

RCP NIRAPARIB/ACETATE D'ABIRATERONE Janssen-Cilag
100 mg/500 mg, comprimés pelliculés
50 mg/500 mg, comprimés pelliculés

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag 100 mg/500 mg comprimés pelliculés

NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag 50 mg/500 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag 100 mg/500 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du tosylate de niraparib monohydraté équivalent à 100 mg de niraparib et 500 mg d'acétate d'abiratéronne équivalent à 446 mg d'abiratéronne.

NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag 50 mg/500 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du tosylate de niraparib monohydraté équivalent à 50 mg de niraparib et 500 mg d'acétate d'abiratéronne équivalent à 446 mg d'abiratéronne.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 241 mg de lactose (voir rubrique 4.4)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag 100 mg/500 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés de couleur orange, ovales (22 mm x 11 mm), gravés avec « N 100 A » sur une face et lisses sur l'autre face.

NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag 50 mg/500 mg comprimés pelliculé

Comprimés pelliculés de couleur orange jaunâtre à brun jaunâtre, ovales (22 mm x 11 mm), gravés avec « N 50 A » sur une face et lisses sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

NIRAPARIB/ACETATE ABIRATERONE est indiqué en association avec la prednisone ou la prednisolone pour le traitement de première ligne des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) qui sont asymptomatiques ou peu symptomatiques et qui présentent une altération des gènes BRCA1/2 (germinales et/ou somatiques).

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par niraparib et acétate d'abiratéronne plus prednisone ou prednisolone doit être instauré et supervisé par des médecins spécialistes, expérimentés dans le traitement médical du cancer de la prostate.

Avant l'initiation du traitement par NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag, le statut des altérations génétiques BRCA doit être établi en utilisant une méthode de test validée (voir rubrique 5.1).

Posologie

La dose initiale recommandée de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag est de 200 mg/1 000 mg (soit deux comprimés de 100 mg de niraparib/500 mg d'acétate d'abiratéronne), en une seule prise quotidienne à la même heure environ, chaque jour et à jeun (voir « Mode d'administration » ci-dessous). Le comprimé de 50 mg/500 mg est disponible en cas de réduction de dose.

La castration médicale par un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) doit être poursuivie pendant le traitement chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale.

Posologie de la prednisone ou de la prednisolone

NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag est utilisé en association avec 10 mg par jour de prednisone ou de prednisolone.

Durée de traitement

Les patients doivent poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à toxicité inacceptable.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag, de prednisone ou de prednisolone, le patient doit la prendre dès que possible le jour même et reprendre le schéma normal le lendemain. Le patient ne doit pas prendre de comprimés supplémentaires pour compenser la dose oubliée.

Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables

Effets indésirables non hématologiques

Chez les patients qui développent des effets indésirables non hématologiques de grade ≥ 3 , le traitement doit être interrompu, et une prise en charge médicale appropriée doit être instaurée (voir rubrique 4.4). Le traitement par NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag ne doit pas être réinitié tant que les symptômes de toxicité ne sont pas revenus au grade 1 ou à l'état initial.

Effets indésirables hématologiques

Chez les patients qui développent une toxicité hématologique de grade ≥ 3 ou intolérable, l'administration de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag doit être interrompue plutôt qu'arrêtée et une prise en charge médicale appropriée doit être envisagée. Si la toxicité hématologique n'est pas revenue à des niveaux acceptables dans les 28 jours suivant l'interruption de la dose, le traitement par NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag doit être arrêté définitivement.

Les recommandations d'adaptation posologique pour la thrombopénie et la neutropénie sont listées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Recommandations d'ajustements posologiques pour la thrombopénie et la neutropénie

Grade 1	Aucun changement, envisager une surveillance hebdomadaire
Grade 2	Surveiller au moins une fois par semaine et envisager d'interrompre NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag jusqu'au retour au grade 1 ou à l'état initial. ¹ Reprendre NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag avec une surveillance hebdomadaire recommandée pendant 28 jours après la reprise de la dose.
Grade ≥ 3	Interrompre NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag et surveiller au moins une fois par semaine jusqu'au retour des taux de plaquettes et de neutrophiles au grade 1 ou à l'état initial. ¹ Ensuite, reprendre NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag à la même dose ou, si nécessaire, utiliser deux comprimés du dosage inférieur (50 mg/500 mg). Une surveillance hebdomadaire de la numération formule sanguine (NFS) est recommandée pendant 28 jours après la reprise de la dose ou après une réduction de la dose (deux comprimés de 50/500 mg). Lors de l'instauration d'une dose réduite , les patients doivent faire l'objet d'une surveillance de la fonction hépatique toutes les 2 semaines pendant 28 jours en raison d'une possible augmentation de l'exposition à l'abiratéronne (voir rubrique 5.2).
Deuxième survenue d'un effet de grade ≥ 3	Interrompre NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag et surveiller au moins une fois par semaine jusqu'au retour des taux de plaquettes et/ou de neutrophiles au grade 1. Le traitement ultérieur doit être repris avec deux comprimés du dosage inférieur (50 mg/500 mg) .

	<p>Une surveillance hebdomadaire est recommandée pendant 28 jours après la reprise du traitement par NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag avec le dosage inférieur. Lors de l'instauration d'une dose réduite (deux comprimés de 50/500 mg), les patients doivent faire l'objet d'une surveillance de la fonction hépatique toutes les 2 semaines pendant 28 jours en raison d'une possible augmentation de l'exposition à l'abiratéronne (voir rubrique 5.2).</p> <p>Si le patient prenait déjà les comprimés de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag du dosage inférieur (50 mg/500 mg), envisager l'arrêt du traitement.</p>
Troisième survenue d'un effet de grade ≥ 3	Arrêter définitivement le traitement.

¹Pendant l'interruption du traitement par NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag, un traitement par l'acétate d'abiratéronne et la prednisone ou la prednisolone peut être envisagé par le médecin et administré pour maintenir la dose quotidienne d'acétate d'abiratéronne (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'acétate d'abiratéronne).

Le traitement par NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag ne peut être repris que lorsque la toxicité due à la thrombopénie et à la neutropénie est de retour au grade 1 ou à l'état initial. Le traitement peut reprendre avec le dosage inférieur de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag 50 mg/500 mg (soit 2 comprimés du dosage 50 mg/500 mg par jour). Pour les effets indésirables les plus fréquents, voir rubrique 4.8.

En cas d'anémie de grade ≥ 3, NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag doit être interrompu et une prise en charge médicale appropriée doit être instaurée jusqu'à ce qu'elle soit revenue à un grade ≤ 2. Si l'anémie persiste d'un point de vue clinique, une réduction de la dose doit être envisagée (soit deux comprimés de 50 mg/500 mg). Les recommandations d'adaptations posologiques en cas d'anémie sont listées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Recommandations d'ajustements posologiques en cas d'anémie

Grade 1	Aucun changement, envisager une surveillance hebdomadaire.
Grade 2	Surveiller au moins une fois par semaine pendant 28 jours, si l'anémie à l'état initial était de grade ≤ 1.
Grade ≥ 3	Interrompre NIRAPARIB/ACÉTATE d'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag ¹ et apporter des soins de support et une surveillance au moins une fois par semaine jusqu'au retour à un grade ≤ 2. Une réduction de la dose [deux comprimés du dosage inférieur (50 mg/500 mg)] doit être envisagée si l'anémie persiste, fondée sur le jugement clinique.
Deuxième survenue d'un effet de grade ≥ 3	<p>Interrompre NIRAPARIB/ACÉTATE d'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag, apporter des soins de support et surveiller au moins une fois par semaine jusqu'au retour à un grade ≤ 2. Le traitement doit ensuite être repris avec deux comprimés du dosage inférieur (50 mg/500 mg).</p> <p>Une surveillance hebdomadaire est recommandée pendant 28 jours après la reprise du traitement par NIRAPARIB/ACÉTATE d'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag avec le dosage inférieur.</p> <p>Si le patient prenait déjà les comprimés de NIRAPARIB/ACÉTATE d'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag du dosage inférieur (50 mg/500 mg), l'arrêt du traitement doit être envisagé.</p>
Troisième survenue d'un effet de grade ≥ 3	Envisager l'arrêt du traitement par NIRAPARIB/ACÉTATE d'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag selon l'évaluation clinique.

¹Pendant l'interruption du traitement par NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag, un traitement par l'acétate d'abiratéronne et la prednisone ou la prednisolone peut être envisagé par le médecin et administré pour maintenir la dose quotidienne d'acétate d'abiratéronne (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'acétate d'abiratéronne).

