayant reçu une dose initiale de ZEJULA fondée sur le poids corporel ou la numération plaquettaire dans le cadre de l’étude PRIMA.

**Tableau 9 – Résultats de laboratoire anormaux observés à une fréquence  $\geq 25\%$  chez l'ensemble des patientes traitées par ZEJULA et au sein du groupe de patientes ayant reçu une dose initiale de niraparib fondée sur le poids corporel ou la numération plaquettaire déterminés au départ (dose initiale individualisée) dans le cadre de l'étude PRIMA**

	Patientes ayant reçu une dose individualisée			
	Grades 1 à 4		Grade 3 ou 4	
	ZEJULA N = 169 %	Placebo N = 86 %	ZEJULA N = 169 %	Placebo N = 86 %
Baisse du taux d'hémoglobine	81	70	21	0
Diminution de la numération plaquettaire	63	15	18	0
Diminution de la numération leucocytaire	70	36	6	0
Glucose augmenté	63	56	2	1
Diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles	60	27	15	0
Diminution du nombre de lymphocytes	52	30	5	4
Phosphatase alcaline augmentée	43	17	1	0
Créatinine augmentée	41	22	0	0
Magnésium diminué	44	30	0	0
Augmentation du taux d'aspartate-aminotransférase	31	19	1	0
Augmentation du taux d'alanine-aminotransférase	28	15	2	2

#### **Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant**

Le [Tableau 10](#) résume les résultats d'analyses de laboratoire anormaux observés chez des patientes traitées par ZEJULA dans le cadre de l'étude NOVA.

**Tableau 10 – Résultats de laboratoire anormaux chez  $\geq 25\%$  des patientes ayant reçu ZEJULA dans le cadre de l'étude NOVA**

	Grades 1 à 4		Grade 3 ou 4	
	ZEJULA N = 367 %	Placebo N = 179 %	ZEJULA N = 367 %	Placebo N = 179 %
Baisse du taux d'hémoglobine	85	56	25	0,5
Diminution de la numération plaquettaire	72	21	35	0,5

	Grades 1 à 4		Grade 3 ou 4	
	ZEJULA N = 367 %	Placebo N = 179 %	ZEJULA N = 367 %	Placebo N = 179 %
Diminution de la numération leucocytaire	66	37	7	0,7
Diminution du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles	53	25	21	2
Augmentation du taux d'ASAT	36	23	1	0
Augmentation du taux d'ALAT	28	15	1	2

N = nombre de patientes; ALAT = alanine-aminotransférase; ASAT = aspartate-aminotransférase

## 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés lors de l'utilisation de ZEJULA à la suite de son approbation. Comme ces effets sont signalés volontairement à partir d'une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer avec exactitude leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

**Affections du système nerveux :** syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

## 9 Interactions médicamenteuses

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le niraparib est métabolisé par les carboxylestérases et par conjugaison (UGT). La prudence est de mise si le niraparib doit être coadministré avec des inhibiteurs ou inducteurs connus de ces voies métaboliques (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Le niraparib peut induire faiblement le CYP1A2. La prudence est recommandée lorsque le niraparib est administré en concomitance avec des substrats de l'isoenzyme CYP1A2 à marge thérapeutique étroite (p. ex., la clozapine, la théophylline et le ropinirole) [voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)].

Le niraparib est un inhibiteur de MATE-1 et MATE-2K. Le niraparib peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments coadministrés qui sont des substrats de ces transporteurs (p. ex., la metformine). Il est recommandé de suivre de près la glycémie et les effets indésirables de la metformine au moment d'instaurer ou d'arrêter le traitement par le niraparib chez les patientes qui reçoivent de la metformine. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose de metformine (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Une photosensibilité a été observée chez les patientes qui prenaient ZEJULA au cours des études NOVA (0,12 avec le niraparib par rapport à 0,01 avec le placebo; valeur ajustée pour les patientes-années d'exposition) et PRIMA (0,07 avec le niraparib par rapport à 0,01 avec le placebo; valeur ajustée pour les patientes-années d'exposition), ainsi qu'après la commercialisation du produit. On doit conseiller aux patientes d'éviter dans la mesure du possible l'exposition au soleil pendant le traitement.

## 9.4 Interactions médicament-médicament

Le niraparib est métabolisé par les carboxylestérases et par conjugaison (UGT). La prudence est de mise si le niraparib doit être coadministré avec des inhibiteurs ou inducteurs connus de ces voies métaboliques.

Aucune étude clinique sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec ZEJULA.

### *Études non cliniques*

*Inhibition des CYP* : Ni le niraparib ni son principal métabolite inactif, le M1, ne sont des inhibiteurs cliniquement importants des isoformes CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4.

*Induction des CYP* : *In vitro*, ni le niraparib ni le M1 ne sont des inducteurs cliniquement importants du CYP3A4. Selon les évaluations des interactions *in vitro* et un modèle d'analyse pharmacocinétique physiologique, le niraparib peut induire faiblement le CYP1A2. Par conséquent, la prudence est recommandée lorsque le niraparib est administré en concomitance avec des substrats de l'isoenzyme CYP1A2 à marge thérapeutique étroite (p. ex., la clozapine, la théophylline et le ropinirole). Le M1 n'est pas un inducteur du CYP1A2.

*Substrat des CYP* : *In vivo*, le niraparib est un substrat des carboxylestérases (CE) et des UDP-glucuronosyltransférases (UGT).

*Inhibition des UGT* : *In vitro*, le niraparib n'a pas montré d'effet inhibiteur sur les isoenzymes UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 et UGT2B7) jusqu'à 200 µM. Par conséquent, le potentiel d'inhibition cliniquement pertinente des UGT par le niraparib est minime.

*Inhibition des systèmes de transport* : Le niraparib n'est pas un inhibiteur de la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP) ou de la protéine de multirésistance aux médicaments 2 (MRP2), mais il peut être un faible inhibiteur de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), selon un modèle d'analyse pharmacocinétique physiologique, et un faible inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp), selon des données *in vitro*. Le métabolite M1 n'est pas un inhibiteur de la P-gp, de la BCRP, de la BSEP ou de la MRP2.

*In vitro*, ni le niraparib ni le M1 ne sont des inhibiteurs de transporteurs d'influx hépatiques, soit les polypeptides de transport des anions organiques 1B1 (OATP1B1) ou 1B3 (OATP1B3), ou de transporteurs d'influx rénaux, soit les transporteurs d'anions organiques 1 (OAT1) ou 3 (OAT3), ou du transporteur de cations organiques 2 (OCT2).

Le niraparib est un inhibiteur de MATE-1 et MATE-2K. Le M1 n'inhibe ni MATE-1 ni MATE-2K. Le niraparib peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments coadministrés qui sont des substrats de ces transporteurs (p. ex., la metformine). Selon les simulations réalisées au moyen d'un modèle d'analyse pharmacocinétique physiologique, l'exposition à la metformine peut être multipliée par plus de 2 lorsque la dose quotidienne de celle-ci est de 200 mg ou de 300 mg. Il est recommandé de suivre de près la glycémie et les effets indésirables de la metformine au moment d'instaurer ou d'arrêter le traitement par le niraparib chez les patientes qui reçoivent de la metformine. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose de metformine.

*In vitro*, le niraparib inhibe le transporteur d'influx hépatique OCT1. Toutefois, selon les simulations réalisées au moyen d'un modèle d'analyse pharmacocinétique physiologique, on ne s'attend pas à ce que cette inhibition d'OCT1 soit importante sur le plan clinique.

**Substrat des systèmes de transport :** Le niraparib est un substrat de la P-gp et de la BCRP. Le niraparib n'est pas un substrat de la BSEP, de la MRP2, de MATE-1 ou de MATE-2. Le métabolite M1 n'est pas un substrat de la P-gp, de la BCRP, de la BSEP ou de MATE-1 et MATE-2. Ni le niraparib ni le M1 ne sont des substrats des polypeptides de transport des anions organiques 1B1 (OATP1B1) ou 1B3 (OATP1B3), ou des transporteurs d'anions organiques 1 (OAT1) ou 3 (OAT3), ou des transporteurs de cations organiques 1 (OCT1) ou 2 (OCT2).

## 9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration de gélules ZEJULA (3 x 100 mg) avec un repas à haute teneur en gras et en calories a entraîné une diminution de la  $C_{max}$  de 22 % par rapport à l'administration de gélules ZEJULA (3 x 100 mg) à jeun. La nourriture n'a pas influencé significativement l'exposition globale au niraparib ( $ASC_T$  et  $ASC_i$ ).

L'administration d'un comprimé ZEJULA (1 x 300 mg) avec un repas à haute teneur en gras et en calories a entraîné une augmentation de l' $ASC_T$ , de l' $ASC_i$  et de la  $C_{max}$  de 31 %, de 28 % et de 11 %, respectivement, par rapport à l'administration d'un comprimé ZEJULA (1 x 300 mg) à jeun.

