

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

**PrAKEEGA™**

Comprimés de niraparib et d'acétate d'abiratérone

100 mg de niraparib (sous forme de tosylate de niraparib)/500 mg d'acétate d'abiratérone

50 mg de niraparib (sous forme de tosylate de niraparib)/500 mg d'acétate d'abiratérone

Administration orale

Agent antinéoplasique/inhibiteur de la biosynthèse des androgènes

PrAKEEGA™ (niraparib et acétate d'abiratérone), indiqué pour :

- le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) et présentant une mutation délétère ou présumée délétère (germinale et/ou somatique) du gène *BRCA* chez des patients adultes asymptomatiques ou légèrement symptomatiques pour qui une chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée. Il faut confirmer la présence d'une mutation du gène *BRCA* avant d'instaurer un traitement par AKEEGA™.

bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, dans l'attente des résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires sur AKEEGA™, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – Médicaments : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>.

Janssen Inc.  
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Date de l'autorisation initiale :  
7 juin 2023

Numéro de contrôle : 265223

## Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

*Un AC-C est un type d'autorisation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données d'efficacité clinique prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.*

*Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou extrêmement débiliteuse. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de haute qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont fourni la preuve que leur profil bénéfices/risques est sensiblement meilleur que celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les commanditaires/fabricants entreprennent des études cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.*

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Pédiatrie (< 18 ans) .....	4
1.2 Gériatrie (≥ 65 ans) .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	5
4.4 Administration .....	8
4.5 Dose oubliée .....	8
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>9</b>
7.1 Populations particulières .....	14
7.1.1 Femmes enceintes .....	14
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	15

7.1.3	Enfants et adolescents (< 18 ans).....	15
7.1.4	Personnes âgées (≥ 65 ans) .....	15
<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>15</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables .....	15
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	16
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	19
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	20
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	21
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>21</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	21
9.3	Interactions médicament-comportement .....	22
9.4	Interactions médicament-médicament .....	22
9.5	Interactions médicament-aliment .....	24
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	25
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	25
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>25</b>
10.1	Mode d'action.....	25
10.2	Pharmacodynamie .....	26
10.3	Pharmacocinétique .....	27
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>30</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>30</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>31</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>31</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>32</b>
14.1	Études cliniques par indication.....	32
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>39</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>39</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S .....</b>	<b>42</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

PrAKEEGA™ (niraparib et acétate d'abiratéronne) est indiqué avec de la prednisone ou de la prednisolone pour :

le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) et présentant une mutation délétère ou présumée délétère (germinale et/ou somatique) du gène *BRCA*, chez des patients adultes asymptomatiques ou légèrement symptomatiques pour qui une chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée. Il faut confirmer la présence d'une mutation du gène *BRCA* avant d'instaurer un traitement par AKEEGA™.

- L'autorisation de mise en marché avec conditions a été accordée sur la base de données relatives à la survie sans progression radiographique, au délai avant la progression symptomatique et au délai avant l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Le maintien de l'approbation de cette indication pourrait être conditionnel à la vérification et à la description du bénéfice clinique lors d'analyses subséquentes.

L'efficacité d'AKEEGA™ chez les patients qui présentent des métastases viscérales est incertaine (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

#### 1.1 Pédiatrie (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

#### 1.2 Gériatrie (≥ 65 ans)

Globalement, aucune différence n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes pour ce qui est de l'innocuité et de l'efficacité de l'association de niraparib et d'acétate d'abiratéronne; toutefois, la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certains patients âgés ne peut être écartée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

AKEEGA™ est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de la formulation ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

- AKEEGA™ peut causer de l'hypertension, une hypokaliémie et une rétention hydrique en raison d'un excès de minéralocorticoïdes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Appareil cardiovasculaire](#)).

- AKEEGA™ doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).
- AKEEGA™ ne doit pas être administré aux patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique](#)).
- Des cas de syndrome myélodysplasique/leucémie myéloïde aiguë (SMD/LMA) ont été signalés chez des patients traités par un inhibiteur des PARP (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

AKEEGA™ est une association de deux substances à dose fixe, le niraparib et l'acétate d'abiratéronne. Il faut confirmer la présence d'une mutation de *BRCA* en utilisant un test validé avant d'instaurer un traitement par AKEEGA™ (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée d'AKEEGA™ est de 200 mg de niraparib et de 1 000 mg d'acétate d'abiratéronne (deux comprimés à 100 mg/500 mg), en une seule dose quotidienne **à prendre à jeun** à peu près à la même heure chaque jour (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration](#)). Pour réduire la dose à 100 mg de niraparib et de 1 000 mg d'acétate d'abiratéronne, il est recommandé d'utiliser le comprimé de faible teneur (deux comprimés à 50 mg/500 mg) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement posologique](#)). Si la dose doit être réduite à moins de 100 mg de niraparib par jour, il faut mettre fin au traitement par AKEEGA™.

### Posologie de la prednisone ou de la prednisolone

AKEEGA™ est utilisé avec 10 mg par jour de prednisone ou de prednisolone.

### Arrêt du traitement

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, la progression clinique sans équivoque ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

### Ajustement posologique

#### Effets indésirables hématologiques

Les ajustements posologiques recommandés en cas d'anémie, de thrombocytopénie et de neutropénie sont présentés dans le Tableau 1 et le Tableau 2.

**Tableau 1 : Ajustements posologiques recommandés en cas d'anémie**

Grade 1	Aucun changement, envisager une surveillance hebdomadaire.
Grade 2	Effectuer une surveillance au moins une fois par semaine pendant 28 jours si l'anémie initiale était de grade $\leq 1$ .
Grade $\geq 3$	Suspendre le traitement par AKEEGA™ <sup>1</sup> et passer à la prise d'acétate d'abiratéronne et de prednisone (AAP) sous forme de préparations distinctes. Administrer des soins de soutien et effectuer une surveillance au moins une fois par semaine jusqu'à ce que l'anémie revienne à un grade $\leq 2$ . Envisager de reprendre le traitement par AKEEGA™ en réduisant la dose d'un palier [ <b>deux comprimés de faible teneur (50 mg/500 mg)</b> ] si l'anémie persiste, selon le jugement clinique.
Deuxième occurrence de grade $\geq 3$	Suspendre le traitement par AKEEGA™ et passer à l'AAP sous forme de préparations distinctes. Administrer des soins de soutien et effectuer une surveillance au moins une fois par semaine jusqu'à ce que l'anémie revienne à un grade $\leq 2$ . Le traitement ultérieur par AKEEGA™ doit être repris en réduisant la dose d'un palier [ <b>deux comprimés de faible teneur (50 mg/500 mg)</b> ]. Une surveillance hebdomadaire est recommandée pendant les 28 jours qui suivent la reprise du traitement par AKEEGA™. Si le patient recevait déjà une dose réduite [ <b>deux comprimés de faible teneur (50 mg/500 mg)</b> ], envisager l'arrêt du traitement.
Troisième occurrence de grade $\geq 3$	Envisager d'arrêter le traitement par AKEEGA™, selon le jugement clinique.

<sup>1</sup> Pendant l'interruption du traitement par AKEEGA™, le médecin peut envisager d'administrer de l'acétate d'abiratéronne et de la prednisone afin de maintenir la dose quotidienne d'acétate d'abiratéronne (voir la monographie de l'acétate d'abiratéronne).

**Tableau 2 : Ajustements posologiques recommandés en cas de thrombocytopénie et de neutropénie**

Grade 1	Aucun changement, envisager une surveillance hebdomadaire.
Grade 2	Effectuer une surveillance au moins une fois par semaine et envisager de suspendre le traitement par AKEEGA™ et de passer à l'AAP sous forme de préparations distinctes jusqu'à un retour au grade 1 ou au grade initial <sup>1</sup> . Reprendre le traitement par AKEEGA™ en recommandant une surveillance hebdomadaire pendant les 28 jours qui suivent la reprise du traitement.
Première occurrence de grade $\geq 3$ <sup>2</sup>	Suspendre le traitement par AKEEGA™ et passer à l'AAP sous forme de préparations distinctes. Effectuer une surveillance au moins une fois par semaine jusqu'à ce que les plaquettes et les neutrophiles reviennent au grade 1 ou au grade initial <sup>1</sup> . Ensuite, reprendre le traitement par AKEEGA™ et, au besoin, réduire la dose d'un palier [ <b>deux comprimés de faible teneur (50 mg/500 mg)</b> ]. Une surveillance hebdomadaire des numérations sanguines est recommandée pendant les 28 jours qui suivent la reprise du traitement.
Deuxième occurrence de grade $\geq 3$	Suspendre le traitement par AKEEGA™ et passer à l'AAP sous forme de préparations distinctes. Effectuer une surveillance au moins une fois par semaine jusqu'à ce que les plaquettes et/ou les neutrophiles reviennent au grade 1. Le traitement ultérieur par AKEEGA™ doit être repris en réduisant la dose d'un palier [ <b>deux comprimés de faible teneur (50 mg/500 mg)</b> ].