Hépatotoxicité

Pour les patients qui développent une hépatotoxicité de grade ≥ 3 (augmentation de l'alanine aminotransférase [ALAT] ou augmentation de l'aspartate aminotransférase [ASAT] de plus de cinq fois la limite supérieure de la normale [LSN]), le traitement par NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag doit être interrompu et la fonction hépatique étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).

Après le retour des tests fonctionnels hépatiques à leurs valeurs initiales, la reprise du traitement peut être effectuée à une dose réduite d'un comprimé du dosage usuel de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag (équivalent à 100 mg de niraparib/500 mg d'acétate d'abiratéronne). Chez les patients pour qui le traitement a été réintroduit, les taux de transaminases sériques doivent être surveillés au minimum toutes les 2 semaines pendant les trois premiers mois et ensuite tous les mois. Si l'hépatotoxicité réapparaît à la dose réduite de 100 mg/500 mg par jour (1 comprimé), le traitement par NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag doit être arrêté.

Si les patients développent une hépatotoxicité sévère sous NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag (taux d'ALAT ou d'ASAT 20 fois supérieurs à la LSN), le traitement doit être arrêté définitivement.

Arrêter définitivement NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag chez les patients qui développent une élévation concomitante du taux d'ALAT supérieur à 3 x LSN et du taux de bilirubine totale supérieur à 2 x LSN, en l'absence d'obstruction biliaire ou d'autres causes responsables de l'élévation concomitante (voir rubrique 4.4).

Surveillance recommandée

Une Numération Formule Sanguine complète doit être obtenue avant l'initiation du traitement, chaque semaine pendant le premier mois, toutes les deux semaines pendant les deux mois suivants, suivie d'une surveillance mensuelle pendant la première année puis tous les deux mois pour le reste du traitement afin de surveiller l'apparition de modifications cliniquement significatives des paramètres hématologiques (voir rubrique 4.4).

Les taux de transaminases et la bilirubine totale doivent être dosés avant le début du traitement, toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement et suivie d'une surveillance mensuelle pendant la première année puis tous les deux mois pendant la durée du traitement. Le taux de potassium sérique doit être surveillé mensuellement pendant la première année puis tous les deux mois pendant toute la durée du traitement (voir rubrique 4.4).

La tension artérielle doit être surveillée chaque semaine pendant les deux premiers mois, mensuellement pendant la première année, puis tous les deux mois pendant la durée du traitement.

Chez les patients ayant une hypokaliémie préexistante ou ayant développé une hypokaliémie au cours du traitement par NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag, le maintien de la kaliémie à un taux $\geq 4,0$ mM doit être envisagé.

Populations particulières

Sujets âgés

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

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère préexistante (Classe A de Child-Pugh). Il n'y a pas de données cliniques portant sur la sécurité et l'efficacité de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag lorsque le traitement est administré à des doses multiples chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère (classe B ou C de Child-Pugh). Aucun ajustement de la dose ne peut être prévu. L'utilisation de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag doit être évaluée avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, pour lesquels le bénéfice doit clairement être supérieur au risque éventuel (voir rubriques 4.4 et 5.2). NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, cependant les événements de sécurité doivent être étroitement surveillés en cas d'insuffisance rénale modérée en raison d'une possible augmentation de l'exposition au niraparib. Il

n'existe pas de données portant sur l'utilisation de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse. NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag ne peut être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère que si le bénéfice l'emporte sur le risque potentiel, et le patient doit faire l'objet d'une surveillance attentive de sa fonction rénale et de ses événements indésirables (voir rubrique 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag doit être administré par voie orale.

Les comprimés doivent être pris à jeun, en une prise quotidienne unique. NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag doit être pris à jeun au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas (voir rubrique 5.2). Pour une absorption optimale, les comprimés de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag doivent être avalés entiers avec de l'eau. Les comprimés ne doivent pas être cassés, écrasés ou mâchés.

Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le produit

Les femmes enceintes ou susceptibles de l'être doivent porter des gants lorsqu'elles manipulent les comprimés (voir rubrique 6.6).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les femmes enceintes ou susceptibles de l'être (voir rubrique 4.6).

Insuffisance hépatique sévère [Classe C de Child-Pugh (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2)].

L'association de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag et de la prednison/prednisolone avec du radium (Ra-223) est contre indiquée.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets indésirables hématologiques

Des effets indésirables hématologiques (thrombopénie, anémie et neutropénie) ont été rapportés chez des patients traités par NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag (voir rubrique 4.2).

Il est recommandé de suivre la numération formule sanguine (NFS) complète chaque semaine pendant le premier mois, toutes les deux semaines pendant les deux mois suivants et d'effectuer une surveillance mensuelle pendant la première année, puis tous les deux mois pour le reste du traitement afin de surveiller l'apparition de modifications cliniquement significatives des paramètres hématologiques pendant le traitement (voir rubrique 4.2).

Sur la base des valeurs biologiques individuelles, un suivi hebdomadaire durant le deuxième mois peut être justifié.

Si un patient développe une toxicité hématologique sévère persistante incluant une pancytopenie non résolutive dans les 28 jours suivant l'interruption du traitement, NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag doit être arrêté.

En raison du risque de thrombopénie, les autres médicaments connus pour réduire le nombre de plaquettes doivent être utilisés avec prudence chez les patients traités par NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag (voir rubrique 4.8).

Hypertension artérielle

NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag peut entraîner une hypertension artérielle et toute hypertension artérielle préexistante doit être contrôlée de manière adéquate avant le début du traitement par NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag. La pression artérielle doit être surveillée au moins une fois par semaine pendant deux mois, puis tous les mois pendant la première

année et tous les deux mois par la suite durant le traitement par NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag.

Hypokaliémie, rétention hydrique et effets indésirables cardiovasculaires dus à un excès de minéralocorticoïdes

NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag peut entraîner une hypokaliémie et une rétention hydrique (voir rubrique 4.8) en raison d'une augmentation des taux de minéralocorticoïdes secondaire à l'inhibition du CYP17 (voir rubrique 5.1). L'administration concomitante d'un corticoïde réduit la stimulation de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), entraînant une baisse de l'incidence et de la gravité de ces effets indésirables. La prudence est recommandée lors du traitement des patients présentant des pathologies sous-jacentes pouvant être aggravées par une hypokaliémie (par exemple, les patients traités par des glucosides cardiotoniques) ou une rétention hydrique (par exemple, les patients présentant une insuffisance cardiaque, un angor sévère ou instable, un infarctus du myocarde récent ou une arythmie ventriculaire et les patients ayant une insuffisance rénale sévère). Un allongement de l'intervalle QT a été observé chez des patients présentant une hypokaliémie au cours du traitement par NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag. L'hypokaliémie et la rétention hydrique doivent être corrigées et contrôlées.

Avant de traiter les patients ayant un risque significatif d'insuffisance cardiaque congestive (par exemple, des antécédents d'insuffisance cardiaque ou des troubles cardiaques tels qu'une cardiopathie ischémique), l'insuffisance cardiaque doit être traitée et la fonction cardiaque optimisée. La rétention hydrique (prise de poids, œdème périphérique) et autres signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive doivent être surveillés toutes les deux semaines pendant trois mois, puis tous les mois par la suite et les anomalies corrigées. NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire.

La prise en charge des facteurs de risque cardiaque (notamment l'hypertension, la dyslipidémie et le diabète) doit être optimisée chez les patients recevant NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag et ces patients doivent être surveillés pour détecter les signes et les symptômes de maladie cardiaque.

L'acétate d'abiratéronne, un composant du NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag, augmente les taux de minéralocorticoïdes et comporte un risque d'événements cardiovasculaires. L'excès de minéralocorticoïdes peut entraîner une hypertension, une hypokaliémie et une rétention hydrique. L'exposition antérieure à un traitement de suppression androgénique (ADT) ainsi que l'âge avancé sont des risques supplémentaires de morbidité et de mortalité cardiovasculaires. L'étude MAGNITUDE a exclu les patients présentant une maladie cardiaque cliniquement significative, telle qu'un infarctus du myocarde, des événements thrombotiques artériels et veineux dans les six mois précédents, un angor sévère ou instable, ou une insuffisance cardiaque de classe II à IV selon la NYHA ou une mesure de la fraction d'éjection cardiaque < 50 %. Les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque doivent bénéficier d'une prise en charge clinique optimisée et une prise en charge appropriée des symptômes doit être instaurée. En cas de diminution cliniquement significative de la fonction cardiaque, l'arrêt de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag doit être envisagé.