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

## 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

# 10 Pharmacologie clinique

## 10.1 Mode d'action

Le niraparib est un inhibiteur des poly(ADP-ribose) polymérases (PARP) 1 et 2, des enzymes qui jouent un rôle dans la réparation de l'ADN. Des études *in vitro* ont montré que la cytotoxicité induite par le niraparib pouvait entraîner l'inhibition de l'activité enzymatique des PARP et augmenter la formation de complexes PARP-ADN, ce qui se traduit par des altérations de l'ADN, une apoptose et une mort cellulaire. L'augmentation de la cytotoxicité induite par le niraparib a été observée dans des lignées cellulaires tumorales avec ou sans déficience des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Le niraparib a réduit la croissance tumorale chez des modèles murins de xénotransplantes de cellules cancéreuses humaines dans lesquels la fonction des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* est déficiente ainsi que chez des modèles humains de xénotransplantes de tumeurs dérivées de patientes présentant une déficience de la recombinaison homologue qui avaient des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* mutés ou de type sauvage, et de tumeurs qui avaient un gène *BRCA* de type sauvage et sans déficience détectable de la recombinaison homologue. Le niraparib s'est concentré dans le tissu tumoral et, bien qu'il soit un substrat de la P-gp, a franchi la barrière hémato-encéphalique dans des modèles précliniques.

## 10.2 Pharmacodynamie

### Effets cardiovasculaires

Le niraparib a le potentiel de causer des effets sur le pouls et la tension artérielle chez les patientes recevant la dose recommandée. Ce phénomène pourrait être lié à l'inhibition pharmacologique du transporteur de la dopamine (DAT), du transporteur de la noradrénaline (NET) et du transporteur de la sérotonine (SERT) [voir [16 Toxicologie non clinique](#)].

Dans l'étude PRIMA, le pouls et la tension artérielle moyens ont augmenté par rapport aux valeurs de départ dans le groupe ayant reçu le niraparib par rapport au groupe placebo à la plupart des évaluations de l'étude. Les plus fortes augmentations moyennes du pouls pendant le traitement par rapport aux valeurs de départ étaient, respectivement, de 22,4 et de 14,0 battements/min dans les groupes sous niraparib et sous placebo. Les plus fortes augmentations moyennes de la tension artérielle systolique pendant le traitement par rapport aux valeurs de départ étaient, respectivement, de 24,4 et de 19,6 mm Hg dans les groupes sous niraparib et sous placebo. Enfin, les plus fortes augmentations moyennes de la tension artérielle diastolique pendant le traitement par rapport aux valeurs de départ étaient, respectivement, de 15,9 et de 13,9 mm Hg dans les groupes sous niraparib et sous placebo.

Dans l'étude NOVA, le pouls et la tension artérielle moyens ont augmenté par rapport aux valeurs de départ dans le groupe ayant reçu le niraparib par rapport au groupe placebo à toutes les évaluations de l'étude. Les plus fortes augmentations moyennes du pouls pendant le traitement par rapport aux valeurs de départ étaient, respectivement, de 24,1 et de 15,8 battements/min dans les groupes niraparib et placebo. Les plus fortes augmentations moyennes de la tension artérielle systolique pendant le traitement par rapport aux valeurs de départ étaient, respectivement, de 24,5 et de 18,3 mm Hg dans les groupes sous niraparib et sous placebo. Enfin, les plus fortes augmentations moyennes de la tension artérielle diastolique pendant le traitement par rapport aux valeurs de départ étaient, respectivement, de 16,5 et de 11,6 mm Hg dans les groupes sous niraparib et sous placebo.

### Électrophysiologie cardiaque

Le potentiel d'allongement de l'intervalle QTc avec le niraparib a été évalué dans une étude à répartition aléatoire et contrôlée par placebo menée chez des patientes atteintes de cancer (367 patientes ayant pris le niraparib et 179 patientes ayant reçu le placebo). Aucune modification importante de l'intervalle QTc moyen (> 20 ms) n'a été observée dans le cadre de l'étude à la suite du traitement par le niraparib à 300 mg une fois par jour.

## 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 11 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du niraparib après administration d'une dose unique de 300 mg de niraparib**

	<b>C<sub>max</sub></b>	<b>T<sub>max</sub></b>	<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	<b>ASC<sub>0-∞</sub></b>
<b>Dose unique moyenne</b>	603 ng/mL (CV : 57 %)	5,0 h <sup>1</sup>	50,0 h (CV : 31 %)	22 560 ng·h/mL (CV : 66 %)

<sup>1</sup> T<sub>max</sub> exprimé sous forme de médiane.

Le niraparib présente une pharmacocinétique linéaire. Les expositions générales ( $C_{\max}$  et ASC) au niraparib ont augmenté de manière proportionnelle à la dose lorsque les doses quotidiennes de niraparib allaient de 30 mg (0,1 fois la dose recommandée approuvée) à 400 mg (1,3 fois la dose recommandée approuvée). Le taux d'accumulation de l'exposition au niraparib après 21 jours de doses quotidiennes répétées a été à peu près multiplié par deux pour des doses allant de 30 mg à 400 mg.

### Absorption

La biodisponibilité absolue du niraparib est d'environ 73 %.

La prise concomitante d'un repas riche en matières grasses (de 800 à 1000 calories dont environ 50 % du total des calories du repas provenaient de matières grasses) n'a pas modifié de manière significative l'exposition au niraparib sous forme de gélule.

Après la prise d'un repas riche en matières grasses chez des patientes présentant des tumeurs solides, l'ASC<sub>T</sub>, l'ASC<sub>I</sub> et la  $C_{\max}$  du niraparib sous forme de comprimé ont augmenté de 31 %, de 28 % et de 11 %, respectivement, par rapport à l'administration du médicament à jeun. Ces variations de l'exposition n'étaient pas significatives d'un point de vue clinique.

### Distribution

Le niraparib est lié aux protéines du plasma humain dans une proportion de 83 %, principalement avec l'albumine sérique. Dans une analyse pharmacocinétique de population, le volume total de distribution ( $V_{\text{eq}}/F$ ) du niraparib était de 1206 L chez les patientes atteintes de cancer.

### Métabolisme

Le niraparib est métabolisé par des carboxylestérases pour former un métabolite majeur inactif, M1. Dans une étude du bilan de masse, M1 et M10 (les glucuronides M1 formés subséquemment) ont été les principaux métabolites circulants.

### Élimination

Le niraparib est éliminé par plusieurs voies, y compris le métabolisme hépatique, l'excrétion hépatobiliaire et l'élimination rénale, sa demi-vie d'élimination étant relativement longue. Dans une analyse pharmacocinétique de population, la clairance apparente (CL/F) du niraparib était de 15,9 L/h chez les patientes atteintes de cancer. Après l'administration d'une dose orale unique de 300 mg de [<sup>14</sup>C]-niraparib, la radioactivité récupérée dans l'urine représentait 47,5 % de la dose (plage de 33,4 % à 60,2 %) et celle retrouvée dans les selles 38,8 % (plage de 28,3 % à 47 %). Dans des échantillons combinés recueillis sur 6 jours, 40 % de la dose a été retrouvée dans l'urine, principalement sous forme de métabolites (8,8 % sous forme de médicament mère et 23 % sous forme de M1) et 31,6 % de la dose a été retrouvée dans les selles, principalement sous forme de niraparib inchangé (18,7 %).

### Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents** : L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer la pharmacocinétique du niraparib chez cette population de patients.
- **Personnes âgées** : Des analyses pharmacocinétiques de population ont donné à penser que l'âge n'avait pas d'incidence significative sur la pharmacocinétique du niraparib.
- **Origine ethnique** : Les analyses ont laissé entendre que la race/l'origine ethnique n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du niraparib.

- **Insuffisance hépatique** : Une atteinte hépatique légère n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du niraparib.

Dans le cadre d'une étude clinique menée chez des patients atteints de cancer où le degré d'atteinte hépatique a été classé selon les critères du National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG), l' $ASC_{inf}$  du niraparib chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée (n = 8) a été 1,56 fois (IC à 90 % : 1,06, 2,30) plus élevée que chez les patients ayant une fonction hépatique normale (n = 9) après l'administration d'une dose unique de 300 mg. Un ajustement de la dose de ZEJULA est recommandé chez les patientes présentant une atteinte hépatique modérée (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique](#)). Une atteinte hépatique modérée n'a pas eu d'effet sur la  $C_{max}$  du niraparib ni sur la liaison du niraparib aux protéines. L'effet d'une atteinte hépatique sévère sur la pharmacocinétique du niraparib est inconnu.

- **Insuffisance rénale** : Les analyses ont laissé entendre qu'une atteinte rénale légère ou modérée n'avait pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du niraparib. L'effet d'une atteinte rénale sévère ou d'une néphropathie terminale (avec hémodialyse) sur la pharmacocinétique du niraparib est inconnu.
- **Obésité** : L'effet de l'obésité sur la pharmacocinétique du niraparib n'a pas été étudié.

## 11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver les gélules ZEJULA à une température maximale de 25 °C.

Conserver les comprimés ZEJULA à une température se situant entre 15 °C et 30 °C, dans leur contenant d'origine.