	Une surveillance hebdomadaire est recommandée pendant les 28 jours qui suivent la reprise du traitement par AKEEGA™. Si le patient recevait déjà une dose réduite [ <b>deux comprimés de faible teneur (50 mg/500 mg)</b> ], envisager l'arrêt du traitement.
Troisième occurrence de grade ≥ 3	Arrêter définitivement le traitement par AKEEGA™ et passer à l'AAP sous forme de préparations distinctes.

<sup>1</sup> Pendant l'interruption du traitement par AKEEGA™ en raison d'effets hématologiques toxiques, l'administration d'acétate d'abiratérone et de prednisone ou de prednisolone doit généralement être poursuivie par le médecin (voir la monographie de l'acétate d'abiratérone).

<sup>2</sup> Si le patient a besoin d'une transfusion de plaquettes ou qu'il présente une fièvre neutropénique ou une neutropénie de grade ≥ 3 présumément liée à l'effet toxique d'AKEEGA™ et nécessitant l'administration du facteur de croissance hématopoïétique G-CSF (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*), interrompre le traitement, puis le reprendre en réduisant la dose d'un palier lorsque l'effet toxique est revenu au grade 1 ou au grade initial. Si la dose d'AKEEGA™ a déjà été réduite à cause du même effet hématologique toxique, mettre fin au traitement.

### **Effets indésirables non hématologiques**

En cas d'effet toxique de grade 3 ou plus lié au traitement, si la toxicité ne peut être attribuée sans aucun doute soit au niraparib, soit à l'acétate d'abiratérone, le traitement par AKEEGA™ doit être interrompu. Il ne doit pas être repris tant que les symptômes de toxicité ne sont pas revenus au grade 1 ou au grade initial. Pour reprendre le traitement, il faut commencer par administrer uniquement l'AAP en préparations distinctes. Si l'effet toxique demeure au grade 1 ou au grade initial, il est possible de passer à AKEEGA™ au bout d'au moins 7 jours.

Si le patient recevait déjà une dose réduite d'AKEEGA™ (100 mg/1 000 mg), le traitement doit être abandonné si un effet indésirable de grade 3 ou plus en lien avec le traitement persiste pendant plus de 28 jours.

Il faut cesser définitivement le traitement par AKEEGA™ si une crise hypertensive liée au traitement survient.

### **Hépatotoxicité**

Chez les patients qui présentent une hépatotoxicité de grade 3 ou plus (augmentation du taux d'alanine aminotransférase [ALAT] ou augmentation du taux d'aspartate aminotransférase [ASAT] au-dessus de cinq fois la limite supérieure de la normale [LSN]), le traitement par AKEEGA™ doit être interrompu, et la fonction hépatique doit être étroitement surveillée. La reprise du traitement ne peut avoir lieu que si les résultats obtenus aux examens de la fonction hépatique reviennent aux valeurs initiales du patient, et à une dose réduite d'un comprimé AKEEGA™ à teneur régulière (équivalant à 100 mg de niraparib et à 500 mg d'acétate d'abiratérone). En cas de reprise du traitement, les taux sériques d'aminotransférases doivent être surveillés au moins toutes les deux semaines pendant trois mois, puis une fois par mois. Si l'hépatotoxicité se reproduit à la dose réduite de 100 mg/500 mg une fois par jour (un comprimé), le traitement par AKEEGA™ doit être arrêté.

Si les patients présentent une hépatotoxicité sévère (taux d'ALAT ou ASAT 20 fois plus élevé que la LSN), le traitement par AKEEGA™ doit être cessé de façon permanente. Arrêter définitivement le traitement par AKEEGA™ chez les patients qui présentent à la fois une hausse du taux d'ALAT supérieur à 3 fois la LSN et un taux de bilirubine totale supérieur à 2 fois la LSN en l'absence d'obstruction biliaire ou d'autres causes responsables de l'élévation concomitante (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

## Surveillance recommandée

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) pour la surveillance requise avant et pendant le traitement par AKEEGA™.

## Populations particulières

### Pédiatrie (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les patients pédiatriques.

### Gériatrie (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

## Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (ASAT ou ALAT ≤ 3 × LSN ou bilirubine totale sérique ≤ 1,5 × LSN). AKEEGA™ ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#); [10.3 Pharmacocinétique](#)).

## Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). L'utilisation d'AKEEGA™ n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

## Reconstitution

Sans objet.

### 4.4 Administration

**AKEEGA™ doit être pris à jeun.** AKEEGA™ doit être pris au moins deux heures après avoir mangé, et aucun aliment ne doit être consommé pendant au moins une heure après la prise d'AKEEGA™. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau (voir [10.3 Pharmacocinétique](#), [Absorption](#)). Ne pas briser, écraser ou mâcher les comprimés.

Pendant le traitement par AKEEGA™, les patients doivent prendre des agonistes de la gonadolibérine (GnRH) ou avoir subi une orchidectomie.

### 4.5 Dose oubliée

Si une dose d'AKEEGA™, de prednisone ou de prednisolone n'est pas prise, il faut retourner au calendrier normal avec la dose quotidienne habituelle le jour suivant. Aucun comprimé supplémentaire ne doit être pris pour compenser la dose oubliée.

## 5 SURDOSAGE

Il n'existe aucun traitement particulier à un surdosage par AKEEGA™. En cas de surdosage, les médecins doivent suivre les mesures générales de soutien et administrer aux patients un traitement symptomatique.



Pour traiter une surdose présumée, contacter le centre antipoison de la région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### Forme pharmaceutique, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneurs/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés  Teneur régulière : 100 mg de niraparib (sous forme de tosylate de niraparib)/500 mg d'acétate d'abiratérone  Faible teneur : 50 mg de niraparib (sous forme de tosylate de niraparib)/500 mg d'acétate d'abiratérone	Silice colloïdale anhydre, crospovidone, monocaprylocaprate de glycérol, hypromellose, oxyde de fer (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), lactose monohydraté, stéarate de magnésium, alcool polyvinylique, cellulose microcristalline silicifiée, laurylsulfate de sodium, talc, dioxyde de titane (E171)

Les comprimés AKEEGA™ sont offerts à une teneur régulière (100 mg de niraparib [sous forme de tosylate de niraparib] et 500 mg d'acétate d'abiratérone) et à une faible teneur (50 mg de niraparib [sous forme de tosylate de niraparib] et 500 mg d'acétate d'abiratérone).

Comprimé AKEEGA™ à 100 mg de niraparib (sous forme de tosylate de niraparib) et à 500 mg d'acétate d'abiratérone : comprimé ovale orange (22 mm x 11 mm), portant l'inscription « N 100 A » gravée sur un seul côté.

Comprimé AKEEGA™ à 50 mg de niraparib (sous forme de tosylate de niraparib) et à 500 mg d'acétate d'abiratérone : comprimé ovale orange jaunâtre à brun jaunâtre (22 mm x 11 mm), portant l'inscription « N 50 A » gravée sur un seul côté .

Les deux teneurs des comprimés AKEEGA™ sont offertes dans des flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) de 150 mL contenant chacun 60 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

### Généralités

AKEEGA™ est utilisé avec 10 mg de prednisone ou de prednisolone par jour. Pendant le traitement par AKEEGA™, les patients doivent prendre des agonistes de la gonadolibérine (GnRH) ou avoir subi une orchidectomie.

**AKEEGA™ doit être pris à jeun.** AKEEGA™ doit être pris au moins deux heures après avoir mangé, et aucun aliment ne doit être consommé pendant au moins une heure après la prise d'AKEEGA™. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Absorption](#)).