Infections

Dans l'étude MAGNITUDE, des infections sévères, y compris des infections dues à la COVID-19 d'issue fatale, sont survenues plus fréquemment chez les patients traités par NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag. Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes d'une infection. Des infections sévères peuvent survenir en l'absence de neutropénie et/ou de leucopénie.

Embolie pulmonaire (EP)

Les maladies malignes métastatiques sont un facteur de risque connu d'EP. Dans l'étude MAGNITUDE, une EP a été rapportée avec une fréquence plus élevée chez les patients traités par NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag par rapport au groupe contrôle. Les patients ayant des antécédents d'EP ou de thrombose veineuse peuvent être plus exposés à un risque de récurrence. Surveiller les patients pour détecter les signes et symptômes cliniques d'EP. En cas de signes cliniques d'EP, les patients doivent être examinés rapidement et recevoir un traitement approprié.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

Le SEPR est un syndrome neurologique rare et réversible qui peut se traduire par des symptômes d'évolution rapide, notamment des convulsions, des maux de tête, une altération de l'état mental, des troubles visuels ou une cécité corticale, avec ou sans hypertension associée. Un diagnostic de SEPR doit être confirmé par imagerie cérébrale, de préférence une imagerie par résonance magnétique (IRM).

Des cas de SEPR ont été rapportés chez des patientes recevant 300 mg de niraparib (un composant de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONE Janssen-Cilag) en monothérapie dans la population atteinte d'un cancer de l'ovaire. Dans l'étude MAGNITUDE, parmi les patients atteints d'un cancer de la prostate traités par 200 mg de niraparib, aucun cas de SEPR n'a été rapporté.

En cas de SEPR, le traitement par NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONE Janssen-Cilag doit être définitivement arrêté et une prise en charge médicale appropriée doit être instaurée.

Hépatotoxicité et insuffisance hépatique

L'hépatotoxicité a été reconnue comme un risque important identifié pour l'acétate d'abiratéronne, un composant de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONE Janssen-Cilag. Le mécanisme d'hépatotoxicité de l'acétate d'abiratéronne n'est pas entièrement connu. Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère (classification NCI) et les patients présentant des classes B et C de Child- Pugh ont été exclus des études portant sur NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONE Janssen-Cilag.

Dans l'étude MAGNITUDE et dans tous les essais cliniques associant ces deux substances actives, le risque d'hépatotoxicité a été atténué par l'exclusion des patients présentant initialement une hépatite ou d'anomalies significatives des tests de la fonction hépatique (bilirubine sérique totale $> 1,5 \times$ LSN ou bilirubine directe $> 1 \times$ LSN et ASAT ou ALAT $> 3 \times$ LSN).

Des élévations marquées du taux d'enzymes hépatiques entraînant l'interruption ou l'arrêt du traitement se sont produites dans les études cliniques, bien que celles-ci soient peu fréquentes (voir rubrique 4.8). Les taux de transaminases sériques et de bilirubine totale doivent être dosés avant le début du traitement, toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement puis tous les mois. Si des symptômes ou des signes cliniques suggérant une hépatotoxicité apparaissent, les transaminases sériques doivent être dosées immédiatement. Une élévation des transaminases chez les patients traités par NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONE Janssen-Cilag doit être pris en charge rapidement et le traitement doit être interrompu. Si, à tout moment, les ALAT ou ASAT augmentent au-dessus de 5 fois la LSN, le traitement par NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONE Janssen-Cilag doit être interrompu et les fonctions hépatiques étroitement surveillées. La reprise du traitement ne peut avoir lieu qu'après retour des tests fonctionnels hépatiques aux valeurs de base du patient et à une dose réduite (voir rubrique 4.2).

Le traitement par NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONE Janssen-Cilag doit être définitivement arrêté chez les patients développant une élévation du taux d'ALAT ou d'ASAT $> 20 \times$ LSN. Le traitement doit être définitivement arrêté chez les patients qui développent une élévation concomitante du taux d'ALAT $> 3 \times$ LSN et du taux de bilirubine totale $> 2 \times$ LSN en l'absence d'obstruction biliaire ou d'autres causes responsables de l'élévation concomitante.

Si les patients développent une hépatotoxicité sévère (ALAT ou ASAT 20 fois la LSN) à tout moment pendant le traitement, le traitement par NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONE Janssen-Cilag doit être définitivement arrêté.

Les patients atteints d'hépatite virale active ou symptomatique ont été exclus des études cliniques; il n'y a donc pas de données relatives à l'utilisation de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONE Janssen-Cilag dans cette population.

Il a été démontré que l'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh ou ASAT et bilirubine totale $> 1,5 \times - 3 \times$ LSN) augmente l'exposition systémique à l'abiratéronne et au niraparib (voir rubrique 5.2). Il n'existe aucune donnée clinique de sécurité et d'efficacité de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONE Janssen-Cilag lorsque le traitement est administré à des doses multiples chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère. L'utilisation de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONE Janssen-Cilag doit être évaluée avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, pour lesquels le bénéfice doit être clairement supérieur au risque éventuel (voir rubriques 4.4 et 5.2). NIRAPARIB/ACÉTATE

D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Hypoglycémie

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés lorsque de l'acétate d'abiratéronne (un composant de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag) plus prednisone ou prednisolone a été administré à des patients avec un diabète préexistant recevant de la pioglitazone ou du répaglinide (métabolisés par le CYP2C8) (voir rubrique 4.5). La glycémie doit donc être surveillée chez les patients diabétiques.

Syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde (SMD/LAM)

Des cas de syndromes myélodysplasiques/leucémies aiguës myéloïdes (SMD/LAM), y compris des cas d'issue fatale, ont été rapportés dans des études sur le cancer de l'ovaire chez des patientes ayant reçu 300 mg de niraparib (un composant de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag).

Aucun cas de SMD/LAM n'a été observé chez les patients traités par 200 mg de niraparib et 1 000 mg d'acétate d'abiratéronne plus prednisone ou prednisolone.

En cas de suspicion de SMD/LAM ou de toxicité hématologique prolongée non résolue avec l'interruption du traitement ou une réduction de la dose, le patient doit être redirigé vers un hématologue pour une évaluation plus approfondie. Si le SMD et/ou la LAM sont confirmés, le traitement par NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag doit être définitivement arrêté et le patient doit être traité de manière appropriée.

Sevrage des corticoïdes et prise en charge des situations de stress

La prudence est recommandée et une surveillance de l'insuffisance corticosurrénale doit être mise en place en cas d'arrêt de l'administration de la prednisone ou de la prednisolone. Si NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag est poursuivi après sevrage des corticoïdes, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler les symptômes d'un surdosage en minéralocorticoïdes (voir les informations ci-dessus).

Chez les patients sous prednisone ou prednisolone soumis à un stress inhabituel, une augmentation de la dose de corticoïdes avant, pendant et après la période de stress peut être indiquée.

Densité osseuse

Une diminution de la densité osseuse peut survenir chez les hommes avec un cancer de la prostate métastatique avancé. L'utilisation de l'acétate d'abiratéronne (un composant du NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag) en association avec un glucocorticoïde peut augmenter cet effet.

Augmentation des fractures et de la mortalité en association avec le dichlorure de radium (Ra) 223

Le traitement par NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag plus prednisone ou prednisolone en association avec un traitement par Ra-223 est contre-indiqué (voir rubrique 4.3) en raison d'un risque accru de fractures et d'une tendance à l'augmentation de la mortalité chez les patients atteints d'un cancer de la prostate asymptomatique ou peu symptomatique, comme cela a été observé dans les études cliniques avec l'acétate d'abiratéronne, un composant de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag.

Il est recommandé de ne pas initier de traitement ultérieur par du Ra-223 pendant au moins cinq jours après la dernière administration de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag en association avec la prednisone ou la prednisolone.

Hyperglycémie

L'utilisation de glucocorticoïdes pourrait augmenter l'hyperglycémie. La glycémie doit donc être fréquemment contrôlée chez les patients diabétiques.

Effets musculosquelettiques

Aucun cas de myopathie et de rhabdomyolyse n'a été observé chez les patients traités par NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag. Dans les études portant sur l'acétate d'abiratéronne (un composant de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag) en

monothérapie, la plupart des cas se sont développés au cours des six premiers mois de traitement et ont été résolus après l'arrêt de l'acétate d'abiratéron. La prudence est recommandée chez les patients traités simultanément avec des médicaments connus pour être associés à une myopathie/rhabdomyolyse.