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

Les professionnels de la santé doivent recommander à leurs patientes de retourner tous les médicaments inutilisés à la pharmacie pour qu'ils soient mis au rebut de façon appropriée.

## Partie 2 : Renseignements scientifiques

### 13 Renseignements pharmaceutiques

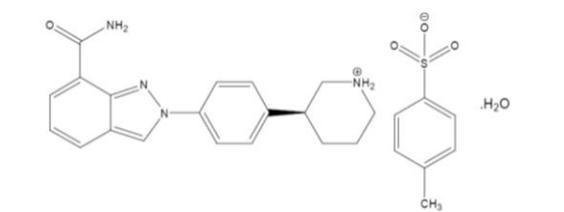
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : tosylate de niraparib

Nom chimique : Le nom chimique du tosylate de niraparib monohydraté est 2-{4-[(3S)-pipéridin-3-yl]-2H-indazole 7-carboxamide 4-méthylbenzènesulfonate hydrate (1:1:1).

Formule moléculaire et masse moléculaire : La formule moléculaire est  $C_{19}H_{20}N_4O \cdot C_7H_8O_3S \cdot H_2O$  et le poids moléculaire est de 510,61 uma (320,4 uma pour le niraparib sous forme de base libre).

Structure :



Propriétés physicochimiques : Le tosylate de niraparib monohydraté est une substance solide, cristalline et non hygroscopique de couleur blanche à blanc cassé. La solubilité du niraparib est indépendante du pH au-dessous du pKa de 9,95, sa solubilité dans une base libre aqueuse s'établissant entre 0,7 mg/mL et 1,1 mg/mL dans toute la plage du pH physiologique.

Chaque gélule ZEJULA contient 159,4 mg de tosylate de niraparib monohydraté équivalent à 100 mg de niraparib sous forme de base libre comme ingrédient actif.

Chaque comprimé ZEJULA contient 159,3 mg de tosylate de niraparib monohydraté équivalent à 100 mg de niraparib sous forme de base libre comme ingrédient actif.

## 14 Études cliniques

### 14.1 Études cliniques par indication

#### Traitement d'entretien de première intention du cancer de l'ovaire parvenu à un stade avancé

Tableau 12 – Résumé des données démographiques des patientes dans les études cliniques sur le traitement d'entretien de première intention du cancer de l'ovaire parvenu à un stade avancé

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
PRIMA/ PR-30- 5017-C	À double insu, à répartition aléatoire (2:1) et contrôlée par placebo	Niraparib à 200 mg ou à 300 mg par voie orale une fois par jour en cycles continus de 28 jours  Placebo correspondant par voie orale une fois par jour	733	ZEJULA : 61,1 ans (32 à 85 ans)  Placebo : 61,3 ans (33 à 88 ans)	Femmes

Dans le cadre de l'étude à double insu et contrôlée par placebo PRIMA, des patientes (n = 733) présentant une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie de première intention à base de platine ont été réparties au hasard selon un rapport de 2:1 pour recevoir ZEJULA ou un placebo correspondant. Au début de l'étude, la dose initiale était de 300 mg par jour en cycles continus de 28 jours indépendamment du poids corporel ou de la numération plaquettaire déterminés au départ (« dose initiale fixe » ci-après). La dose initiale de l'étude PRIMA a été modifiée (seconde modification du protocole). À partir de ce moment, les patientes présentant au départ un poids corporel  $\geq 77$  kg et une numération plaquettaire  $\geq 150\ 000/\mu\text{L}$  ont reçu chaque jour ZEJULA à la dose de 300 mg (3 gélules de 100 mg) ou un placebo (3 gélules), tandis que les patientes présentant au départ un poids corporel  $< 77$  kg ou une numération plaquettaire  $< 150\ 000/\mu\text{L}$  ont reçu chaque jour ZEJULA à la dose de 200 mg (2 gélules de 100 mg) ou un placebo (2 gélules) (« dose initiale individualisée » ci-après).

Les patientes ont été réparties de façon aléatoire dans les groupes de traitement de l'étude après une chimiothérapie de première intention à base de platine avec ou sans intervention chirurgicale. Les patientes qui avaient subi une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une intervention de réduction tumorale d'intervalle pouvaient présenter une maladie résiduelle visible ou ne présenter aucune maladie résiduelle. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction des facteurs suivants : meilleure réponse au protocole de chimiothérapie de première intention à base de platine (réponse complète ou réponse partielle), chimiothérapie néoadjuvante (oui ou non) et statut de déficience de la recombinaison homologue (HRD) [positif ou négatif ou non déterminé]. Le statut HRD a été déterminé à l'aide d'une analyse de tissu tumoral prélevé au moment du diagnostic initial (test tumoral myChoice CDx). Le statut HRD était positif en cas de mutation tumorale du gène *BRCA* (tBRCAm) ou d'un score d'instabilité génomique (SIG)  $\geq 42$ .

À compter du cycle 1/jour 1 (C1/J1) du traitement, les patientes ont commencé à recevoir ZEJULA à la dose de 200 ou de 300 mg par jour ou un placebo correspondant en cycles continus de 28 jours. Des consultations cliniques ont eu lieu au cours de chaque cycle (4 semaines  $\pm$  3 jours).

Dans l'ensemble du groupe de patientes traitées par ZEJULA, l'intensité de la dose médiane était de 181,3 mg/jour et l'intensité de la dose médiane relative était de 63 %. Chez les patientes qui ont reçu la dose initiale individualisée (n = 169, soit 35 % des patientes), l'intensité de la dose médiane était de 178,6 mg/jour et l'intensité de la dose médiane relative était de 66 %. Parmi ces patientes, 122 ont reçu une dose initiale de 200 mg. Chez les patientes qui ont reçu la dose initiale fixe, l'intensité de la dose médiane était de 181,8 mg/jour et l'intensité de la dose médiane relative était de 61 %.

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité, soit la survie sans progression (SSP), a été déterminé par une évaluation centrale indépendante à l'insu selon les critères RECIST (version 1.1). Dans certains cas, des critères autres que les critères RECIST, tels que les signes et symptômes cliniques et l'augmentation du nombre de CA-125, ont également été appliqués. La survie globale (SG) était un paramètre d'évaluation secondaire clé. L'analyse de la SSP a été effectuée de façon hiérarchique : elle a d'abord porté sur la population avec déficience de la recombinaison homologue (HRD+), puis sur l'ensemble de la population.

L'âge médian s'établissait à 62 ans, les patientes réparties au hasard pour recevoir soit ZEJULA soit le placebo se situant respectivement dans des tranches d'âge allant de 32 à 85 ans et de 33 à 88 ans. Quatre-vingt-neuf pour cent de l'ensemble des patientes étaient de race blanche. Au début de l'étude, les patientes réparties au hasard pour recevoir soit ZEJULA soit le placebo présentaient un indice fonctionnel ECOG de 0 dans une proportion de 69 % et de 71 % respectivement. Environ 45 % des patientes ont été inscrites aux États-Unis ou au Canada. Dans l'ensemble de la population, 65 % des patientes présentaient une maladie de stade III et 35 %, une maladie de stade IV. La proportion de patientes ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante s'est établie à 67 %. Une réponse complète à la chimiothérapie de première intention à base de platine a été obtenue chez 69 % des patientes. Les patientes qui avaient reçu du bevacizumab en association avec une chimiothérapie, mais qui ne pouvaient pas recevoir un traitement d'entretien par le bevacizumab n'ont pas été exclues de l'étude; 1,2 % des patientes du groupe niraparib et 0,4 % de celles sous placebo avaient déjà suivi un traitement par le bevacizumab.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patientes dans chaque cohorte sont résumées dans le [Tableau 13](#).

**Tableau 13 – Données démographiques et caractéristiques initiales des patientes par cohorte (population ITT)**

Données démographiques/ caractéristiques initiales	Population HRD+		Ensemble des patientes	
	Niraparib (N = 247) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Niraparib (N = 487) n (%)	Placebo (N = 246) n (%)
<b>Âge (ans), n</b>				
Médiane	58,0	58,0	62,0	62,0
Min, max	32, 83	33, 82	32, 85	33, 88
18 à < 65	173 (70,0)	88 (69,8)	297 (61,0)	147 (59,8)
65 à < 75	49 (19,8)	32 (25,4)	136 (27,9)	77 (31,3)
≥ 65	74 (30,0)	38 (30,2)	190 (39,0)	99 (40,2)
≥ 75	25 (10,1)	6 (4,8)	54 (11,1)	22 (8,9)
<b>Race</b>				
Blanche	218 (88,3)	108 (85,7)	436 (89,5)	219 (89,0)
Noire	5 (2,0)	1 (0,8)	10 (2,1)	2 (0,8)
Asiatique	10 (4,0)	8 (6,3)	14 (2,9)	11 (4,5)
Amérindienne/autochtone d'Alaska	1 (0,4)	0	1 (0,2)	0
Native d'Hawaï/des îles du Pacifique	1 (0,4)	0	1 (0,2)	0
Inconnue	5 (2,0)	0	6 (1,2)	1 (0,4)
Non précisée	7 (2,8)	9 (7,1)	19 (3,9)	13 (5,3)
<b>Poids (kg)</b>				
Médiane	65,30	65,10	66,00	65,55
Min, max	38,0, 137,0	38,5, 136,5	38,0, 137,0	37,8, 146,5
<b>Indice fonctionnel ECOG</b>				
0	182 (73,7)	97 (77,0)	337 (69,2)	174 (70,7)
1	65 (26,3)	29 (23,0)	150 (30,8)	72 (29,3)
<b>Région géographique, n (%)</b>				
États-Unis et Canada	ND	ND	218 (44,8)	115 (46,7)
Europe orientale	ND	ND	61 (12,5)	27 (11,0)
Europe occidentale	ND	ND	192 (39,4)	96 (39,0)