### ***Intolérance au lactose***

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant de rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

### **Cancérogénèse et mutagenèse**

#### ***Syndrome myélodysplasique/leucémie myéloïde aiguë (SMD/LMA)***

Des cas de SMD et de LMA, y compris des cas s'étant soldés par le décès, ont été signalés dans des essais sur le cancer de l'ovaire, le cancer de la trompe utérine ou le cancer primitif du péritoine menés auprès de patientes qui recevaient du niraparib en monothérapie (voir la monographie de ZEJULA®).

Dans la cohorte 1 de l'étude MAGNITUDE (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)), au bout d'un suivi médian de 26,8 mois dans le groupe niraparib + AAP et de 26,9 mois dans le groupe placebo + AAP, aucun sujet du groupe niraparib + AAP n'avait signalé de LMA, contre 1 sujet (0,5 %) du groupe placebo + AAP.

Lorsqu'un cas de SMD ou de LMA est soupçonné, ou en présence de toxicités hématologiques prolongées qui n'ont pas disparu après l'interruption du traitement ou la réduction de la dose, le patient doit être orienté vers un hématologue pour une évaluation plus approfondie. Si le SMD ou la LMA est confirmé, le traitement par AKEEGA™ doit être arrêté de façon permanente.

### **Appareil cardiovasculaire**

AKEEGA™ doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire. Avant et pendant le traitement des patients présentant un risque significatif d'insuffisance cardiaque congestive (p. ex. des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque ou d'événements cardiaques comme une cardiopathie ischémique), l'insuffisance cardiaque doit être traitée et la fonction cardiaque optimisée. Les symptômes d'insuffisance cardiaque congestive doivent être surveillés toutes les deux semaines pendant trois mois, puis une fois par mois. On ignore la marge d'innocuité d'AKEEGA™ chez les patients atteints d'une affection cardiaque cliniquement significative (mise en évidence par la survenue d'un infarctus du myocarde ou d'une thrombose artérielle ou veineuse au cours des six mois précédents), ou chez les patients atteints d'une angine de poitrine sévère ou instable, ou encore d'une insuffisance cardiaque de classe II à IV selon la NYHA ou présentant une mesure de la fraction d'éjection cardiaque inférieure à 50 %, car ces populations ont été exclues de l'étude MAGNITUDE.

### ***Hypertension***

AKEEGA™ peut causer de l'hypertension. L'hypertension préexistante doit donc être contrôlée de manière adéquate avant de commencer un traitement par AKEEGA™. Pendant le traitement par AKEEGA™, la tension artérielle doit être surveillée au moins une fois par semaine pendant les deux premiers mois, puis une fois par mois pendant la première année et tous les deux mois par la suite.

### ***Hypokaliémie et rétention hydrique***

AKEEGA™ peut causer une hypokaliémie et une rétention hydrique (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)) en raison de l'augmentation des taux de minéralocorticoïdes résultant de l'inhibition du CYP17 (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)). L'administration concomitante d'un corticostéroïde inhibe la stimulation de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), ce qui entraîne une réduction de l'incidence et de la sévérité de ces effets indésirables. La prudence est requise lors du traitement de patients présentant des affections médicales sous-jacentes qui risquent de s'aggraver en raison d'une hypokaliémie. Un allongement de l'intervalle QT a été observé chez des patients présentant une hypokaliémie associée au traitement par AKEEGA™. L'hypokaliémie et la rétention hydrique doivent être corrigées et contrôlées.

La rétention hydrique (gain de poids, œdème périphérique) doit être surveillée toutes les deux semaines pendant trois mois, puis une fois par mois par la suite, et les anomalies doivent être corrigées.

### ***Événements thromboemboliques veineux***

Des événements thromboemboliques veineux, y compris des cas d'embolie pulmonaire, se sont produits chez des patients traités par AKEEGA™ (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes cliniques de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire et, le cas échéant, administrer le traitement médical qui s'impose.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Les patients qui prennent AKEEGA™ peuvent présenter une asthénie, de la fatigue ou des étourdissements. AKEEGA™ peut avoir une influence sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les patients doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent un véhicule ou qu'ils utilisent un véhicule ou des machines potentiellement dangereuses.

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### ***Hypoglycémie***

Des cas d'hypoglycémie ont été signalés lorsque l'acétate d'abiratérone et la prednisone ou la prednisolone ont été administrés à des patients atteints de diabète préexistant et qui recevaient de la pioglitazone ou du répaglinide (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)); par conséquent, la glycémie doit être surveillée chez les patients atteints de diabète.

### **Système sanguin et lymphatique**

#### ***Effets indésirables hématologiques***

Des effets indésirables hématologiques (anémie, neutropénie et thrombocytopénie) ont été signalés chez des patients traités par le niraparib, en monothérapie ou en association (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Dans l'étude MAGNITUDE, l'incidence globale de l'anémie, de la neutropénie et de la thrombocytopénie de grade 3 ou plus était respectivement de 29,7 %, 6,6 % et 6,6 % chez les patients de la cohorte 1 qui recevaient le niraparib associé à l'AAP.

Il est recommandé de vérifier la numération sanguine complète toutes les semaines pendant le premier mois, toutes les deux semaines pendant les deux mois suivants, puis une fois par mois jusqu'à la fin de la première année, et enfin tous les deux mois jusqu'à la fin du traitement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Selon les valeurs de laboratoire de chaque patient, une surveillance hebdomadaire au cours du deuxième mois peut être nécessaire. Si un patient présente une toxicité hématologique sévère persistante, y compris une pancytopenie, qui ne se corrige pas dans les 28 jours qui suivent l'interruption du traitement, AKEEGA™ doit être arrêté. En raison du risque de thrombocytopenie, d'autres médicaments connus pour réduire la numération plaquettaire doivent être utilisés avec prudence chez les patients prenant AKEEGA™.

## **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

### ***Insuffisance hépatique***

Il n'existe aucune donnée sur l'innocuité et l'efficacité cliniques d'AKEEGA™ administré à des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (aspartate aminotransférase [ASAT] et alanine aminotransférase [ALAT]  $\leq 3 \times$  LSN ou de classe B ou C de Child-Pugh). AKEEGA™ ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### **Hépatotoxicité**

Des augmentations marquées des enzymes hépatiques entraînant l'interruption ou l'arrêt du traitement ont été observées dans les études cliniques sur l'acétate d'abiratéron, notamment dans l'étude MAGNITUDE (la dose a dû être modifiée chez 2 % des patients, et un patient [0,5 %] de la cohorte 1 a dû abandonner le traitement) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des cas d'hépatotoxicité sévère (parfois mortelle) ont été signalés chez des patients recevant l'acétate d'abiratéron en monothérapie, après la commercialisation du produit (voir la monographie de ZYTIGA®).

Les taux sériques d'aminotransférases et de bilirubine totale doivent être mesurés avant de commencer le traitement, puis toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement et une fois par mois par la suite. Si des signes ou des symptômes cliniques évocateurs d'une hépatotoxicité apparaissent, il faut mesurer immédiatement les taux sériques d'aminotransférases et de bilirubine. Si, à un moment quelconque, les taux d'ALAT ou d'ASAT dépassent cinq fois la LSN ou la concentration de bilirubine dépasse de plus de trois fois la LSN, le traitement par AKEEGA™ doit être interrompu, et la fonction hépatique étroitement surveillée. Il faut arrêter définitivement le traitement par AKEEGA™ chez les patients qui présentent en même temps une hausse du taux d'ALAT supérieur à 3 fois la LSN et un taux de bilirubine totale supérieur à 2 fois la LSN en l'absence d'obstruction biliaire ou d'autres causes responsables de cette hausse concomitante.

La reprise du traitement ne peut avoir lieu que si les résultats obtenus aux examens de la fonction hépatique reviennent aux valeurs initiales du patient, et à une dose réduite (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Si les patients présentent une hépatotoxicité sévère (ALAT ou ASAT 20 fois plus élevée que la LSN) à tout moment pendant le traitement, le traitement par AKEEGA™ doit être cessé de façon permanente. Les patients atteints d'une hépatite virale active ou symptomatique ont été exclus des essais cliniques; par conséquent, il n'existe aucune donnée appuyant l'utilisation d'AKEEGA™ dans cette population.

## Système immunitaire

Des cas de réaction anaphylactique nécessitant une intervention médicale d'urgence ont été signalés chez des patients qui ont reçu l'acétate d'abiratérone en monothérapie après sa commercialisation (voir la monographie de ZYTIGA®).