Interactions avec d'autres médicaments

Les inducteurs puissants du CYP3A4 doivent être évités au cours du traitement, sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique, en raison du risque de diminution de l'exposition à l'abiratéron (voir rubrique 4.5).

Lactose et sodium

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

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Interactions pharmacocinétiques

Aucune étude clinique évaluant les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRON Janssen-Cilag. Les interactions qui ont été identifiées dans les études avec les composés uniques de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRON Janssen-Cilag (soit le niraparib ou l'acétate d'abiratéron) déterminent les interactions qui peuvent se produire avec NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRON Janssen-Cilag.

Effets d'autres médicaments sur le niraparib ou l'acétate d'abiratéron

Inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4

L'abiratéron est un substrat du CYP3A4. Dans une étude clinique chez des sujets sains pré-traités avec de la rifampicine, un inducteur fort du CYP3A4, à la dose de 600 mg par jour pendant six jours, suivie d'une dose unique d'acétate d'abiratéron 1 000 mg, l'ASC_∞ plasmatique moyenne de l'abiratéron était diminuée de 55 %. Les inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine, la rifabutine, la rifapentine, le phénobarbital, le millepertuis [*Hypericum perforatum*]) doivent être évités pendant le traitement par NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATERONE Janssen-Cilag, sauf s'il n'existe aucune alternative thérapeutique (voir rubriques 4.4).

Dans une autre étude clinique menée chez des sujets sains, l'administration concomitante de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'abiratéron.

Effets du niraparib ou de l'acétate d'abiratéron sur d'autres médicaments

Substrats du CYP2D6

L'abiratéron est un inhibiteur du CYP2D6. Dans une étude clinique visant à déterminer les effets de l'acétate d'abiratéron plus prednison (AAP) sur une dose unique de dextrométhorphan comme substrat du CYP2D6, l'exposition systémique (ASC) du dextrométhorphan a été multipliée par 2,9 environ. L'ASC₂₄ du dextrophane, le métabolite actif du dextrométhorphan, a augmenté d'environ 33 %.

Une diminution de la dose des médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisés par le CYP2D6 doit être envisagée. Les médicaments métabolisés par le CYP2D6 incluent le métoprolol, le propranolol, la désipramine, la venlafaxine, l'halopéridol, la rispéridone, la propafénone, le flécaïnide, la codéine, l'oxycodone et le tramadol.

Substrats du CYP2C8

L'abiratéron est un inhibiteur du CYP2C8. Dans une étude clinique chez des sujets sains, l'ASC de la pioglitazone, un substrat du CYP2C8, a été augmentée de 46 % et les ASC de M-III et M-IV, les métabolites actifs de la pioglitazone, ont chacune diminué de 10 % lorsque la pioglitazone était associée avec une dose unique de 1 000 mg d'acétate d'abiratéron. Les patients doivent être surveillés pour

des signes de toxicité liés à un substrat du CYP2C8 à marge thérapeutique étroite s'il est utilisé de façon concomitante avec NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag en raison de son composant AA. Des exemples de médicaments métabolisés par le CYP2C8 incluent la pioglitazone et le répaglinide (voir rubrique 4.4).

Interactions pharmacodynamiques

NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag n'a pas été étudié avec des vaccins ou des agents immunosuppresseurs.

Les données sur le niraparib, en association avec des médicaments cytotoxiques, sont limitées. Il convient d'être prudent si NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag est utilisé en association avec des vaccins vivants ou vivants atténués, des agents immunosuppresseurs ou avec d'autres médicaments cytotoxiques.

Utilisation avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT

Le traitement par suppression androgénique étant susceptible d'allonger l'intervalle QT, la prudence est conseillée lors de l'administration de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou avec des médicaments capables d'induire des torsades de pointes, tels que les médicaments antiarythmiques de classe IA (par exemple, quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple, amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc.

Utilisation avec la spironolactone

La spironolactone se lie au récepteur des androgènes et peut augmenter les taux d'antigène prostatique spécifique (PSA). L'utilisation avec NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag n'est pas recommandée (voir rubrique 5.1).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

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

La présence des composants de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag ou de leurs métabolites dans le sperme n'est pas connue.

Pendant toute la durée du traitement et pendant quatre mois après la dernière dose de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag :

- Les patients ayant des rapports sexuels avec une femme enceinte doivent utiliser un préservatif.
- Les patient ayant des rapports sexuels avec une femme en âge de procréer doivent utiliser un préservatif associé à une autre méthode de contraception efficace.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Grossesse

NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag ne doit pas être utilisé chez les femmes (voir rubrique 4.3). Il n'existe pas de données sur l'utilisation de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag chez les femmes enceintes. NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag peut potentiellement avoir un effet nocif sur le fœtus compte tenu du mécanisme d'action des deux composants et des résultats d'études animales avec l'acétate d'abiratéronne. Aucune étude de toxicité sur le développement et la reproduction chez l'animal n'a été menée avec le niraparib (voir rubrique 5.3).

Allaitement

NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag ne doit pas être utilisé chez les femmes.

Fertilité

Aucune donnée clinique sur la fertilité n'est disponible avec NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag. Dans les études menées chez l'animal, la fertilité des mâles était réduite avec le niraparib ou l'acétate d'abiratéronne mais ces effets étaient réversibles après l'arrêt du traitement (voir rubrique 5.3).

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

NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients qui prennent NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag peuvent présenter une asthénie, de la fatigue, des sensations vertigineuses ou des difficultés de concentration. Les patients doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité global de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag est basé sur les données de la cohorte 1 de l'étude de phase 3 MAGNITUDE, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo (N=212). Les effets indésirables les plus fréquents tous grades confondus étant survenus chez > 10 % des patients dans le bras niraparib + AAP étaient l'anémie (50,0 %), l'hypertension (33,0 %), la constipation (33,0 %), la fatigue (29,7 %), les nausées (24,5 %), la thrombopénie (23,1 %), la dyspnée (17,9 %), la dorsalgie (17,0 %), l'appétit diminué (15,6 %), la neutropénie (15,1 %), l'arthralgie (15,1 %), les vomissements (14,6 %), l'hypokaliémie (13,7 %), les vertiges (12,7 %), l'insomnie (11,3 %), l'hyperglycémie (11,8 %) et les infections des voies urinaires (10,4 %). Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquemment observés étaient l'anémie (30,2 %), l'hypertension (15,6 %), la thrombopénie (7,5 %), la neutropénie (6,6 %) et l'augmentation de la phosphatase alcaline dans le sang (5,7 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont énumérés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; et fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 : Effets indésirables identifiés dans les études cliniques

Classe de Système d'Organe	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	<u>très fréquent</u>	infection des voies urinaires
	<u>fréquent</u>	pneumonie, bronchite, rhinopharyngite
	<u>peu fréquent</u>	infection urinaire, conjonctivite
Affections hématologiques et du système lymphatique	<u>très fréquent</u>	anémie, thrombopénie, neutropénie, leucopénie
	<u>fréquent</u>	lymphopénie
	<u>fréquence indéterminée</u>	pancytopénie ⁷
Affections du système immunitaire	<u>fréquence indéterminée</u>	hypersensibilité (y compris anaphylaxie) ⁷
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<u>très fréquent</u>	appétit diminué, hypokaliémie
	<u>fréquent</u>	hypertriglycéridémie
Affections psychiatriques	<u>très fréquent</u>	insomnie
	<u>fréquent</u>	dépression, anxiété
	<u>peu fréquent</u>	état confusionnel, atteinte cognitive ⁸
Affections du système nerveux	<u>très fréquent</u>	sensation vertigineuse
	<u>fréquent</u>	céphalée
	<u>peu fréquent</u>	dysgueusie
	<u>fréquence indéterminée</u>	syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ⁷
Affections cardiaques	<u>fréquent</u>	tachycardie, palpitations, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque ¹ , infarctus du myocarde
	<u>peu fréquent</u>	angine de poitrine ² , allongement de l'intervalle QT
Affections vasculaires	<u>très fréquent</u>	hypertension
	<u>fréquence indéterminée</u>	crise aigüe d'hypertension ⁷
Affections endocriniennes	<u>fréquence indéterminée</u>	insuffisance surrénalienne ⁹
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<u>très fréquent</u>	dyspnée
	<u>fréquent</u>	toux, embolie pulmonaire, pneumopathie inflammatoire
	<u>peu fréquent</u>	épistaxis
	<u>fréquence indéterminée</u>	alvéolite allergique ⁹
Affections gastro-intestinales	<u>très fréquent</u>	constipation, nausées, vomissements
	<u>fréquent</u>	douleur abdominale ³ , dyspepsie, diarrhée, distension abdominale, stomatite, bouche sèche
	<u>peu fréquent</u>	inflammation muqueuse
Affections hépatobiliaires	<u>fréquent</u>	hépatite ⁴
	<u>peu fréquent</u>	insuffisance hépatique aiguë
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<u>fréquent</u>	rash ⁵
	<u>peu fréquent</u>	photosensibilité
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctifs	<u>très fréquent</u>	dorsalgie, arthralgie
	<u>fréquent</u>	myalgie
	<u>fréquence indéterminée</u>	myopathie ⁹ , rhabdomyolyse ⁹
Affections du rein et des voies urinaires	<u>fréquent</u>	hématurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<u>très fréquent</u>	fatigue, asthénie
	<u>fréquent</u>	œdème périphérique
Investigations	<u>très fréquent</u>	phosphatase alcaline sanguine augmentée, poids diminué
	<u>fréquent</u>	créatinine sanguine augmentée, ASAT augmentée, ALAT augmentée
	<u>peu fréquent</u>	gamma-glutamyltransférase augmentée