Données démographiques/ caractéristiques initiales	Population HRD+		Ensemble des patientes	
	Niraparib (N = 247) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Niraparib (N = 487) n (%)	Placebo (N = 246) n (%)
<b>Zone tumorale primaire</b>				
Ovarienne	201 (81,4)	105 (83,3)	388 (79,7)	201 (81,7)
Péritonéale primaire	14 (5,7)	8 (6,3)	34 (7,0)	13 (5,3)
Tubaire	32 (13,0)	13 (10,3)	65 (13,3)	32 (13,0)
<b>Stade du cancer (FIGO) au moment du diagnostic</b>				
III, non spécifié par ailleurs	7 (2,8)	1 (0,8)	10 (2,1)	4 (1,6)
IIIA	4 (1,6)	1 (0,8)	7 (1,4)	4 (1,6)
IIIB	10 (4,0)	9 (7,1)	16 (3,3)	12 (4,9)
IIIC	140 (56,7)	67 (53,2)	285 (58,5)	138 (56,1)
IV	86 (34,8)	48 (38,1)	169 (34,7)	88 (35,8)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HRD+ = déficience de la recombinaison homologue confirmée par une analyse de tissu tumoral; ITT = intention de traiter; max = maximum; min = minimum; ND = non déterminé

### Résultats de l'étude

L'étude PRIMA a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP chez les patientes réparties au hasard pour recevoir ZEJULA par rapport au placebo au sein de la population HRD+ et dans l'ensemble de la population ([Tableau 14](#), [Figure 1](#) et [Figure 2](#)).

**Tableau 14 – Résultats d’efficacité de l’étude PRIMA (déterminés par une évaluation centrale indépendante à l’insu<sup>a</sup>)**

	Population HRD+		Ensemble de la population	
	Niraparib (N = 247)	Placebo (N = 126)	Niraparib (N = 487)	Placebo (N = 246)
<b>Manifestations touchant la SSP, n (%)</b>	81 (33)	73 (58)	232 (48)	155 (63)
<b>SSP médiane en mois (IC à 95 %)</b>	21,9 (19,3, NÉ)	10,4 (8,1, 12,1)	13,8 (11,5, 14,9)	8,2 (7,3, 8,5)
<b>Rapport des risques instantanés<sup>b</sup> (IC à 95 %)</b>	0,43 (0,310, 0,588)		0,62 (0,502, 0,755)	
<b>Valeur de p<sup>c</sup></b>	< 0,0001		< 0,0001	

<sup>a</sup> L’analyse de l’efficacité était basée sur une évaluation centrale indépendante à l’insu.

<sup>b</sup> Basé sur un modèle des risques proportionnels stratifié de Cox.

<sup>c</sup> Basé sur un test de Mantel-Haenzel stratifié.

IC = intervalle de confiance; NÉ = non évaluable; SSP = survie sans progression

Dans les analyses exploratoires portant sur des sous-groupes de patientes ayant reçu une dose initiale de ZEJULA fondée sur le poids corporel ou la numération plaquettaire déterminés au départ (dose initiale individualisée), le rapport des risques instantanés pour la SSP s’établissait à 0,39 (IC à 95 % : 0,22, 0,72) au sein de la population HRD+ (n = 130) et à 0,69 (IC à 95 % : 0,48, 0,98) dans l’ensemble de la population (n = 258).

Les rapports des risques instantanés relevés dans le cadre d’analyses exploratoires portant sur des sous-groupes réalisées à l’aide des données sur la population HRD+ (patientes porteuses de mutations des gènes *BRCA* ou non) et celles sur la population sans déficience de la recombinaison homologue (HRD-) correspondaient à ceux obtenus lors de l’analyse du paramètre d’évaluation principal de l’efficacité dans la population HRD+ et la population générale.

Figure 1 – Courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression chez les patientes porteuses de tumeurs HRD+ d’après une évaluation centrale indépendante à l’insu (population ITT, N = 373)

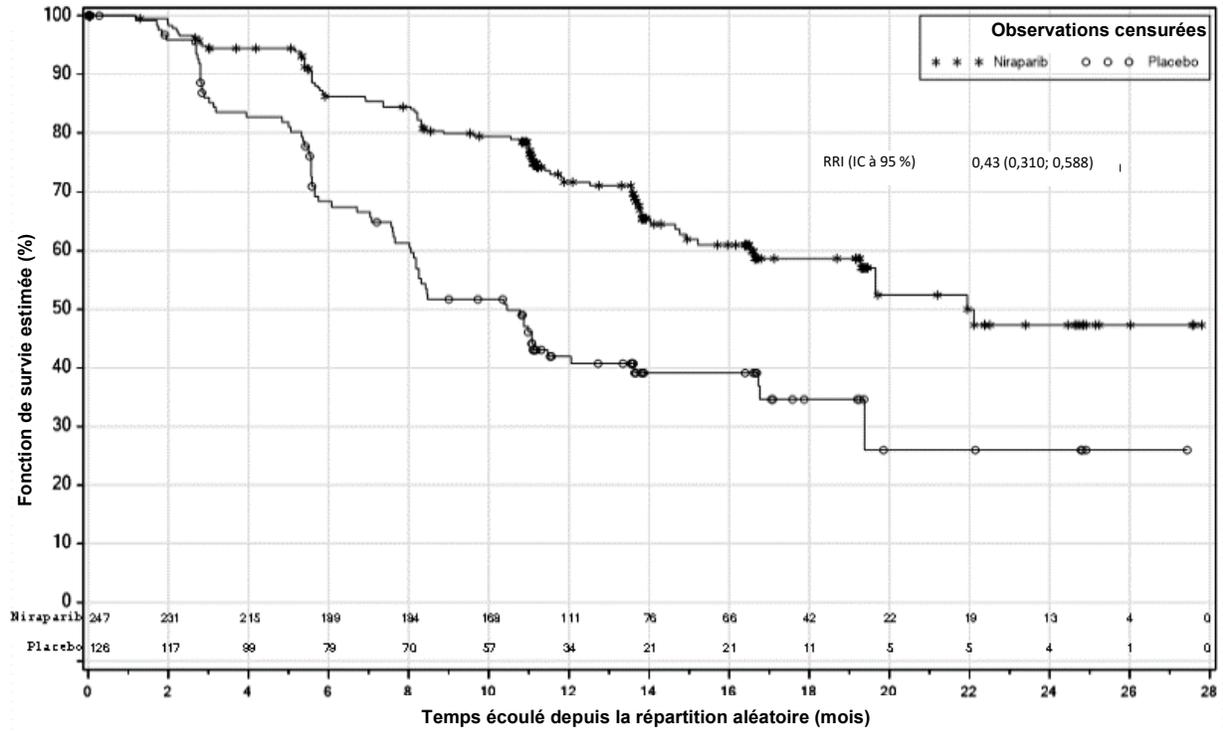
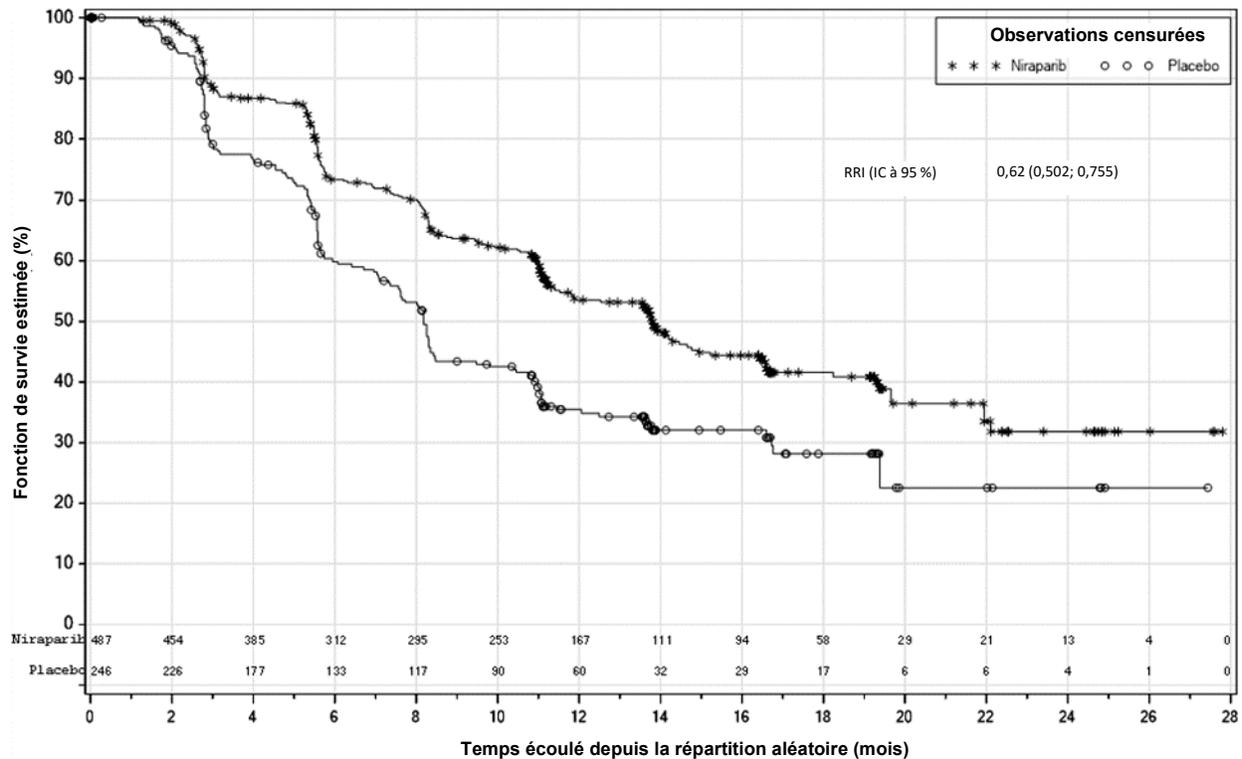