## Surveillance et examens de laboratoire

- Une numération sanguine complète doit être obtenue avant le début du traitement, toutes les semaines pendant le premier mois, toutes les deux semaines pendant les deux mois suivants; la surveillance doit ensuite se faire une fois par mois jusqu'à la fin de la première année, puis tous les deux mois pendant le reste du traitement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- Les taux sériques d'aminotransférases et de bilirubine totale doivent être mesurés avant le début du traitement, toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement, une fois par mois par la suite jusqu'à la fin de la première année, puis tous les deux mois pendant toute la durée du traitement.
- Le taux sérique de potassium doit être surveillé une fois par mois pendant la première année, puis tous les deux mois pendant toute la durée du traitement.
- La tension artérielle doit être surveillée au moins une fois par semaine pendant deux mois, une fois par mois par la suite jusqu'à la fin de la première année, puis tous les deux mois tout au long du traitement par AKEEGA™.
- Si une hypokaliémie apparaît pendant le traitement par AKEEGA™, le maintien d'un taux de potassium supérieur ou égal à 4,0 mM est à considérer (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- Il est conseillé de faire preuve de prudence et de surveiller la survenue d'une insuffisance corticosurrénale chez les patients en cas d'arrêt de la prednisone ou de la prednisolone. Si le traitement par AKEEGA™ se poursuit après l'arrêt des corticostéroïdes, les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de symptômes d'excès de minéralocorticoïdes. Chez les patients sous prednisone ou prednisolone qui sont soumis à un stress inhabituel, une dose plus élevée de corticostéroïdes peut être indiquée avant, pendant et après la situation stressante.

## Appareil locomoteur

### ***Augmentation des fractures et de la mortalité en cas de traitement d'association avec du dichlorure de radium***

Le traitement par AKEEGA™ en association avec du dichlorure de radium n'est pas recommandé. Dans une étude clinique randomisée menée auprès de patients atteints de cancer de la prostate, asymptomatique ou légèrement symptomatique, métastatique, résistant à la castration et à prédominance osseuse, avec métastases osseuses, l'ajout de dichlorure de radium 223 à l'association d'abiratérone et de prednisone/prednisolone a montré une augmentation de la mortalité et de la fréquence des fractures (voir la monographie de ZYTIGA®).

## **Myopathie/rhabdomyolyse**

Des cas de myopathie/rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients traités par l'acétate d'abiratérone en monothérapie (voir la monographie de ZYTIGA®). La prudence est de mise chez les patients traités de façon concomitante avec des médicaments connus pour être associés à l'apparition d'une myopathie/rhabdomyolyse.

## **Système nerveux**

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

Le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) est un trouble neurologique rare et réversible qui peut se manifester par des symptômes d'évolution rapide, comprenant crises convulsives, céphalées, altération de l'état mental, troubles visuels ou cécité corticale, avec ou sans hypertension associée. Un diagnostic de SEPR nécessite une confirmation par imagerie cérébrale, de préférence une imagerie par résonance magnétique (IRM).

Des cas de SEPR ont été signalés chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, de la trompe utérine ou du péritoine primitif recevant du niraparib dans le cadre d'une monothérapie (voir la monographie de ZEJULA®).

En cas de SEPR, il faut arrêter le traitement par AKEEGA™ de façon permanente et instaurer une prise en charge médicale appropriée.

### **Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes**

On ignore si les composants d'AKEEGA™ ou leurs métabolites sont présents dans le sperme. Si le patient a des relations sexuelles avec une femme enceinte ou une femme en mesure de procréer, l'utilisation d'un condom et d'une autre méthode contraceptive hautement efficace est nécessaire tout au long du traitement et pendant les trois mois qui suivent l'administration de la dernière dose d'AKEEGA™.

Des études menées chez des animaux ont montré une toxicité pour la reproduction.

Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#).

- **Fertilité**

Il n'existe pas de données cliniques sur la fertilité lors de l'utilisation d'AKEEGA™. Dans les études chez l'animal, la fertilité des mâles a été réduite lors de l'utilisation de niraparib ou d'acétate d'abiratérone, mais ces effets ont été réversibles après l'arrêt du traitement (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

- **Risque tératogène**

AKEEGA™ peut causer des lésions fœtales selon le mode d'action des deux composants et les résultats des études sur l'acétate d'abiratérone menées chez l'animal (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

L'utilisation d'AKEEGA™ n'est pas autorisée chez les femmes (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation d'AKEEGA™ chez les femmes enceintes. AKEEGA™ peut causer des lésions fœtales selon le mode d'action des deux composants et les résultats des études sur l'acétate d'abiratérone menées chez l'animal. Aucune étude animale de toxicologie sur le développement et la reproduction n'a été menée avec le niraparib

(voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

Pour éviter toute exposition accidentelle, les femmes enceintes ou qui pourraient l'être ne doivent pas manipuler les comprimés AKEEGA™ sans une protection telle que des gants.

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

L'utilisation d'AKEEGA™ n'est pas autorisée chez les femmes.

### 7.1.3 Enfants et adolescents (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

### 7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Dans la cohorte 1 de l'étude MAGNITUDE, 70,9 % des sujets étaient âgés de 65 ans ou plus et 26,5 %, de 75 ans ou plus. Globalement, aucune différence n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes pour ce qui est de l'innocuité et de l'efficacité de l'association de niraparib et d'acétate d'abiratéronne. Toutefois, la possibilité d'une plus grande sensibilité chez les patients âgés de 75 ans et plus ne peut être écartée. Une plus grande vigilance chez les patients âgés de 75 ans et plus pourrait être recommandée.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité global d'AKEEGA™ repose sur les données de la cohorte 1 de l'étude MAGNITUDE, une étude de phase III, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo (statut RRH [réparation par recombinaison homologue] positif) menée auprès de patients qui ont reçu par voie orale une fois par jour du niraparib en plus de l'acétate d'abiratéronne et de la prednisone (AAP) (n = 212) ou un placebo en plus de l'AAP (n = 211), c'est-à-dire de l'acétate d'abiratéronne et de la prednisone administrés concomitamment en préparations distinctes (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). La durée médiane de l'exposition au niraparib et à l'AAP a été de 13,8 mois (intervalle : 0 à 29). Les caractéristiques initiales des sujets et de leur maladie étaient les suivantes : l'âge médian était de 69 ans (intervalle : 43 à 100); la distribution des origines ethniques était la suivante : 74 % de sujets blancs, 16,5 % de sujets asiatiques, 1,2 % de sujets noirs et 8,3 % de sujets dont l'origine ethnique était autre ou non précisée; 66 % des patients présentaient un indice fonctionnel de l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 et 34 %, un indice fonctionnel ECOG de 1. Au moment de leur admission à l'étude, 83,5 % des patients présentaient une atteinte osseuse et 21,3 %, une atteinte viscérale. Tous les patients qui n'avaient pas subi d'orchidectomie ont poursuivi le traitement antiandrogénique de fond avec un analogue de la GnRH.

Des événements indésirables graves se sont produits chez 36 % des sujets recevant le niraparib et l'AAP ainsi que chez 25 % des sujets recevant le placebo et l'AAP. L'anémie (5,7 %) a été l'effet indésirable grave signalé chez au moins 2 % des sujets recevant le niraparib et l'AAP.

Des événements indésirables mortels ont eu lieu chez 5,7 % des sujets recevant le niraparib et l'AAP et chez 3,3 % des sujets recevant le placebo et l'AAP. Des effets indésirables mortels

attribuables à une pneumonie se sont produits chez 0,5 % des sujets recevant le niraparib et l'AAP; aucun cas n'a été signalé parmi les sujets recevant le placebo et l'AAP.

Les effets indésirables de tous grades les plus fréquents, survenus chez plus de 20 % des patients de la cohorte 1 de l'étude MAGNITUDE, étaient l'anémie, l'hypertension, la constipation, la fatigue, les nausées et la thrombocytopenie. Les effets indésirables de grade 3 ou plus le plus fréquemment observés étaient l'anémie, l'hypertension, la thrombocytopenie, la neutropénie et l'augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline.