Lésions, intoxications et complications d'interventions	<u>très fréquent</u>	fractures ⁶
--	----------------------	------------------------

¹ Inclut l'insuffisance cardiaque congestive, le cœur pulmonaire, le dysfonctionnement ventriculaire gauche

² Inclut la maladie coronarienne, le syndrome coronarien aigu

³ Inclut les douleurs abdominales hautes

⁴ Inclut l'hépatite aiguë, l'hépatite fulminante, la cytolyse hépatique, l'hépatotoxicité.

⁵ Inclut l'éruption cutanée, l'érythème, la dermatite, le rash maculopapuleux, le rash prurigineux

⁶ Inclut l'ostéoporose et toutes les fractures liées à l'ostéoporose

⁷ Non observé avec NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag. Signalé post-commercialisation avec le niraparib en monothérapie

⁸ Non observé avec NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag. Signalé avec le niraparib en monothérapie

⁹ Non observé avec NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag. Signalé post-commercialisation de l'abiratéronne en monothérapie

Description d'une sélection d'effets indésirables

Toxicités hématologiques

Les toxicités hématologiques (anémie, thrombopénie et neutropénie), y compris les résultats d'examens biologiques, sont les effets indésirables les plus fréquents attribuables au niraparib (un composant de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag). Ces toxicités surviennent généralement au cours des deux premiers mois de traitement, leur incidence diminuant avec le temps.

Dans l'étude MAGNITUDE et dans d'autres études portant sur NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag, les paramètres hématologiques suivants étaient des critères d'inclusion : numération absolue des neutrophiles (NAN) $\geq 1\,500$ cellules/ μl ; plaquettes $\geq 100\,000$ cellules/ μl et hémoglobine ≥ 9 g/dl. Les effets indésirables hématologiques ont été pris en charge par la surveillance des paramètres biologiques et les modifications posologiques (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Anémie

L'anémie était l'effet indésirable le plus fréquent (50,0 %) et l'événement de grade 3-4 le plus fréquemment observé (30,2 %) dans l'étude MAGNITUDE. L'anémie est survenue précocement au cours du traitement (délai médian d'apparition de 59 jours). Dans l'étude MAGNITUDE, des interruptions de dose se sont produites chez 22,6 % et des réductions de dose chez 13,7 % des patients. Vingt-sept pour cent des patients ont reçu au moins une transfusion liée à l'anémie. L'anémie a provoqué l'arrêt définitif du traitement chez un nombre relativement faible de patients (2,4 %).

Thrombopénie

Dans l'étude MAGNITUDE, 23,1 % des patients traités ont rapporté une thrombopénie tandis que 7,5 % des patients ont présenté une thrombopénie de grade 3-4. Le délai médian entre la première dose et la première apparition était de 56 jours. Dans l'étude MAGNITUDE, la thrombopénie a été prise en charge par une modification de dose (interruption chez 10,8 % et réduction chez 2,8 %) et une transfusion de plaquettes (2,4 %), le cas échéant (voir rubrique 4.2). L'arrêt du traitement est survenu chez 0,5 % des patients. Dans l'étude MAGNITUDE, 1,4 % des patients ont présenté un événement hémorragique n'engageant pas le pronostic vital.

Neutropénie

Dans l'étude MAGNITUDE, 15,1 % des patients ont présenté une neutropénie et 6,6 % des patients une neutropénie de grade 3-4. Le délai médian entre la première dose et la première survenue de neutropénie était de 54 jours. La neutropénie a entraîné une interruption du traitement chez 6,6 % des patients et une réduction de la dose chez 1,4 % de ceux-ci. Il n'y a pas eu d'arrêt de traitement en raison de la survenue d'une neutropénie. Dans l'étude MAGNITUDE, 0,9 % des patients avaient une infection concomitante.

Hypertension

L'hypertension est un effet indésirable rapporté pour les deux composants de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag et les patients présentant une hypertension non contrôlée (pression artérielle systolique [PA] ≥ 160 mmHg persistante ou PA diastolique ≥ 100 mmHg) ont été exclus des études associant ces deux substances actives. L'hypertension a été rapportée chez 33 % des patients

dont 15,6 % avaient un grade ≥ 3 . Le délai médian d'apparition de l'hypertension était de 60,5 jours. L'hypertension a été prise en charge au moyen de médicaments d'appoint.

Les patients doivent avoir une pression artérielle contrôlée avant d'instaurer NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag et la pression artérielle doit être surveillée durant le traitement (voir rubrique 4.4).

Effets cardiovasculaires

Dans l'étude MAGNITUDE, l'incidence des événements indésirables émergents sous traitement (TEAE) cardiaques (tous grades) était similaire dans les deux bras, à l'exception de l'arythmie, où des EI ont été observés chez 13,7 % des patients du bras niraparib plus AAP et chez 7,6 % des patients du bras placebo plus AAP (voir rubrique 4.4). La fréquence plus élevée des arythmies était en grande partie due à des événements de bas grade tels que les palpitations, tachycardies et arythmies auriculaires.

Le délai médian d'apparition des arythmies était de 105 jours dans le bras niraparib plus AAP et de 262 jours dans le bras placebo plus AAP. Les épisodes d'arythmie se sont résolus chez 62 % des patients du bras niraparib plus AAP et chez 63 % des patients dans le bras placebo plus AAP.

L'incidence de l'insuffisance cardiaque, de l'insuffisance cardiaque aiguë, de l'insuffisance cardiaque chronique, de l'insuffisance cardiaque congestive était de 2,4 % dans le bras niraparib plus AAP par rapport à 1,9 % dans le bras placebo plus AAP. Le délai médian d'apparition d'un effet d'intérêt spécifique identifié (AESI) de l'insuffisance cardiaque était de 206 jours dans le bras niraparib plus AAP et de 83 jours dans le bras placebo plus AAP. Les événements d'insuffisance cardiaque ont été résolus chez 20 % des patients du bras niraparib plus AAP et 25 % des patients du bras placebo plus AAP.

La maladie cardiaque ischémique (incluant l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde aigu, le syndrome coronarien aigu, l'angor instable et l'artériosclérose de l'artère coronaire) est apparue chez 4,2 % des patients dans le bras niraparib plus AAP par rapport à 4,3 % dans le bras placebo plus AAP. Le délai médian d'apparition de la maladie cardiaque ischémique était de 538 jours dans le bras niraparib plus AAP et de 257 jours dans le bras placebo plus AAP. Les événements de maladie cardiaque ischémique se sont résolus chez 78 % des patients dans les deux bras.

Hépatotoxicité

L'incidence globale de l'hépatotoxicité dans l'étude MAGNITUDE était similaire dans les bras niraparib plus AAP (12,7 %) et placebo plus AAP (12,8 %) (voir rubriques 4.2 et 4.4). La majorité de ces événements étaient des élévations des transaminases de bas grade. Des événements de grade 3 sont survenus chez 1,4 % des patients et un événement de grade 4 chez un seul patient (0,5 %). L'incidence des EI graves (EIG) était également de 0,9 %. Le délai médian d'apparition de l'hépatotoxicité dans l'étude MAGNITUDE était de 34 jours. L'hépatotoxicité était prise en charge par des interruptions de dose dans 0,9 % des cas et par une réduction de la dose chez 0,5 % des patients. Dans l'étude MAGNITUDE, 0,5 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'une hépatotoxicité.