Figure 2 – Courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression dans l’ensemble de la population d’après une évaluation centrale indépendante à l’insu (population ITT, N = 733)



Au moment de l’analyse de la SSP, les données sur la survie globale étaient embryonnaires, révélant 11 % de décès dans l’ensemble de la population.

Les résultats relatifs à la santé ont été évalués à l’aide des scores FOSI, EQ-5D-5L, EORTC-QLQ-C30 et EORTC-QLQ-OV28. Le traitement par ZEJULA n’a pas eu d’effet négatif sur la plupart des résultats signalés par les patientes ou des mesures de la qualité de vie liée à la santé, mais il semble qu’il ait eu des répercussions négatives sur les domaines gastro-intestinaux (constipation, nausées/vomissements), la perte d’appétit et la dyspnée mesurées par le score EORTC-QLQ-C30, alors que la diarrhée a semblé être plus grave chez les patientes sous placebo que chez celles ayant reçu le traitement actif.

## Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant

Tableau 15 – Résumé des données démographiques des patientes dans les études cliniques sur le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
NOVA/ PR-30- 5011-C	À double insu, à répartition aléatoire (2:1) et contrôlée par placebo	300 mg par jour par voie orale ou un placebo en cycles continus de 28 jours pour une durée médiane de 250 jours	553	ZEJULA : 60,3 ans (33 – 84 ans)  Placebo : 59,8 ans (34 – 82 ans)	Femmes

L'étude de phase III NOVA était une étude à double insu et contrôlée par placebo dans laquelle des patientes (n = 553) atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire, récidivant et sensible au platine, ont été réparties au hasard selon un rapport de 2:1 pour recevoir ZEJULA à 300 mg par jour par voie orale ou un placebo correspondant dans les 8 semaines suivant le dernier traitement. Toutes les patientes avaient précédemment reçu au moins deux protocoles de chimiothérapie à base de platine et présentaient une réponse (complète ou partielle) au protocole de chimiothérapie à base de platine la plus récente.

La répartition aléatoire a été stratifiée selon les facteurs suivants : temps écoulé avant la progression après l'avant-dernier protocole de traitement à base de platine (6 à < 12 mois et ≥ 12 mois); utilisation de bevacizumab en association avec l'avant-dernière ou la dernière chimiothérapie à base de platine (oui/non); et meilleure réponse (complète et partielle) obtenue lors du protocole de chimiothérapie à base de platine le plus récent. Les patientes admissibles ont été affectées à l'une des deux cohortes sur la base des résultats du test *BRCA* Analysis CDx. Les patientes qui présentaient des mutations germinales du gène *BRCA* délétères ou présumées délétères ont été affectées à la cohorte gènes *BRCA* mutés (*gBRCA*mut) [n = 203], et celles sans mutation germinale du gène *BRCA* ont été affectées à la cohorte non-*gBRCA*mut (n = 350).

La dose la plus couramment utilisée après une modification de la dose chez les patientes traitées par le niraparib dans l'étude NOVA était de 200 mg.

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité, soit la survie sans progression (SSP), a été déterminé principalement par une évaluation centrale indépendante selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, version 1.1). Dans certains cas, des critères autres que les critères RECIST, tels que les signes et symptômes cliniques et l'augmentation du nombre de CA-125, ont également été appliqués. Les paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité comprenaient l'intervalle sans chimiothérapie (ISC), le temps écoulé avant l'administration du premier traitement subséquent (TPTS), la SSP suite au premier traitement subséquent (SSP2) et la survie globale (SG).

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patientes étaient bien équilibrées dans chaque cohorte. Elles sont résumées dans le [Tableau 16](#). L'âge des patientes variait de 33 à 84 ans chez les patientes traitées par ZEJULA et de 34 à 82 ans chez les patientes ayant reçu le placebo. Quarante-six pour cent de l'ensemble des patientes étaient de race blanche. Soixante-sept pour cent des patientes ayant reçu ZEJULA et 69 % des patientes ayant reçu le placebo présentaient un indice fonctionnel ECOG de 0 au début de l'étude. Environ 40 % des patientes ont été inscrites aux États-Unis ou au Canada et 51 % de toutes les patientes avaient eu une réponse complète au plus récent protocole de chimiothérapie à base de platine. L'avant-dernier protocole de chimiothérapie à base de platine remontait à 6 à 12 mois chez 39 % des patientes des deux groupes. Vingt-six pour cent des participantes traitées par ZEJULA et 31 % de celles sous placebo avaient préalablement reçu un traitement par le bevacizumab. Parmi ces patientes précédemment traitées par le bevacizumab, 16 % ont reçu ZEJULA en traitement d'entretien de remplacement après avoir reçu du bevacizumab avec leur dernier traitement à base de platine. Environ 40 % des patientes avaient reçu antérieurement au moins 3 lignes de chimiothérapie.

**Tableau 16 – Données démographiques et caractéristiques initiales des patientes par cohorte (population ITT) – Étude NOVA**

Données démographiques/ caractéristiques initiales	Cohorte gBRCAmut (N = 203)		Cohorte non-gBRCAmut (N = 350)	
	Niraparib (N = 138)	Placebo (N = 65)	Niraparib (N = 234)	Placebo (N = 116)
Âge (ans), n	138	65	234	116
Moyenne (écart-type)	56,9 (9,25)	57,2 (9,24)	62,3 (9,25)	61,3 (9,52)
Médiane	57,0	58,0	63,0	60,5
Min, max	36, 83	38, 73	33, 84	34, 82
<b>Âge (ans), n (%)</b>				
18 à 64	110 (79,7)	49 (75,4)	130 (55,6)	69 (59,5)
65 à 74	24 (17,4)	16 (24,6)	85 (36,3)	39 (33,6)
≥ 65	28 (20,3)	16 (24,6)	104 (44,4)	47 (40,5)
≥ 75	4 (2,9)	0	19 (8,1)	8 (6,9)
<b>Race, n (%)</b>				
Blanche	123 (89,1)	55 (84,6)	201 (85,9)	101 (87,1)
Noire	1 (0,7)	1 (1,5)	4 (1,7)	1 (0,9)
Asiatique	2 (1,4)	3 (4,6)	10 (4,3)	4 (3,4)
Amérindienne/autochtone d'Alaska	1 (0,7)	0	0	0
Native d'Hawaï/des îles du Pacifique	0	0	0	0
Inconnue	11 (8,0)	6 (9,2)	19 (8,1)	10 (8,6)

Données démographiques/ caractéristiques initiales	Cohorte gBRCAmut (N = 203)		Cohorte non-gBRCAmut (N = 350)	
	Niraparib (N = 138)	Placebo (N = 65)	Niraparib (N = 234)	Placebo (N = 116)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), n	138	64	229	114
Moyenne (écart-type)	26,06 (5,749)	26,78 (6,003)	26,29 (5,606)	26,31 (4,859)
Médiane	24,70	25,50	25,48	25,71
Min, max	14,0, 44,6	19,0, 50,4	16,8, 45,6	18,1, 45,7
<b>Indice fonctionnel ECOG, n (%)</b>				
0	91 (65,9)	48 (73,8)	160 (68,4)	78 (67,2)
1	47 (34,1)	17 (26,2)	74 (31,6)	38 (32,8)
2	0	0	0	0
<b>Région géographique, n (%)</b>				
États-Unis et Canada	53 (38,4)	28 (43,1)	96 (41,0)	44 (37,9)
Europe et Israël	85 (61,6)	37 (56,9)	138 (59,0)	72 (62,1)

### Résultats de l'étude

- L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP chez les patientes réparties au hasard pour recevoir ZEJULA par rapport au placebo dans la cohorte gBRCAmut et dans la cohorte non-gBRCAmut (Tableau 17, Figure 3 et Figure 4).