Des interruptions d'un des composants du traitement d'association en raison d'un événement indésirable ont eu lieu chez 43 % des sujets recevant le niraparib et l'AAP et chez 23 % des sujets recevant le placebo et l'AAP. Ainsi, 22 % des sujets de la cohorte 1 ont dû interrompre la prise de niraparib et utiliser une préparation distincte d'acétate d'abiratéronne. La durée médiane du traitement par l'acétate d'abiratéronne en préparation distincte a été de 102 jours (intervalle : 6 à 518). Les effets indésirables qui ont le plus fréquemment été la cause d'une interruption du traitement dans le groupe niraparib + AAP étaient l'anémie (22 %), la thrombocytopenie (9 %) et la neutropénie (7 %). Tous les autres événements survenus en cours de traitement qui entraînaient une interruption du traitement sont survenus à une fréquence inférieure à 5 %.

Dans la cohorte 1, la dose a dû être réduite en raison d'un événement indésirable chez 27 % des sujets recevant le niraparib et l'AAP et 9,5 % des sujets recevant le placebo et l'AAP. Les effets indésirables qui ont le plus fréquemment été la cause d'une diminution de la dose chez le groupe niraparib + AAP étaient l'anémie (13 %), la thrombocytopenie (3 %) et la fatigue (2 %).

Dans la cohorte 1, 10,8 % des patients recevant le niraparib et l'AAP et 6,2 % des patients recevant le placebo et l'AAP ont dû mettre fin à leur traitement en raison d'un événement indésirable. Les événements indésirables qui ont le plus fréquemment été la cause de l'abandon du traitement dans le groupe niraparib + AAP étaient la COVID-19 ou la pneumonie causée par la COVID-19 (2,8 %) ainsi que l'anémie (2,4 %).

Dans l'ensemble, le profil d'innocuité et de tolérabilité d'AKEEGA™ était conforme aux profils d'innocuité respectifs connus de ses deux agents, sans qu'aucun nouveau signe d'alerte relatif à l'innocuité n'ait été identifié.

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

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel. L'innocuité du niraparib + AAP et celle d'AKEEGA™ chez les patients atteints d'un CPRCm présentant des mutations des gènes de RRH ont été respectivement évaluées dans les cohortes 1 et 3 de l'étude MAGNITUDE (Tableau 3).



**Tableau 3 : Effets indésirables du médicament chez les patients atteints d'un CPRCm présentant des mutations des gènes de RRH, cohorte 1 (augmentation  $\geq 2\%$  de la fréquence dans le groupe niraparib + AAP comparativement au groupe placebo + AAP)**

Classe de système-organe	Niraparib + AAP n = 212			Placebo + AAP n = 211		
	Tous grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>						
Anémie	46,2	28,3	1,4	20,4	7,6	0
Thrombocytopénie	21,2	2,8	3,8	8,5	2,4	0
Neutropénie	13,7	5,2	1,4	5,7	1,4	0
Leucopénie	10,4	1,9	0	2,4	0,5	0
Lymphopénie	9,0	3,3	0,5	1,9	0,5	0,5
<b>Infections et infestations</b>						
Infection urinaire	9,4	3,3	0	6,2	1,9	0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>						
Diminution de l'appétit	14,2	0,5	0	6,2	0,5	0
Hypokaliémie	13,7	2,8	0	9,5	2,8	0
<b>Troubles psychiatriques</b>						
Insomnie	10,4	0	0	3,8	0	0
<b>Affections du système nerveux</b>						
Étourdissements	11,3	0,5	0	5,7	0	0
<b>Affections cardiaques</b>						
Arythmie <sup>a</sup>	12,7	2,4	0	5,7	1,4	0
Thromboembolie veineuse <sup>b</sup>	8,0	5,2	0	3,3	1,4	0
<b>Affections vasculaires</b>						
Hypertension	31,1	14,6	0	20,9	12,3	0
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>						
Dyspnée	16,0	1,9	0	5,7	0,9	0
Toux	7,1	0	0	4,7	0	0
Pneumonite	2,4	0	0	0	0	0
<b>Affections gastro-intestinales</b>						
Constipation	30,7	0	0	13,7	0	0
Nausées	23,6	0,5	0	13,7	0	0
Vomissements	13,2	0,5	0	6,6	0,5	0
Dyspepsie	6,1	0	0	2,8	0	0
Douleur abdominale haute	4,7			2,8		
Distension abdominale	3,8	0	0	0,5	0	0
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>						
Arthralgie	13,2	0,5	0	9,5	0,5	0
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>						
Hématurie	6,6	0,9	0	3,8	0,5	0
Dysurie	4,7	0	0	1,9	0	0
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>						
Fatigue	26,4	3,3	0	16,6	4,3	0
Asthénie	15,6	0,5	0	9,0	0,5	0
<b>Investigations</b>						
Augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline	9,9	4,2	0,9	6,6	2,4	0
Diminution du poids	9,0	0,9	0	2,4	0	0

Classe de système-organe	Niraparib + AAP n = 212			Placebo + AAP n = 211		
	Tous grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
Effet indésirable						
Augmentation de la créatinémie	9,0	1,4	0	3,8	0	0,5

\* CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (critères terminologiques courants pour les effets indésirables), version 5.0.

<sup>a</sup> Termes regroupés sous l'appellation « arythmie » : tachycardie, palpitations, fibrillation auriculaire, tachycardie sinusale, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie auriculaire, arrêt cardiorespiratoire, extrasystoles ventriculaires, flutter auriculaire, bradycardie, élévation de la fréquence cardiaque et tachycardie ventriculaire.

<sup>b</sup> Termes regroupés sous l'appellation « thromboembolie » (veineuse) : embolie, embolie pulmonaire, thrombose, thrombose veineuse profonde et thrombose veineuse.

## Toxicités hématologiques

Les toxicités hématologiques (anémie, thrombocytopénie et neutropénie), y compris les résultats de laboratoire, sont les effets indésirables les plus fréquents attribuables au niraparib. Ces toxicités sont généralement survenues au cours des deux premiers mois du traitement.

Dans l'étude MAGNITUDE, les critères d'inclusion étaient les paramètres hématologiques suivants : nombre absolu de neutrophiles (NAN) supérieur ou égal à 1 500 cellules/μL; taux de plaquettes supérieur ou égal à 100 000 cellules/μL et taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 9 g/dL.

- **Anémie**

Dans l'étude MAGNITUDE, l'anémie était l'effet indésirable le plus fréquent (46,2 %) et l'événement de grade supérieur ou égal à 3 le plus observé (28,3 %). L'anémie est généralement survenue tôt pendant le traitement (délai médian d'apparition de 57 jours; intervalle : 1 à 636 jours); toutefois, 50 % des patients présentaient une anémie de bas grade persistante. Des interruptions de traitement ont été effectuées chez 22,2 % des patients et des réductions de la dose chez 13 % des patients. Au moins une transfusion en raison d'une anémie a été administrée chez 26 % des patients. L'anémie a entraîné l'abandon du traitement chez 2,4 % des patients.

- **Thrombocytopénie**

Dans l'étude MAGNITUDE, 21,2 % des patients traités ont signalé une thrombocytopénie et 6,6 % des patients ont présenté une thrombocytopénie de grade 3 ou 4. Le délai médian entre la première dose et la première apparition d'une anémie était de 43 jours. La thrombocytopénie a été prise en charge par un ajustement posologique (interruption du traitement : 9,4 %; réduction de la dose : 2,8 %) et une transfusion de plaquettes (2,4 %) lorsque cela était approprié. L'arrêt du traitement a été effectué chez 0,5 % des patients, et 1,4 % des patients ont présenté un événement de saignement concomitant.

- **Neutropénie**

Dans l'étude MAGNITUDE, 14 % des patients ont présenté une neutropénie, et 6,6 % une neutropénie de grade 3 ou 4. Le délai médian entre la première dose et la première déclaration de neutropénie était de 50 jours. La neutropénie a entraîné l'interruption du traitement chez 6,6 % des patients et une réduction de la dose chez 1,4 % des patients. Dans l'étude MAGNITUDE, 0,9 % des patients ont présenté une infection concomitante.

### **Effets indésirables non hématologiques**

#### ***Hypertension***

L'hypertension est un effet indésirable des deux composants d'AKEEGA™, et les patients atteints d'hypertension non contrôlée (tension artérielle [TA] systolique persistante  $\geq 160$  mm Hg ou TA diastolique  $\geq 100$  mm Hg) ont été exclus de toutes les études sur le traitement d'association. Une hypertension a été signalée chez 31 % des patients, dont 15 % avaient une hypertension de grade supérieur ou égal à 3. Le délai médian d'apparition de l'hypertension était de 56 jours.