Population pédiatrique

Aucune étude n'a été menée auprès de patients pédiatriques avec NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

4.9. Surdosage

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage par NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag. En cas de surdosage, l'administration doit être suspendue et des mesures générales de prise en charge doivent être mises en place, incluant une surveillance de la survenue d'arythmies, d'une hypokaliémie et de signes et symptômes de rétention hydrique. La fonction hépatique doit également être évaluée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, code ATC : L01XK

Mécanisme d'action

NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag est une association de niraparib, un inhibiteur de l'enzyme poly(ADP-ribose) polymérase (PARP), et d'acétate d'abiratéronne (une prodrogue de l'abiratéronne), un inhibiteur du CYP17, ciblant deux mécanismes oncogéniques chez les patients présentant un CPRCm et des altérations des gènes HRR.

Niraparib

Le niraparib est un inhibiteur des enzymes poly(ADP-ribose) polymérase (PARP), PARP-1 et PARP-2, qui jouent un rôle dans la réparation de l'ADN. Des études *in vitro* ont montré que la cytotoxicité induite par le niraparib impliquerait l'inhibition de l'activité enzymatique des PARP et une formation accrue de complexes PARP-ADN, provoquant des dommages à l'ADN, l'apoptose et la mort cellulaire.

Acétate d'abiratéronne

L'acétate d'abiratéronne est transformé *in vivo* en abiratéronne, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes. Plus spécifiquement, l'abiratéronne inhibe de manière sélective l'enzyme 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Cette enzyme est exprimée et nécessaire à la biosynthèse des androgènes au niveau des testicules, des glandes surrénales et des tissus tumoraux prostatiques. Le CYP17 catalyse la conversion de la prégnénolone et de la progestérone en précurseurs de la testostérone, respectivement la DHEA et l'androstènedione, par 17 α -hydroxylation et rupture de la liaison C17,20. L'inhibition de la CYP17 entraîne également une augmentation de la production de minéralocorticoïdes par les glandes surrénales (voir rubrique 4.4).

Le cancer de la prostate sensible aux androgènes répond aux traitements qui diminuent les taux d'androgènes. Les traitements supprimeurs des androgènes, tels que les analogues de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH) ou l'orchidectomie, réduisent la production d'androgènes dans les testicules mais n'affectent pas leur production par les glandes surrénales ni dans la tumeur. Administré en même temps que des analogues de la LHRH (ou que l'orchidectomie), le traitement par l'abiratéronne abaisse le taux de testostérone sérique à un niveau indétectable (par les méthodes de dosage commercialisées).

Effets pharmacodynamiques

Acétate d'abiratéronne

L'abiratéronne diminue les taux sériques de testostérone et des autres androgènes à des niveaux inférieurs à ceux atteints par l'utilisation des analogues de la LH-RH seuls ou par l'orchidectomie. Ceci est dû à l'inhibition sélective de l'enzyme CYP17 nécessaire à la biosynthèse des androgènes.

Efficacité et sécurité clinique

Traitement de première ligne des patients atteints de CPRCm présentant des altérations des gènes BRCA 1/2

L'efficacité de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag a été établie dans une étude clinique de phase 3, multicentrique, randomisée, contrôlée *versus* placebo chez des patients atteints de CPRCm, MAGNITUDE (étude 64091742PCR3001).

MAGNITUDE était une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, qui évaluait le traitement par l'association de niraparib (200 mg) et d'acétate d'abiratéronne (1 000 mg) plus prednisone (10 mg) une fois par jour, par rapport au traitement de référence (AAP). Les données d'efficacité sont basées sur la cohorte 1 qui comprenait 423 patients présentant un CPRCm et certaines altérations des gènes HRR, avec un ratio (1:1) pour recevoir soit niraparib plus AAP (N=212) soit le placebo plus AAP (N=211), une fois par jour par voie orale. Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, une toxicité inacceptable ou le décès.

Les patients atteints de CPRCm, qui n'avaient pas reçu de traitement systémique antérieur au stade CPRCm, à l'exception d'une courte durée d'AAP antérieure (jusqu'à 4 mois) et d'un traitement par ADT en cours, étaient éligibles. Des échantillons de plasma, de sang et/ou de tissus tumoraux de tous les patients ont été testés par des tests de séquençages validés, de nouvelle génération, pour déterminer le statut des altérations des gènes HRR. 225 sujets présentant une altération des gènes BRCA 1/2 ont

été inclus dans l'étude (113 ont reçu NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag). 198 autres patients présentant une altération génétique non BRCA1/2 (ATM, CHEK2, CDK12, PALB2, FANCA, BRIP1, HDAC2) ont été inclus dans l'étude (99 ont reçu NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag).

Le Tableau 4 résume les données démographiques et les caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude MAGNITUDE. Le PSA médian au moment du diagnostic était de 41,07 µg/l (intervalle 01-12 080). Tous les patients avaient un score de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1 à l'inclusion. Tous les patients qui n'avaient pas subi d'orchidectomie antérieure ont poursuivi un traitement de fond par suppression androgénique avec un analogue de la GnRH.

Tableau 4 : Résumé des données démographiques et des caractéristiques à l'inclusion de l'étude MAGNITUDE

	Total N=423 n (%)
Age (années)	
< 65	123 (29,1)
≥ 65 à 74	188 (44,4)
≥ 75	112 (26,5)
Médiane	69,0
Intervalle	43-100
Origine ethnique	
Caucasien	313 (74,0)
Asiatique	70 (16,5)
Noir	5 (1,2)
Non connu	33 (7,8)
Facteurs de stratification	
Exposition antérieure à une chimiothérapie à base de taxane	81 (19,1)
Exposition antérieure à un traitement ciblant les récepteurs des androgènes	12 (2,8)
Utilisation antérieure d'AAP	92 (21,7)
Statut de l'altération BRCA	225 (53,2)
Caractéristiques de la maladie à l'inclusion	
Score de Gleason ≥ 8	286 (67,9)
Atteinte osseuse	353 (83,5)
Maladie viscérale (foie, poumon, glande surrénale, autre)	90 (21,3)
Stade métastatique lors du diagnostic initial (M1)	233 (55,1)
Délai médian entre le diagnostic initial et la randomisation (années)	2,3
Délai médian entre le CPRCm et la première dose (années)	0,3
Score de douleur BPI-SF à l'inclusion (dernier score avant la première dose)	
0	213 (50,4)
1 à 3	174 (41,1)
> 3	36 (8,5)

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression radiologique (SSPr), déterminée par un comité de revue de la radiologie centralisée indépendante en aveugle (BICR) sur la base des critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) 1.1 (lésions des tissus mous) et des critères du Prostate Cancer Working Group-3 (PCWG-3) (lésions osseuses). Le délai avant initiation d'une chimiothérapie cytotoxique, le délai jusqu'à progression symptomatique et la survie globale (SG) ont été inclus comme critères secondaires d'efficacité. Une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression évaluée par le BICR a été observée pour le niraparib associé à l'AAP, par rapport à l'AAP seul (voir le Tableau 5 et la Figure 1).

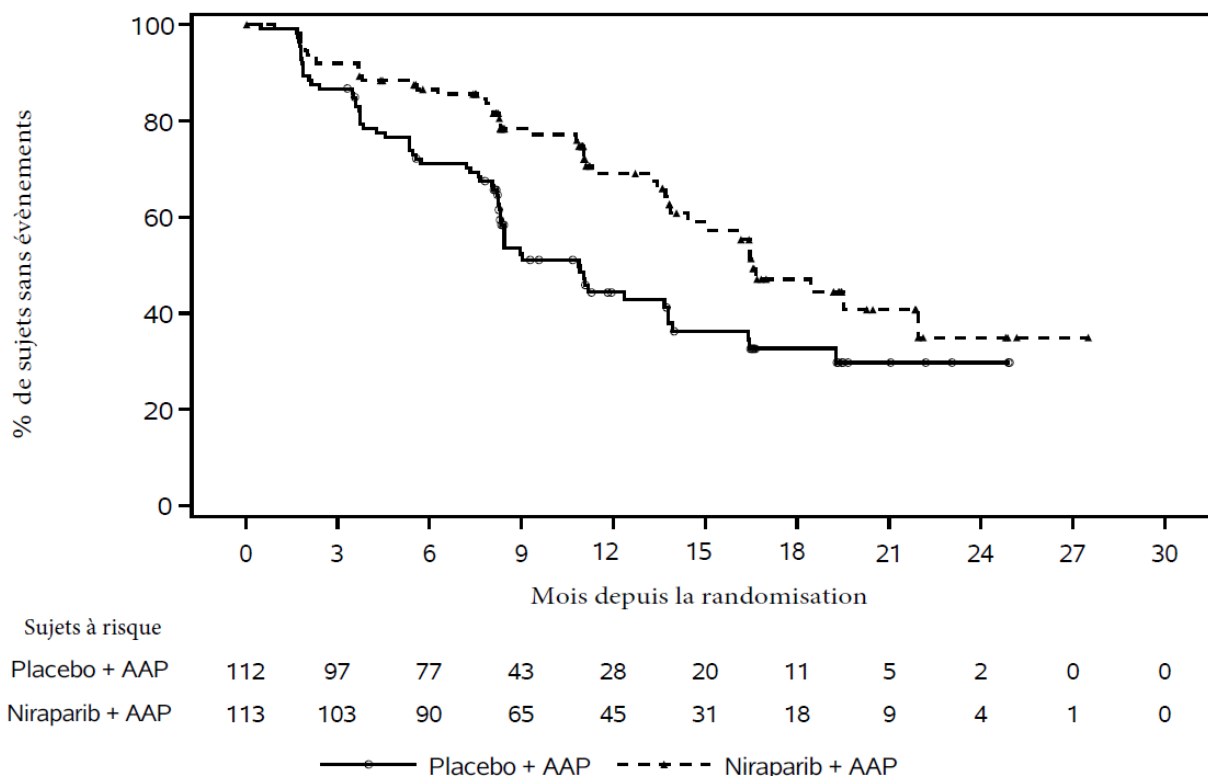
Tableau 5 : Résultats d'efficacité de l'étude MAGNITUDE chez les patients présentant une altération BRCA