Tableau 17 – Résultats d'efficacité – Étude 1 (évaluation selon le CEI<sup>a</sup>, population en intention de traiter)

	Cohorte gBRCAmut		Cohorte non-gBRCAmut	
	ZEJULA (N = 138)	Placebo (N = 65)	ZEJULA (N = 234)	Placebo (N = 116)
<b>Paramètre d'évaluation principal de l'efficacité</b>				
SSP médiane en mois (IC à 95 %)	<b>21,0</b> (12,9, NÉ)	<b>5,5</b> (3,8, 7,2)	<b>9,3</b> (7,2, 11,2)	<b>3,9</b> (3,7, 5,5)
Rapport des risques instantanés (RRI) <sup>b</sup> (IC à 95 %)	<b>0,27</b> (0,17, 0,41)		<b>0,45</b> (0,34, 0,61)	
Valeur de p <sup>c</sup>	<b>&lt; 0,0001</b>		<b>&lt; 0,0001</b>	
<b>Paramètre d'évaluation secondaire de l'efficacité</b>				
SG médiane en mois (IC à 95 %)	<b>40,9<sup>d</sup></b> (34,9, 52,9)	<b>38,1<sup>d</sup></b> (27,6, 47,3)	<b>31,0<sup>e</sup></b> (27,8, 35,6)	<b>34,8<sup>e</sup></b> (27,9, 41,4)

	Cohorte gBRCAmut		Cohorte non-gBRCAmut	
	ZEJULA (N = 138)	Placebo (N = 65)	ZEJULA (N = 234)	Placebo (N = 116)
<b>Rapport des risques instantanés (RRI)</b> (IC à 95 %)	<b>0,85</b> (0,61, 1,20)		<b>1,06</b> (0,81, 1,37)	

<sup>a</sup> L'analyse de l'efficacité était basée sur une évaluation à l'insu du comité central d'examen de radiologie et d'oncologie clinique indépendant (CEI).

<sup>b</sup> Basé sur un modèle des risques proportionnels stratifié de Cox.

<sup>c</sup> Basé sur un test de Mantel-Haenzel stratifié.

<sup>d</sup> La proportion de patientes ayant terminé la période d'étude au sein de la cohorte gBRCAmut s'élevait à 76 %.

<sup>e</sup> La proportion de patientes ayant terminé la période d'étude au sein de la cohorte non-gBRCAmut s'élevait à 79 %.

NÉ = non évaluable; SG = survie globale; SSP = survie sans progression

**Figure 3 – Survie sans progression dans la cohorte gBRCAmut d'après l'évaluation du comité d'examen indépendant (population ITT, N = 203) – Étude NOVA**

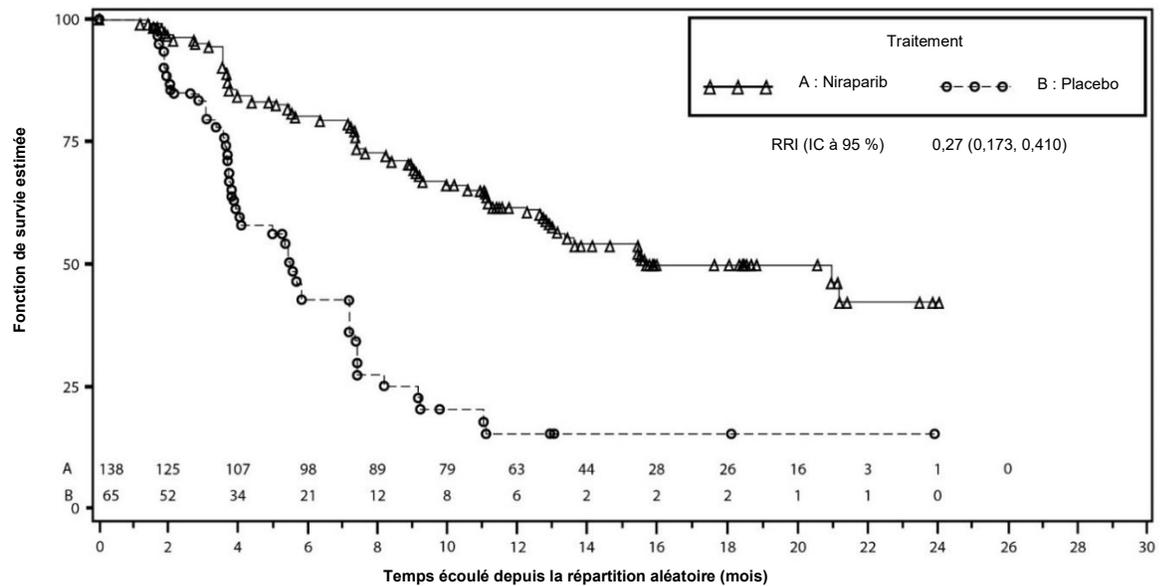
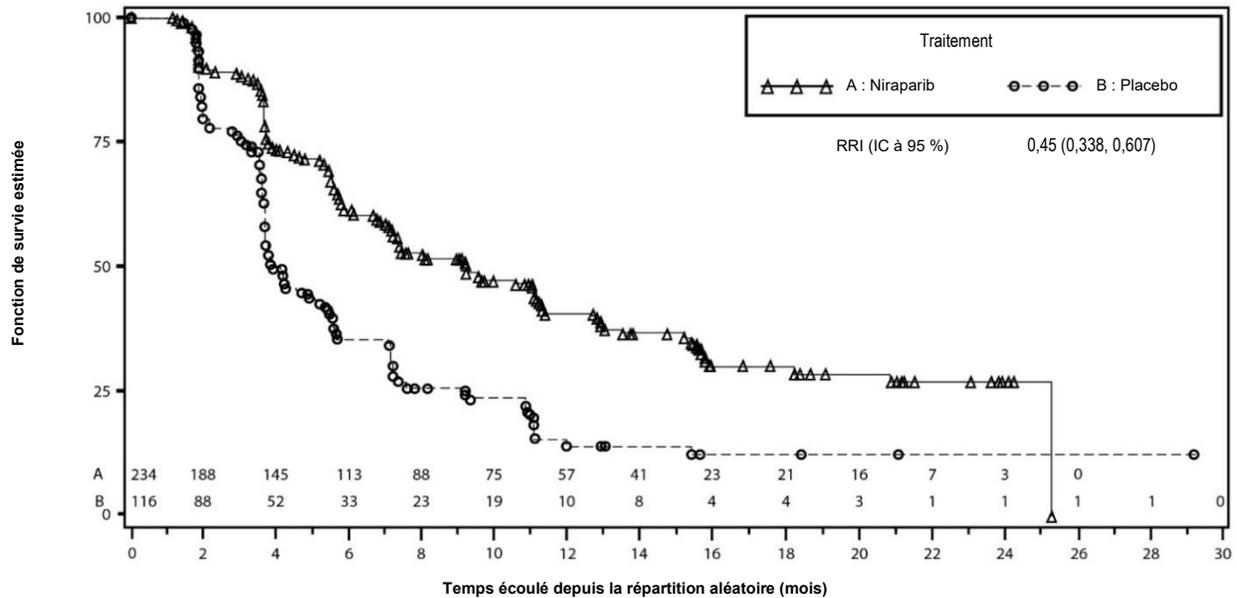


Figure 4 – Survie sans progression dans l’ensemble de la cohorte non-*BRCAMut* d’après l’évaluation du comité d’examen indépendant (population ITT, N = 350) – Étude NOVA



## 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

La bioéquivalence entre le niraparib en comprimé (1 comprimé à 300 mg) et le niraparib en gélule (3 gélules à 100 mg) a été évaluée dans le cadre d’une étude avec permutation unique et répartition aléatoire menée auprès de 108 patients présentant des tumeurs solides au stade avancé, à qui on a administré le médicament à jeun.