#### ***Événements cardiaques***

Dans l'étude MAGNITUDE, les événements cardiovasculaires indésirables majeurs (ECIM [cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque]) les plus fréquents étaient la cardiopathie ischémique (1,9 %); l'insuffisance cardiaque a également été signalée chez 1,9 % des patients. De plus, des arythmies ont été signalées chez 12,7 % des patients.

#### ***Hépatotoxicité***

L'hépatotoxicité a été reconnue comme étant un risque important de l'acétate d'abiratéron. Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (selon la classification du NCI [National Cancer Institute]) et les patients atteints d'insuffisance hépatique de classe B ou C selon la classification de Child-Turcotte-Pugh ont été exclus des études portant sur le traitement d'association par AKEEGA™.

Dans l'étude MAGNITUDE, les patients qui présentaient une hépatite ou des résultats anormaux significatifs aux examens de la fonction hépatique (bilirubine totale sérique  $\leq 1,5 \times$  LSN ou bilirubine directe  $\leq 1 \times$  LSN et ASAT ou ALAT  $\leq 3 \times$  LSN) au début de l'étude ont été exclus.

L'incidence globale de l'hépatotoxicité dans l'étude MAGNITUDE était de 12 % dans les deux groupes. Des événements de grade 3 sont survenus chez 1,4 % des patients, et un événement de grade 4 est survenu chez un seul patient (0,5 %). L'incidence des effets indésirables graves était de 0,9 %. Le délai médian jusqu'à l'apparition d'une hépatotoxicité dans l'étude MAGNITUDE était de 30 jours. L'hépatotoxicité a été prise en charge par des interruptions de traitement chez 1,4 % des patients et par une réduction de la dose chez 0,9 % des patients. Un patient (0,5 %) de l'étude MAGNITUDE a abandonné son traitement en raison de son hépatotoxicité.

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

La liste suivante comprend certains des effets indésirables cliniquement significatifs qui ont été signalés chez moins de 1 % des patients recevant le niraparib et l'AAP ou bien AKEEGA™ et dont l'incidence était plus élevée que celle observée avec le placebo et l'AAP :

**Affections cardiaques :** allongement de l'intervalle QT

**Infections et infestations** : urosepsis, conjonctivite  
**Investigations** : augmentation de la gamma-glutamyl transférase  
**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : hypertriglycéridémie  
**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : photosensibilité

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

Le Tableau 4 présente les résultats hématologiques et biochimiques anormaux qui se sont aggravés par rapport aux résultats initiaux chez la cohorte 1 contrôlée par placebo de l'étude MAGNITUDE.

**Tableau 4 : Résumé des résultats de laboratoire anormaux s'étant aggravés par rapport aux résultats initiaux chez les patients recevant le niraparib et l'AAP et survenus à une incidence plus élevée par comparaison à ceux recevant le placebo et l'AAP; cohorte 1, ensemble d'analyse de l'innocuité incluant la population présentant toute altération de RRH (étude MAGNITUDE)**

	Placebo + AAP	Niraparib + AAP	Placebo + AAP	Niraparib + AAP
	Grade 1 à 4	Grade 1 à 4	Grade 3 et 4	Grade 3 et 4
Ensemble d'analyse de l'innocuité	211	212	211	212
<b>BIOCHIMIE</b>				
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	56 (26,5 %)	73 (34,4 %)	2 (0,9 %)	7 (3,3 %)
Augmentation du taux sanguin de bilirubine	17 (8,1 %)	22 (10,4 %)	2 (0,9 %)	0
Augmentation de la créatinine	31 (14,7 %)	61 (28,8 %)	3 (1,4 %)	1 (0,5 %)
Hyperkaliémie	45 (21,3 %)	53 (25,0 %)	5 (2,4 %)	5 (2,4 %)
Hypokaliémie	38 (18,0 %)	47 (22,2 %)	6 (2,8 %)	9 (4,2 %)
<b>HÉMATOLOGIE</b>				
Anémie	102 (48,3 %)	147 (69,3 %)	14 (6,6 %)	56 (26,4 %)
Augmentation du taux d'hémoglobine	0	1 (0,5 %)	0	0
Diminution de la numération lymphocytaire	49 (23,2 %)	98 (46,2 %)	20 (9,5 %)	37 (17,5 %)
Diminution du nombre de neutrophiles	31 (14,7 %)	60 (28,3 %)	5 (2,4 %)	15 (7,1 %)
Diminution de la numération plaquettaire	40 (19,0 %)	77 (36,3 %)	4 (1,9 %)	15 (7,1 %)
Diminution du nombre de globules blancs	30 (14,2 %)	83 (39,2 %)	2 (0,9 %)	10 (4,7 %)

Légende : AAP = acétate d'abiratérone plus prednisone.

## 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Au moment de l'autorisation de mise en marché, aucun effet indésirable consécutif à la commercialisation n'a été signalé.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucun essai clinique évaluant les interactions médicamenteuses n'a été mené avec AKEEGA™. Les interactions qui ont été identifiées dans les études portant sur chacun des composants d'AKEEGA™ (niraparib et acétate d'abiratérone) déterminent les interactions qui pourraient survenir avec AKEEGA™.

**Niraparib** (voir la section Aperçu des interactions médicamenteuses de la monographie de ZEJULA®)

Le niraparib n'a pas fait l'objet d'études officielles portant sur les interactions médicamenteuses.

#### Études in vitro

*Substrats des CYP* : Le niraparib est un substrat des carboxylestérases (CE) et des UDP-glucuronosyltransférases (UGT) *in vivo*.

*Inhibiteurs des CYP* : Ni le niraparib, ni son métabolite primaire majeur appelé M1 ne sont des inhibiteurs des CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4. À une concentration significative du niraparib, son potentiel d'inhibition du CYP3A4 au niveau des intestins n'a pas été établi. Par conséquent, il est recommandé d'user de prudence lorsque le niraparib est associé à des substances actives dont le métabolisme dépend du CYP3A4.

*Inducteurs des CYP* : Ni le niraparib ni le M1 ne sont des inducteurs du CYP3A4 *in vitro*. Le niraparib induit faiblement le CYP1A2 *in vitro*. Il est donc recommandé d'user de prudence lorsqu'il est associé à des substances actives dont le métabolisme dépend du CYP1A2.

*Inhibiteurs des UGT* : À des concentrations allant jusqu'à 200 µM, le niraparib n'a pas montré d'effet inhibiteur des isoformes des UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 et UGT2B7) dans les essais *in vitro*. Le potentiel d'inhibition cliniquement significative des UGT par le niraparib est donc faible.

*Inhibiteurs des systèmes de transporteurs* : Le niraparib est un faible inhibiteur de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) et de la glycoprotéine P (P-gp), avec une  $CI_{50}$  (concentration inhibitrice médiane) respectivement de 5,8 µM et de 161 µM, mais il n'inhibe pas la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP). le métabolite M1 n'est pas un inhibiteur de la P-gp, de la BCRP, de la BSEP, de la protéine 2 de multirésistance aux médicaments (MRP2) ni des transporteurs 1 et 2 d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE)-1 ou 2. Ni le niraparib ni le M1 ne sont des inhibiteurs des polypeptides de transport d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) ou 1B3 (OATP1B3), du transporteur d'anions organiques 1 (OAT1) ou 3 (OAT3), ou du transporteur de cations organiques 2 (OCT2).

Le niraparib est un inhibiteur des MATE-1 et MATE-2, avec une  $Cl_{50}$  respective de 0,18  $\mu\text{M}$  et inférieure ou égale à 0,14  $\mu\text{M}$  (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). *In vitro*, le niraparib inhibe faiblement le transporteur de cations organiques 1 (OCT1), avec une  $Cl_{50}$  de 34,4  $\mu\text{M}$ .

Il est recommandé d'user de prudence lorsque le niraparib est associé à des substances actives dont le recaptage et le transport sont assurés par le transporteur OCT1.

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

**Acétate d'abiratéronne** (voir la section Aperçu des interactions médicamenteuses de la monographie de ZYTIGA®)

*Études in vitro*

*In vitro*, les études montrent que le CYP3A4 (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)) et la sulfotransférase 2A1 (SULT2A1) sont les principaux isoenzymes impliqués dans le métabolisme de l'abiratéronne.