Critères d'évaluation	Niraparib/acétate d'abiratéron (N=113)	Placebo (N=112)
Survie sans progression radiologique¹		
Événement de progression de la maladie ou de décès (%)	45 (39,8 %)	64 (57,1 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	16,6 (13,9-NE)	10,9 (8,3-13,8)
Hazard Ratio (IC à 95 %)	0,533 (0,361 ; 0,789)	
Valeur de p	0,0014	
Délai jusqu'à progression symptomatique²		
Événement (%)	31 (27,4 %)	51 (45,5 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	Non évaluable (NE) (NE ; NE)	23,6 (17,9 ; 30,6)
Hazard Ratio (IC à 95 %)	0,544 (0,347 ; 0,853)	
Valeur de p	0,0071	
Survie globale²		
Hazard Ratio (IC à 95 %)	0,881 (0,582 ; 1,335)	
Valeur de p	0,5505	

¹ Analyse principale

² Analyse secondaire

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression radiologique évaluée par BICR chez les patients présentant une altération BRCA (MAGNITUDE, analyse principale)



5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'administration concomitante de niraparib et d'abiratéronne n'a aucun impact sur l'exposition de chacun de ces composés uniques. L'ASC et la Cmax du niraparib et de l'abiratéronne sont comparables aux expositions respectives en monothérapie lorsqu'ils sont administrés en tant que NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE ou lorsqu'ils sont associés en tant que composés uniques.

Absorption

NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag

Chez les patients atteints de CPRCm, dans des conditions à jeun et à jeun modifiées, lors de l'administration de doses multiples de comprimés de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag, la concentration plasmatique maximale a été atteinte dans un délai d'environ 3 heures pour le niraparib et d'environ 2 heures pour l'abiratéronne.

Dans une étude clinique, la pharmacocinétique de l'abiratéronne a été évaluée chez des patients atteints de CPRCm prenant des comprimés pelliculés de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag ou les composés individuels. L'exposition à l'abiratéronne chez des patients (n = 117) prenant deux comprimés pelliculés de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag 100 mg/500 mg était bioéquivalente à l'exposition suite à la prise des comprimés individuels, bien que l'exposition à l'abiratéronne chez les patients (n = 67) prenant deux comprimés pelliculés de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag 50 mg/500 mg était de 22-33 % supérieure à l'exposition à l'abiratéronne chez les patients (n = 67) prenant les composés individuels (une gélule de niraparib 100 mg et quatre comprimés d'acétate d'abiratéronne 250 mg). Il n'est pas su si l'augmentation observée de l'exposition à l'abiratéronne (NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag 50 mg/500 mg comprimé pelliculé) est due à la forte variabilité interindividuelle de l'abiratéronne (voir rubrique 4.2).

Niraparib

La biodisponibilité absolue du niraparib est d'environ 73 %. Le niraparib est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). Cependant, en raison

de sa perméabilité et de sa biodisponibilité élevées, le risque d'interactions cliniquement pertinentes avec des médicaments qui inhibent ces transporteurs est peu probable.

Acétate d'abiratéron

L'acétate d'abiratéron est rapidement converti *in vivo* en abiratéron (voir rubrique 5.1). Après l'administration orale d'acétate d'abiratéron à jeun, le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale d'abiratéron est d'environ deux heures.

L'administration d'acétate d'abiratéron avec de la nourriture, par rapport à l'administration à jeun, entraîne une augmentation de l'exposition systémique moyenne à l'abiratéron jusqu'à 10 fois (ASC) et jusqu'à 17 fois (C_{max}), en fonction de la teneur en graisses des aliments. Compte tenu de la variabilité normale du contenu et de la composition des repas, la prise d'acétate d'abiratéron avec les repas peut entraîner des expositions très variables. Par conséquent, l'acétate d'abiratéron ne doit pas être pris avec de la nourriture.

Distribution

Sur la base de la population d'analyse PK, le volume de distribution apparent du niraparib et de l'abiratéron était de 1,117 L et 25,774 L, respectivement, ce qui suggère une distribution extravasculaire étendue.

Niraparib

Le niraparib était modérément lié aux protéines dans le plasma humain (83,0 %), principalement à l'albumine sérique.

Acétate d'abiratéron

La fixation protéique de ^{14}C -abiratéron dans le plasma humain est de 99,8 %.

Biotransformation

Niraparib

Le niraparib est principalement métabolisé par les carboxylestérases (CE) pour former un métabolite inactif majeur, M1. Dans une étude du bilan massique, M1 et M10 (les glucuronides de M1 formés par la suite) étaient les principaux métabolites circulants. Le potentiel d'inhibition du CYP3A4 au niveau intestinal n'a pas été établi à des concentrations pertinentes de niraparib. Le niraparib induit faiblement le CYP1A2 à des concentrations élevées *in vitro*.

Acétate d'abiratéron

Après administration orale de gélules de ^{14}C -acétate d'abiratéron, l'acétate d'abiratéron est hydrolysé par les CE en abiratéron, elle-même éliminée par plusieurs mécanismes dont la sulfatation, l'hydroxylation et l'oxydation, principalement au niveau du foie. L'abiratéron est un substrat du CYP3A4 et de l'enzyme sulfotransférase 2A1 (SULT2A1). La majorité de la radioactivité circulante (environ 92 %) se trouve sous forme de métabolites de l'abiratéron. Sur 15 métabolites détectables, deux métabolites principaux, le sulfate d'abiratéron et le sulfate de N-oxyde-abiratéron, représentent chacun environ 43 % de la radioactivité totale. L'abiratéron est un inhibiteur des enzymes hépatiques CYP2D6 et CYP2C8 métabolisant les médicaments (voir rubrique 4.5).

Élimination

NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRON Janssen-Cilag

Les demi-vies moyennes du niraparib et de l'abiratéron lorsqu'ils étaient administrés en association, étaient d'environ 62 heures et 20 heures, respectivement, et la valeur de Cl/F de niraparib et de l'abiratéron étaient de 16,7 L/h et 1673 L/h, respectivement, sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population chez les sujets atteints de CPRCm.

Niraparib

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

métabolites, et 31,6 % de la dose dans les selles, principalement sous forme de niraparib inchangé. Le métabolite M1 est un substrat de Multidrug And Toxin Extrusion (MATE) 1 et 2.

Acétate d'abiratéronne

Après administration orale de 1 000 mg de ¹⁴C-acétate d'abiratéronne, environ 88 % de la dose radioactive est retrouvée dans les selles et environ 5 % dans l'urine. Les principaux composés présents dans les selles sont l'acétate d'abiratéronne et l'abiratéronne sous forme inchangée (respectivement environ 55 % et 22 % de la dose administrée).