### Résultats

Les résultats, présentés dans le tableau ci-dessous, montrent qu’il y a bioéquivalence entre un comprimé de niraparib à 300 mg et trois gélules de niraparib à 100 mg :

Tableau 18 – Tableau récapitulatif des études de biodisponibilité comparatives

<b>Niraparib 1 x 300 mg À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)</b>				
Paramètre	Test	Référence	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance
ASC <sub>T</sub> (h•ng/mL)	17 020	17 740	0,9594	IC à 90 % (0,9199, 1,0006)

<b>Niraparib</b> <b>1 x 300 mg</b> <b>À partir des données mesurées</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (% de CV)</b>				
Paramètre	Test	Référence	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance
ASC <sub>i</sub> (h•ng/mL)	17 620	18 420	0,9566	IC à 90 % (0,9164, 0,9986)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	518,1	538,6	0,9619	IC à 90 % (0,9124, 1,0140)
T <sub>max</sub> (h), médiane	5,00 (1,55 à 8,00)	4,97 (0,970 à 23,8)	Sans objet	Sans objet
T <sub>½</sub> (h)	49,64 (28,2)	51,88 (27,1)	Sans objet	Sans objet

ASC = aire sous la courbe; ASC<sub>i</sub> = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps, du temps zéro jusqu'à l'infini; ASC<sub>T</sub> = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps, du temps zéro jusqu'à la dernière concentration mesurée; C<sub>max</sub> = concentration maximale; CV = coefficient de variation; IC = intervalle de confiance; T<sub>max</sub> = temps nécessaire à l'atteinte de la C<sub>max</sub>; T<sub>1/2</sub> = demi-vie d'élimination

## 15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux.

## 16 Toxicologie non clinique

**Toxicologie générale :** *In vitro*, le niraparib s'est lié au transporteur de la dopamine (TDA), au transporteur de la noradrénaline (TNA) et au transporteur de la sérotonine (TSER) et a inhibé le captage de la noradrénaline et de la dopamine dans les cellules avec des valeurs de CI<sub>50</sub> qui étaient inférieures à la C<sub>min</sub> à l'état d'équilibre chez les patientes recevant la dose recommandée. Chez les souris, une dose unique de niraparib a augmenté les concentrations intracellulaires de la dopamine et de ses métabolites dans le cortex. Le niraparib a le potentiel de causer chez les patientes des effets liés à l'inhibition de ces transporteurs (p. ex., maladies cardiovasculaires ou du SNC).

Dans les études de pharmacologie d'innocuité, l'administration intraveineuse de niraparib à des chiens vagotomisés pendant 30 minutes à raison de 1, 3 et 10 mg/kg a entraîné des augmentations respectives des plages de tensions artérielles de 13 à 20 %, de 18 à 27 % et de 19 à 25 % et des plages de fréquences cardiaques de 2 à 11 %, de 4 à 17 % et de 12 à 21 % au-dessus des valeurs initiales. Les concentrations plasmatiques de niraparib non lié chez les chiens à ces doses ont été d'environ 0,7, 2 et 8 fois la C<sub>max</sub> non liée à l'état d'équilibre chez les patientes recevant la dose recommandée. Une réduction de l'activité locomotrice a été observée dans l'une des deux études à dose unique menées chez les souris.

Dans les études sur la toxicité de doses répétées administrées par voie orale, le niraparib a été administré quotidiennement pendant une période pouvant atteindre 3 mois chez le rat et le chien. Le principal organe cible primaire de la toxicité chez les deux espèces était la moelle osseuse, des

changements associés ayant été observés dans les paramètres hématologiques. De plus, une diminution de la spermatogenèse a été observée chez les deux espèces. Ces résultats ont été obtenus à des seuils d'exposition inférieurs à ceux observés en clinique et ont été réversibles dans les 4 semaines suivant l'arrêt du traitement.

**Génotoxicité :** Le niraparib ne s'est pas révélé mutagène dans un test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames), mais il a été 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.

**Cancérogénicité :** Le niraparib n'a été soumis à aucune étude sur la cancérogénicité.

**Toxicité pour la reproduction et le développement :** Bien qu'aucune étude directe sur la fertilité n'ait été réalisée chez les animaux, des études sur la toxicité de doses répétées chez le rat et le chien ont montré une réduction de la spermatogenèse, de petits testicules et l'épuisement des cellules germinales dans les testicules et les épидидymes à des doses de niraparib de 20 mg/kg/jour et de 6 mg/kg/jour, respectivement (0,74 et 0,05 fois l'exposition clinique, selon l'ASC, respectivement). On a observé une tendance à la réversibilité de ces résultats 4 semaines après l'arrêt du traitement.

**Toxicologie particulière :** Des expériences non cliniques ont permis de conclure qu'aucune phototoxicité directe n'était observée chez le rat. Une photosensibilité potentielle liée au niraparib ne peut pas être exclue chez l'homme.

## Renseignements destinés aux patient·e·s

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### PrZEJULA

#### **gélules et comprimés de niraparib**

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **ZEJULA**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **ZEJULA**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

#### **Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »**

- ZEJULA doit être prescrit uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.
- Le **syndrome myélodysplasique (SMD)** ou la **leucémie myéloïde aiguë (LMA)** sont des problèmes de la moelle osseuse. Vous pourriez avoir un faible nombre de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes, ce qui est grave et peut entraîner la mort.
- ZEJULA peut causer des problèmes de la moelle osseuse.
- ZEJULA peut causer de l'hypertension (haute pression) qui, dans certains cas, peut être sévère.
- ZEJULA peut être nocif pour votre enfant à naître s'il est pris durant la grossesse.

#### **À quoi sert ZEJULA :**

ZEJULA est un médicament utilisé chez les femmes adultes pour :

- le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire (« péritonéal » fait référence au « péritoine », la membrane qui tapisse l'intérieur de l'abdomen);
- le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire qui a réapparu (récidivé).

Dans les deux cas, ZEJULA est utilisé après que le cancer a répondu à une chimiothérapie à base de platine. ZEJULA aide à garder ou à maintenir cette réponse.

#### **Comment fonctionne ZEJULA :**

ZEJULA est un type de médicament appelé « inhibiteur de la PARP ». Les inhibiteurs de la PARP bloquent une protéine appelée poly-[adénosine diphosphate-ribose] polymérase (PARP). Cette protéine aide les cellules à réparer leur ADN endommagé. Le blocage de l'activité de la PARP empêche la réparation de l'ADN endommagé dans les cellules cancéreuses, entraînant la mort cellulaire.

### **Les ingrédients de ZEJULA sont :**

Ingrédient médicamenteux : niraparib, sous forme de tosylate de niraparib

Ingrédients non médicamenteux (gélules) : bleu n° 1 (F.D.C.), dioxyde de titane, encre d'impression de qualité pharmaceutique, gélatine, jaune n° 5 (F.D.C.) [tartrazine], lactose monohydraté, rouge n° 3 (F.D.C.) et stéarate de magnésium.

Ingrédients non médicamenteux (comprimés) : alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, lactose monohydraté, oxyde ferrosoferrique, polyéthylène glycol, povidone, stéarate de magnésium et talc.

### **ZEJULA se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :**

Gélule de 100 mg

Comprimé de 100 mg

### **N'utilisez pas ZEJULA dans les cas suivants :**

- Si vous êtes allergique au tosylate de niraparib ou à tout autre ingrédient de ZEJULA.
- **Si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter.** On ne sait pas si ZEJULA passe dans le lait maternel. Vous devez décider en consultation avec votre médecin si vous voulez prendre ZEJULA ou allaiter. Vous ne devez pas faire les deux. N'allaiter pas pendant le premier mois suivant la prise de votre dernière dose de ZEJULA. Discutez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant que vous êtes traitée par ZEJULA.

### **Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser ZEJULA, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous faites ou avez déjà fait de l'hypertension ou si vous avez ou avez déjà eu des problèmes cardiaques;
- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes de foie ou de rein;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- si vous avez une allergie au lactose, puisque ZEJULA contient du lactose;
- si vous avez une allergie à un colorant jaune appelé tartrazine (jaune n° 5 [F.D.C.]), puisque ZEJULA contient de la tartrazine;
- si vous êtes âgée de plus de 65 ans.

### **Autres mises en garde :**

#### **Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) :**

- Des cas de SEPR ont été signalés chez des patientes traitées par ZEJULA. Le SEPR est un trouble neurologique rare. Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous venez à présenter les symptômes suivants : maux de tête, confusion, perte de la parole et de la vue, changements touchant la vision, convulsions, avec ou sans hypertension.

**Grossesse et fertilité :**

- Si vous êtes enceinte ou avez encore la possibilité de devenir enceinte, il existe des risques particuliers dont vous devez discuter avec votre professionnel de la santé.
- Évitez de devenir enceinte pendant que vous prenez ZEJULA. Il peut nuire à votre enfant à naître ou interrompre votre grossesse. Utilisez des méthodes de contraception très efficaces pendant que vous prenez ZEJULA. Continuez à utiliser la contraception pendant 6 mois après la prise de votre dernière dose de ZEJULA. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez ZEJULA, avertissez votre médecin immédiatement. Discutez avec votre médecin des méthodes de contraception qui pourraient vous convenir.
- **Pour les femmes aptes à procréer :** vous devez passer un test de grossesse avant de commencer à prendre ZEJULA, régulièrement pendant que vous le prenez et un mois après la prise de votre dernière dose.
- ZEJULA peut nuire à votre fertilité.

**Enfants et adolescents :**

- ZEJULA ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans.

**Sensibilité à la lumière du soleil :**

- Pendant votre traitement par ZEJULA, votre peau pourrait être plus sensible au soleil et brûler plus facilement. Évitez l'exposition au soleil. Si vous êtes au soleil, utilisez un écran solaire avec un facteur de protection solaire (FPS) élevé (au moins 15) et portez des vêtements protecteurs.