*Inhibition des CYP* : L'abiratéronne est un inhibiteur des enzymes hépatiques CYP2C8 et CYP2D6 intervenant dans le métabolisme des médicaments (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Des études *in vitro* réalisées sur des microsomes hépatiques humains ont montré que l'abiratéronne est un inhibiteur modéré des CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4/5 (aucune étude clinique d'interactions médicament-médicament n'a été menée pour confirmer ces observations *in vitro*).

*Substrats du transporteur OATP1B1* : *In vitro*, l'abiratéronne et ses principaux métabolites ont inhibé le transporteur OATP1B1 qui assure le captage hépatique. Par conséquent, les concentrations de médicaments éliminés par le transporteur OATP1B1 pourraient augmenter. Il n'existe aucune donnée clinique disponible pour confirmer l'interaction avec le transporteur.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Une photosensibilité a été observée chez des patients exposés au niraparib en monothérapie (voir la monographie de ZEJULA®) ou en association (AKEEGA™). Il faut recommander aux patients d'éviter autant que possible de s'exposer au soleil durant leur traitement par AKEEGA™.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

#### Effet potentiel d'autres ingrédients médicinaux sur l'exposition à AKEEGA™

*Inducteurs du CYP3A4* : Selon les données *in vitro*, l'abiratéronne est un substrat du CYP3A4. Dans une étude clinique sur les interactions pharmacocinétiques menée chez des sujets sains, l'administration d'un prétraitement par un inducteur puissant du CYP3A4 (rifampicine à 600 mg par jour pendant 6 jours), suivi d'une dose unique de 1 000 mg d'acétate d'abiratéronne, a donné lieu à une diminution de 55 % des valeurs d'ASC $\infty$  plasmatique moyenne de l'abiratéronne. Il faut éviter l'emploi d'inducteurs puissants du CYP3A4 durant le traitement par AKEEGA™.

*Inhibiteurs du CYP3A4* : Dans une étude clinique sur les interactions pharmacocinétiques, des sujets sains ont reçu une dose de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, à raison de 400 mg par jour pendant 6 jours. Aucun effet cliniquement significatif n'a été démontré sur les propriétés pharmacocinétiques de l'abiratérone suivant la coadministration d'une dose unique d'acétate d'abiratérone de 1 000 mg au jour 4.

### **Effet potentiel d'AKEEGA™ sur l'exposition à d'autres médicaments**

*Substrats du CYP2D6* : Dans une étude clinique visant à déterminer les effets de l'acétate d'abiratérone (associé à de la prednisone) sur une dose unique de dextrométhorphan (substrat du CYP2D6), l'exposition systémique (ASC) au dextrométhorphan a augmenté d'environ 200 %. L'ASC<sub>24</sub> du dextrométhorphan, le métabolite actif du dextrométhorphan, a augmenté d'environ 33 %. La prudence est recommandée lorsque AKEEGA™ est administré avec des médicaments activés ou métabolisés par le CYP2D6, particulièrement avec ceux dont l'indice thérapeutique est étroit. Il faut envisager une réduction de la dose des médicaments à l'indice thérapeutique étroit qui sont métabolisés par le CYP2D6.

*Substrats du CYP2C8* : Dans une étude portant sur les interactions pharmacocinétiques cliniques menée auprès de sujets sains, l'ASC de la pioglitazone a augmenté de 46 %, tandis que les ASC du M-III et du M-IV (les métabolites actifs de la pioglitazone, substrat du CYP2C8) ont chacune diminué de 10 % lors de l'administration d'une dose unique de pioglitazone en association avec une dose unique de 1 000 mg d'acétate d'abiratérone. Il faut surveiller l'apparition de signes de toxicité liée aux substrats du CYP2C8 qui ont un indice thérapeutique étroit si l'un de ces substrats est utilisé en concomitance avec AKEEGA™.

Les médicaments indiqués dans le Tableau 5 peuvent interagir avec AKEEGA™.

**Tableau 5 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
<b>Médicaments susceptibles d'avoir un effet sur l'exposition à AKEEGA™</b>			
Inducteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, rifabutine, rifapentine, phénobarbital et millepertuis commun)	ÉC*	Diminution de l'exposition à l'abiratérone	Les inducteurs puissants du CYP3A4 doivent être évités pendant le traitement par AKEEGA™.
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole)	ÉC*	Aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'abiratérone	Aucun ajustement posologique d'AKEEGA™ n'est nécessaire lorsqu'il est administré avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
<b>Médicaments dont l'exposition est susceptible de changer sous l'effet d'AKEEGA™</b>			
Substrats du CYP2D6 (p. ex. métoprolol, propranolol, désipramine, venlafaxine, halopéridol, rispéridone, propafénone, flécaïnide, codéine, oxycodone et tramadol)	ÉC*	Inhibition du métabolisme des substrats du CYP2D6	La prudence est de mise lorsqu'AKEEGA™ est administré avec des produits médicinaux activés ou métabolisés par le CYP2D6, en particulier ceux dont l'indice thérapeutique est étroit.  Une réduction de la dose doit être envisagée.
Substrats du CYP2C8 (p. ex. pioglitazone et répaglinide)	ÉC*	Inhibition du métabolisme des substrats du CYP2C8	Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pour déceler tout signe de toxicité liée à un substrat du CYP2C8 ayant un indice thérapeutique étroit lors de l'administration concomitante d'AKEEGA™.
Substrats des transporteurs MATE-1 et MATE-2 (p. ex. metformine)	T*	Inhibition du métabolisme des substrats des transporteurs MATE-1 et MATE-2	Il est recommandé de surveiller les effets cliniques des substrats des transporteurs MATE-1 et MATE-2 dont l'indice thérapeutique est étroit lorsqu'ils sont utilisés en concomitance avec AKEEGA™.

ÉC\* = études cliniques sur l'acétate d'abiratérone; T\* = en théorie

Les interactions médicamenteuses d'AKEEGA™ avec les vaccins ou les immunosuppresseurs n'ont pas été étudiées.

Les données sur l'administration du niraparib en association avec des médicaments cytotoxiques sont limitées. La prudence est de mise si AKEEGA™ est utilisé en association avec des vaccins, des immunosuppresseurs ou d'autres produits médicinaux cytotoxiques. On ignore l'innocuité de l'immunisation par des vaccins vivants ou atténués et la réponse à l'immunisation par n'importe quel vaccin pendant le traitement par AKEEGA™.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

**AKEEGA™ ne doit pas être pris avec des aliments** (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)). L'administration avec des aliments peut entraîner des expositions systémiques accrues et très variables à AKEEGA™.



## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'utilisation concomitante de millepertuis commun (*Hypericum perforatum*) ou de produits contenant du millepertuis doit être évitée.

## 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec les examens de laboratoire n'a été établie.

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

Le comprimé de niraparib et d'acétate d'abiratéron est un comprimé à double action associant le niraparib (un inhibiteur des enzymes poly [ADP-ribose] polymérase [PARP], PARP-1 et PARP-2, qui jouent un rôle dans la réparation de l'ADN) et le promédicament de l'abiratéron (l'acétate d'abiratéron est converti *in vivo* en abiratéron, un inhibiteur de la biosynthèse de l'androgène). Cette association cible deux dépendances oncogéniques chez les patients atteints de CPRCm présentant des altérations des gènes de RRH.

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, l'apoptose et la mort cellulaire. Une augmentation de la cytotoxicité induite par le niraparib a été observée dans des lignées de cellules tumorales avec ou sans déficience des gènes *BRCA1/2*. Le niraparib a réduit la croissance tumorale dans des modèles murins de xénogreffe de lignées cellulaires cancéreuses humaines dont le fonctionnement des gènes *BRCA1/2* était défectueux, dans des modèles de xénogreffe tumorale provenant de patients qui présentaient une anomalie de recombinaison homologe et étaient porteurs de gènes *BRCA1/2* mutés ou de type sauvage ainsi que dans des tumeurs porteuses de gènes *BRCA* de type sauvage qui ne présentaient aucune anomalie décelable de la recombinaison homologe.

L'acétate d'abiratéron est convertie *in vivo* en abiratéron, qui inhibe de façon sélective l'enzyme 17 $\alpha$ -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). L'enzyme CYP17 est exprimée dans les tissus testiculaires, surrénaliens et prostatiques tumoraux, et est requis pour la biosynthèse des androgènes. Le CYP17 catalyse la conversion de la prégnénolone et de la progestérone en précurseurs de la testostérone, à savoir en déhydroépiandrostérone (DHEA) et en androstènedione, respectivement, par 17 $\alpha$ -hydroxylation et par clivage de la liaison C17,20.