Effets du niraparib ou de l'abiratéronne sur les transporteurs

Le niraparib inhibe faiblement la P-gp avec un IC₅₀ = 161 µM. Le niraparib est un inhibiteur de BCRP, du transporteur de cations organiques 1 (OCT1), MATE-1 et 2 avec des valeurs d'IC₅₀ de 5,8 µM, 34,4 µM, 0,18 µM et ≤ 0,14 µM, respectivement. Il a été démontré que les principaux métabolites de l'abiratéronne, le sulfate d'abiratéronne et le sulfate de N-oxyde d'abiratéronne, inhibent le transporteur d'absorption hépatique des polypeptides de transport d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et, par conséquent, peuvent augmenter les expositions plasmatiques des médicaments éliminés par OATP1B1. Il n'y a pas de données cliniques disponibles pour confirmer l'interaction basée sur le transporteur OATP1B1.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

D'après l'analyse pharmacocinétique de population des données provenant d'études cliniques où les patients atteints de cancer de la prostate ont reçu le niraparib seul ou l'association niraparib/AA, l'insuffisance hépatique légère (critère NCI-ODWG, n=231) n'a pas affecté l'exposition du niraparib.

Dans une étude clinique chez des patients atteints de cancer chez lesquels le critère NCI-ODWG a été utilisé pour rapporter le degré d'insuffisance hépatique, après administration d'une dose unique de 300 mg de niraparib, l'ASC_{inf} du niraparib chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (n=8) était augmentée d'un facteur 1,56 (90% IC : 1,06 à 2,30) par rapport à l'ASC_{inf} du niraparib, chez les patients ayant une fonction hépatique normale (n=9).

La pharmacocinétique de l'abiratéronne a été étudiée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique préexistante modérée légère (n=8) ou modérée (n=8) (Classe A et Classe B de Child-Pugh, respectivement) et chez 8 sujets contrôles sains. L'exposition systémique à l'abiratéronne après administration d'une dose unique de 1 000 mg par voie orale a été multipliée par environ 1,11 et 3,6 respectivement chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique préexistante légère et modérée.

Dans une autre étude, la pharmacocinétique de l'abiratéronne a été étudiée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère préexistante (n=8) (Classe C de Child-Pugh) et chez 8 sujets contrôles sains ayant une fonction hépatique normale. L'ASC de l'abiratéronne a été multipliée par environ 7 et la fraction libre de médicament a été multipliée par environ 1,8 chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère comparés aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Il n'y a pas d'expérience clinique sur l'utilisation de NIRAPARIB/ACETATE D'ABIRATERONE Janssen-Cilag chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

D'après l'analyse pharmacocinétique de population des données issues des études cliniques où les patients atteints de cancer de la prostate ont reçu le niraparib seul ou l'association niraparib/AA, les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 60-90 ml/min, n=337) et modérée (clairance de la créatinine 30-60 ml/min, n=114) avaient une clairance du niraparib légèrement réduite par rapport aux personnes ayant une fonction rénale normale (jusqu'à 13 % d'exposition plus élevée chez les insuffisants rénaux légers et 13-40 % d'exposition plus élevée chez les insuffisants rénaux modérés).

La pharmacocinétique de l'abiratéronne a été comparée chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse stable (n=8) *versus* des sujets contrôles appariés ayant une fonction rénale normale (n=8). L'exposition systémique à l'abiratéronne après une dose orale unique de 1 000 mg n'a pas augmenté chez les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale sous dialyse. Il n'y a pas d'expérience clinique sur l'utilisation de NIRAPARIB/ACETATE D'ABIRATERONE Janssen-Cilag chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

Poids, âge et origine ethnique

D'après l'analyse pharmacocinétique de population des données issues des études cliniques où les patients atteints de cancer de la prostate ont reçu le niraparib ou l'acétate d'abiratéronne seul ou en association :

- Le poids corporel n'a pas eu d'impact cliniquement significatif sur l'exposition au niraparib (intervalle de poids corporel : 43,3-165 kg) et à l'abiratéronne (intervalle de poids corporel : 56,0-135 kg).
- L'âge n'a eu aucun impact significatif sur la pharmacocinétique du niraparib (intervalle de l'âge : 45-90 ans) et de l'abiratéronne (intervalle de l'âge : 19-85 ans).
- Les données sont insuffisantes pour conclure sur l'impact de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique du niraparib et de l'abiratéronne.

Population pédiatrique

Aucune étude n'a été conduite pour étudier la pharmacocinétique de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag dans la population pédiatrique.

5.3. Données de sécurité préclinique

NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag

Aucune étude non clinique n'a été réalisée avec NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag. Les données toxicologiques non cliniques sont basées sur les résultats d'études portant individuellement sur le niraparib et l'acétate d'abiratéronne.

Niraparib

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

Une diminution de la spermatogenèse a été observée chez les rats et les chiens. Ces résultats se sont produits à des taux d'exposition inférieurs aux taux d'exposition thérapeutique et étaient en grande partie réversibles dans les quatre semaines suivant l'arrêt de l'administration.

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

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

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

Acétate d'abiratéronne

Dans toutes les études de toxicité chez l'animal, une baisse significative du taux de testostérone circulante a été observée. En conséquence, une diminution de la masse des organes ainsi que des modifications morphologiques et/ou histopathologiques des organes génitaux, des glandes surrénales, de l'hypophyse et des glandes mammaires ont été observées. Toutes ces modifications se sont révélées entièrement ou partiellement réversibles. Les modifications des organes génitaux et des organes sensibles aux androgènes sont conformes à la pharmacologie de l'acétate d'abiratéronne. Toutes les modifications hormonales liées au traitement ont été réversibles ou résolutives après une période de récupération de quatre semaines.

Dans les études de fécondité chez le rat mâle et femelle, l'acétate d'abiratéronne a réduit la fécondité ; ceci était complètement réversible en 4 à 16 semaines après l'arrêt de l'acétate d'abiratéronne.

Dans une étude de toxicité chez le rat, l'acétate d'abiraténone a affecté la grossesse, incluant une diminution de la survie et du poids du fœtus. Des effets sur les organes génitaux externes ont été observés bien que l'acétate d'abiraténone n'ait pas été tératogène.

Dans ces études de fécondité et de toxicité réalisées chez le rat, tous les effets ont été rapportés à l'activité pharmacologique de l'acétate d'abiraténone.

Outre les modifications des organes génitaux observées lors de toutes les études de toxicité chez l'animal, les données non cliniques issues des études classiques de sécurité pharmacologique, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de potentiel carcinogène n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans une étude de 6 mois chez la souris transgénique (Tg.rasH2), l'acétate d'abiraténone n'était pas carcinogène. Dans une étude de carcinogénicité de 24 mois chez le rat, l'acétate d'abiraténone a augmenté l'incidence des néoplasmes des cellules interstitielles au niveau des testicules. Ce résultat est considéré comme lié à l'action pharmacologique de l'abiraténone et spécifique au rat. L'acétate d'abiraténone n'était pas carcinogène chez la rate.

Évaluation du risque environnemental

La substance active, l'abiraténone, présente un risque environnemental pour l'environnement aquatique, notamment pour les poissons (voir rubrique 6.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉNONE Janssen-Cilag 100 mg/500 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Silice colloïdale anhydre

Crospovidone

Hypromellose

Lactose monohydraté

Stéarate de magnésium

Cellulose microcristalline

Laurylsulfate de sodium

Pelliculage

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer jaune (E172)

Laurylsulfate de sodium

Monocaprylocaprate de glycérol

Alcool polyvinylique

Talc

Dioxyde de titane (E171)

NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉNONE Janssen-Cilag 50 mg/500 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Silice colloïdale anhydre

Crospovidone

Hypromellose

Lactose monohydraté

Stéarate de magnésium

Cellulose microcristalline

Laurylsulfate de sodium
Pelliculage
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Laurylsulfate de sodium
Monocaprylocaprate de glycérol
Alcool polyvinylique
Talc
Dioxyde de titane (E171)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

30 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte de 28 jours contient 56 comprimés pelliculés dans deux étuis en carton contenant chacun 28 comprimés pelliculés dans une plaquette thermoformée en PVdC/PE/PVC avec opercule en aluminium à perforer.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Etant donné son mécanisme d'action, ce médicament peut avoir un effet nocif sur le développement du fœtus. Ainsi, les femmes enceintes ou susceptibles de l'être doivent manipuler avec une protection, comme par exemple des gants (voir rubrique 4.6).

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

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement aquatique (voir rubrique 5.3).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

JANSSEN-CILAG

1 rue Camille Desmoulins

TSA 91003

92787 ISSY-LES-MOULINEAUX Cedex 9.

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

[code CIP dédié ou code CIP de l'AMM en vigueur]

- NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONE JANSSEN-CILAG 100 mg/500 mg comprimés pelliculés :
34009 589 038 0 9 : 56 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVdC/PE/PVC)
- NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONE JANSSEN-CILAG 50 mg/500 mg comprimés pelliculés :

34009 589 038 2 3 : 56 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVdC/PE/PVC)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

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

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

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

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.