**Conduite et utilisation de machines :**

- Avant d'accomplir des tâches qui pourraient nécessiter une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à ZEJULA. Si vous vous sentez étourdie, faible ou fatiguée, ou si vous avez de la difficulté à vous concentrer, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.**

Les produits suivants pourraient interagir avec ZEJULA :

- La clozapine, utilisée pour le traitement des problèmes de santé mentale, comme la schizophrénie.
- La théophylline, utilisée pour le traitement des problèmes pulmonaires et respiratoires, comme la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) et l'asthme.
- Le ropinirole, utilisé pour le traitement de la maladie de Parkinson.
- La metformine, utilisée pour réduire le taux de sucre dans le sang chez les personnes atteintes de diabète de type 2. Votre professionnel de la santé devra peut-être ajuster votre dose de metformine, surtout au moment de commencer ou d'arrêter le traitement par ZEJULA.

**Comment utiliser ZEJULA :**

- Prenez ZEJULA en suivant exactement les indications de votre professionnel de la santé. Vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière si vous n'êtes pas sûre.
- Ne modifiez pas votre dose et n'arrêtez pas de prendre ZEJULA sans d'abord en parler avec votre médecin.

- Votre médecin vous dira quand commencer à prendre ZEJULA après la fin de votre chimiothérapie.
- Prenez-le avec ou sans nourriture, à peu près à la même heure chaque jour.
- Prenez ZEJULA au coucher s'il dérange votre estomac. Cela peut vous aider à gérer les nausées.
- Chaque gélule ou comprimé doit être avalé entier.
- Si vous vomissez après avoir pris votre dose, N'EN PRENEZ PAS une autre. Prenez la dose suivante à l'heure normalement prévue.

#### **Dose habituelle :**

La dose recommandée diffère selon les patientes. Votre médecin déterminera la dose qui vous convient. **Prenez la dose qui vous a été prescrite par votre médecin.** Votre médecin déterminera également pendant combien de temps vous devez prendre ZEJULA.

#### **Pour le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire :**

- **La dose recommandée est de :**

**200 mg** (deux gélules ou comprimés de 100 mg) par la bouche une fois par jour

**OU**

**300 mg** (trois gélules ou comprimés de 100 mg) par la bouche une fois par jour.

La dose prescrite dépend de votre poids corporel et du nombre de vos plaquettes.

#### **Pour le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire qui a réapparu (récidivé) :**

- **La dose recommandée est de 300 mg** (trois gélules ou comprimés de 100 mg) par la bouche une fois par jour.

Si votre poids corporel est bas, il se peut que votre médecin vous prescrive 200 mg (deux gélules ou comprimés de 100 mg) par la bouche une fois par jour.

Votre médecin pourrait modifier (réduire) votre dose, interrompre votre traitement ou vous dire d'arrêter de prendre ZEJULA. Cela peut se produire si vous avez :

- certains effets secondaires pendant que vous prenez ZEJULA;
- des problèmes de foie.

#### **Doses quotidiennes réduites – adultes :**

- **200 mg** (deux gélules ou comprimés de 100 mg) par la bouche une fois par jour.
- **100 mg** (une gélule ou un comprimé de 100 mg) par la bouche une fois par jour.

#### **Surdose :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de ZEJULA, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez une dose de ZEJULA, prenez la dose suivante à l'heure normalement prévue. Ne prenez pas de dose supplémentaire pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

**Effets secondaires possibles de l'utilisation ZEJULA :**

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ZEJULA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- douleur dans la région de l'estomac
- indigestion ou brûlures d'estomac
- bouche sèche
- sensation de fatigue ou de faiblesse
- perte d'appétit
- perte de poids
- douleur aux articulations, aux muscles et au dos
- mal de tête
- étourdissements
- changement de goût des aliments
- difficulté à dormir
- anxiété et dépression
- inflammation du nez et de la gorge
- essoufflement
- toux
- éruption cutanée
- constipation
- bouffées de chaleur
- saignements de nez
- conjonctivite
- enflure
- augmentation de la sensibilité au soleil, coups de soleil

Votre professionnel de la santé vous fera passer des tests sanguins :

- avant que vous commenciez à prendre ZEJULA;
- toutes les semaines pendant le premier mois; et

- une fois par mois pendant les 11 mois suivants et périodiquement par la suite.

ZEJULA peut entraîner des résultats anormaux aux tests sanguins, qui peuvent comprendre une baisse du nombre de globules dans votre sang et une augmentation des taux de créatinine et d'enzymes du foie dans votre sang. Votre médecin pourrait ajuster votre traitement pour corriger ces effets secondaires et réaliser des tests supplémentaires.

Votre professionnel de la santé vérifiera votre tension artérielle et votre fréquence cardiaque régulièrement tout au long de votre traitement. Votre médecin pourrait ajuster votre traitement et vous prescrire un médicament pour traiter l'hypertension.

#### Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Très fréquent</b>			
<b>Anémie</b> (faible nombre de globules rouges) : essoufflement, grande fatigue, peau pâle, battements de cœur rapides, perte d'énergie ou faiblesse		<b>X</b>	
<b>Diarrhée</b> : sévère, au moins 3 selles molles ou liquides en une journée	<b>X</b>		
<b>Hypertension</b> (tension artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissements, douleurs ou pression à la poitrine, enflure des chevilles et des jambes, couleur bleuâtre des lèvres et de la peau, pouls rapide ou palpitations cardiaques	<b>X</b>		
<b>Nausées et vomissements</b> : envie de vomir, sensation de nausées ou vomissements	<b>X</b>		

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Neutropénie ou leucopénie</b> (faible nombre de globules blancs : neutrophiles et leucocytes) : fièvre ou infection, fatigue, maux et douleurs et symptômes pseudogrippaux		X	
<b>Stomatite</b> (ulcères buccaux, inflammation de la bouche) ou <b>inflammation des muqueuses</b> (inflammation des surfaces humides du corps) : bouche, lèvres, gencives, nez ou yeux rouges, irrités ou enflés et ulcères	X		
<b>Thrombopénie</b> (faible nombre de plaquettes dans le sang) : ecchymoses (« bleus ») ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse		X	
<b>Infection des voies urinaires</b> (infection de l'appareil urinaire, y compris les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure durant la miction, envies fréquentes d'uriner, sang dans l'urine, douleurs dans le bassin, urine dégageant une forte odeur, urine trouble	X		
<b>Fréquent</b>			
<b>Réactions allergiques, y compris l'anaphylaxie</b> : éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			X

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Syndrome myélodysplasique</b> ou <b>leucémie myéloïde aiguë</b> (groupe de maladies dans lesquelles le corps produit un grand nombre de cellules sanguines anormales) : fièvre, infection, ecchymoses ou saignement faciles, essoufflement, sang dans l'urine ou dans les selles			X
<b>Peu fréquent</b>			
<b>Troubles/problèmes rénaux :</b> nausées, vomissements, fièvre, enflure des extrémités, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, augmentation ou diminution de la quantité d'urine, présence de sang dans l'urine, éruption cutanée, gain de poids (dû à la rétention d'eau), perte d'appétit, résultats anormaux aux tests sanguins, altération de l'état mental (sommolence, confusion, coma)		X	
<b>Troubles psychiatriques :</b> voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles, confusion ou difficulté à se concentrer ou à réfléchir, mauvaise mémoire		X	
<b>Bronchite/pneumonite</b> (inflammation dans les poumons) : toux persistante avec ou sans mucosités, fatigue, difficulté à respirer, essoufflement		X	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Palpitations/tachycardie</b> (cœur qui bat rapidement, qui cogne ou qui martèle) : battements manquants ou trop rapides, sensation de cœur qui cogne, qui martèle ou qui s'emballe	X		
<b>Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible – aussi appelé syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible</b> (un trouble neurologique rare) : maux de tête, convulsions, confusion, perte de la parole et de la vision, changements touchant la vision, avec ou sans tension artérielle élevée		X	
<b>Rare</b>			
<b>Crise hypertensive</b> : augmentation soudaine de la tension artérielle pouvant constituer une urgence médicale et entraîner des lésions aux organes ou mettre la vie en danger			X

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](http://Canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Conservation :**

- Conservez les gélules ZEJULA à une température maximale de 25 °C.
- Conservez les comprimés ZEJULA à une température se situant entre 15 °C et 30 °C, dans leur contenant d'origine.
- N'utilisez pas ZEJULA après la date limite (date de péremption) indiquée sur la boîte et la plaquette alvéolée. La date limite correspond au dernier jour du mois indiqué.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ou les ordures ménagères. Demandez à votre fournisseur de soins de santé ou à votre pharmacien comment jeter les gélules ou les comprimés ZEJULA périmés ou inutilisés. Ces mesures contribuent à protéger l'environnement.
- **Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.**

### **Pour en savoir plus sur ZEJULA :**

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)) et sur le site Web du fabricant ([www.gsk.ca](http://www.gsk.ca)) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-387-7374.

Le présent feuillet été rédigé par GlaxoSmithKline Inc.

Date d'approbation : 2025-05-26

*©2025 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.*

*Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.*