Le carcinome prostatique sensible aux androgènes répond à un traitement qui diminue les taux d'androgènes. Les traitements antiandrogéniques, comme le traitement par des analogues de la LHRH ou une orchidectomie, diminuent la production d'androgènes dans les testicules, mais n'affectent pas la production d'androgènes par les glandes surrénales ou dans la tumeur. Le traitement par l'abiratéron, lorsqu'il est administré avec des analogues de la LHRH (ou en cas d'orchidectomie), réduit le taux sérique de testostérone jusqu'à une concentration indétectable (avec les méthodes de dosage actuellement commercialisées).

Dans les modèles précliniques de souris du cancer de la prostate, l'association niraparib et acétate d'abiratéron a démontré une efficacité supérieure par rapport à l'une ou l'autre des substances actives administrées en monothérapie. Ceci a été démontré à la fois dans le modèle VCaP de type sauvage *BRCA1/2* et dans le modèle LuCaP 96 avec une mutation de *BRCA2*.

## 10.2 Pharmacodynamie

Étant donné que les comprimés associant du niraparib et de l'acétate d'abiratéronne contiennent ces deux composants, il faut tenir compte des effets pharmacodynamiques de chaque composant.

### Électrophysiologie cardiaque

**Niraparib** (voir la section Pharmacodynamie de la monographie de ZEJULA®)

La possibilité que le niraparib allonge l'intervalle QTc a été évaluée dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo et randomisée menée auprès de patients atteints d'un cancer (367 patients ont été traités par le niraparib et 179 ont reçu le placebo). Aucune fluctuation importante de l'intervalle QTc moyen (> 20 ms) n'a été décelée durant cette étude après le traitement par le niraparib à raison de 300 mg une fois par jour.

**Acétate d'abiratéronne** (voir la section Pharmacodynamie de la monographie de ZYTIGA®)

Une étude multicentrique ouverte, non contrôlée, évaluant les ECG d'un seul groupe a été réalisée auprès de 33 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et qui avaient subi une castration médicamenteuse (n = 28) ou chirurgicale (n = 5). On a enregistré une série d'ECG des patients au départ et au jour 1 des premier et deuxième cycles de 28 jours de traitement par l'acétate d'abiratéronne (1 g/jour) et la prednisone (5 mg deux fois par jour). À l'état d'équilibre au jour 1 du cycle 2, l'intervalle QTc était significativement raccourci à la plupart des points dans le temps, avec une diminution maximale moyenne par rapport au départ de -10,7 ms (IC à 90 % : -14,8 à -6,5) 24 heures après l'administration de la dose.

La privation androgénique est associée à un allongement de l'intervalle QTc. Dans cette étude, l'intervalle QTc moyen était de 435 à 440 ms au départ, et 57,6 % des sujets avaient des valeurs QTc initiales supérieures à 450 ms avant l'instauration de l'acétate d'abiratéronne. Comme les sujets étaient déjà en privation androgénique dans cet essai, les résultats de cette étude ne peuvent pas être appliqués aux populations non castrées.

**Effets cardiovasculaires** (voir la section Pharmacodynamie de la monographie de ZEJULA®)

**Niraparib** (voir la section Pharmacodynamie de la monographie de ZEJULA®)

Le niraparib est susceptible d'exercer des effets sur la fréquence du pouls et la tension artérielle des patients; ces effets pourraient être liés à l'inhibition pharmacologique du transporteur de la dopamine, du transporteur de la noradrénaline et du transporteur de la sérotonine.

Dans l'étude PRIMA (NCT02655016) menée chez des femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé, on a observé une hausse de la fréquence du pouls et de la tension artérielle moyennes par rapport aux valeurs moyennes de départ dans le groupe niraparib, par comparaison au groupe placebo, à presque toutes les évaluations ponctuelles de l'étude. La hausse moyenne la plus élevée de la fréquence du pouls enregistrée pendant le traitement par rapport à la valeur moyenne de départ dans les groupes niraparib et placebo a respectivement été de 22,4 et de 14,0 battements/min. La hausse moyenne la plus élevée de la tension artérielle systolique enregistrée pendant le traitement par rapport à la valeur de départ dans les groupes niraparib et placebo a respectivement été de 24,4 et de 19,6 mmHg. Enfin, la hausse moyenne la plus élevée de la tension artérielle diastolique enregistrée pendant le traitement par rapport à la valeur de départ dans les groupes niraparib et placebo a respectivement été de 15,9 et de 13,9 mmHg.

Dans l'étude NOVA (NCT02354131) menée chez des femmes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer de la trompe utérine ou d'un cancer primitif du péritoine récidivant et répondant aux platines, la fréquence du pouls et la tension artérielle moyennes a augmenté par rapport aux valeurs moyennes de départ dans le groupe niraparib par comparaison au groupe placebo, et ce, à toutes les évaluations ponctuelles de l'étude. La hausse moyenne de la fréquence du pouls la plus élevée, enregistrée pendant le traitement par rapport à la valeur moyenne de départ dans les groupes niraparib et placebo a respectivement été de 24,1 et de 15,8 battements/min. La hausse moyenne de la tension artérielle systolique la plus élevée, enregistrée pendant le traitement par rapport à la valeur moyenne de départ dans les groupes niraparib et placebo a respectivement été de 24,5 et de 18,3 mmHg. Enfin, la hausse moyenne de la tension artérielle diastolique la plus élevée, enregistrée pendant le traitement par rapport à la valeur moyenne de départ dans les groupes niraparib et placebo a respectivement été de 16,5 et de 11,6 mmHg.

### **Antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes**

Il n'était pas permis aux patients qui participaient à l'étude clinique pivot MAGNITUDE (64091742PCR3001) d'utiliser la spironolactone, un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes, puisque la spironolactone a la capacité de se fixer au récepteur androgène de type sauvage et de l'activer, ce qui pourrait stimuler la progression de la maladie. Il faut éviter d'utiliser la spironolactone avec AKEEGA™.

### **10.3 Pharmacocinétique**

**Tableau 6 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques d'AKEEGA™ (200 mg de niraparib et 1 000 mg d'acétate d'abiratérone) chez les patients atteints d'un CPRCm**

	<b>C<sub>max,ss</sub></b> <b>(ng/mL)</b>	<b>T<sub>max</sub> (h)*</b>	<b>T<sub>1/2</sub> (h)</b>	<b>ASC<sub>0-24h,ss</sub></b> <b>(ng·h/mL)</b>	<b>CL/F (L/h)</b>	<b>V<sub>d</sub>/F (L)</b>
<b>Moyenne pour le niraparib</b>	831	3,00	62,3	13616	16,7	1 117
<b>Moyenne pour l'abiratérone</b>	151	1,50	19,7	707	1 673	25 774

\*Médiane du T<sub>max</sub>.

L'administration concomitante de niraparib et d'acétate d'abiratérone n'a aucune incidence sur l'exposition aux différentes fractions. L'ASC et la C<sub>max</sub> sont comparables pour le niraparib et l'abiratérone lorsqu'ils sont administrés en association, comparativement aux expositions respectives dans le cadre d'une monothérapie.

### **Absorption**

Chez les patients atteints d'un CPRCm, soumis à des conditions de jeûne ou de jeûne modifié, et après administration de doses multiples de comprimés associant du niraparib et de l'acétate d'abiratérone, la concentration plasmatique maximale a été atteinte en 3 à 4 heures (médiane) pour le niraparib et en 1 heure 30 (médiane) pour l'abiratérone.

L'effet de la consommation d'aliments sur chaque composant du médicament a été largement caractérisé. Étant donné la variation normale du contenu et de la composition des repas, la

prise de comprimés associant du niraparib et de l'acétate d'abiratéronne avec les repas peut entraîner une exposition accrue et très variable à l'abiratéronne. Les comprimés associant du niraparib et de l'acétate d'abiratéronne doivent être pris au moins deux heures après avoir mangé, et aucun aliment ne doit être consommé pendant au moins une heure après la prise d'acétate d'abiratéronne.

### **Distribution**

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre du niraparib et de l'abiratéronne était respectivement de 1 117 L et de 25 774 L, ce qui indique une distribution extravasculaire étendue. Le niraparib était modérément lié aux protéines dans le plasma humain (83 %), principalement à l'albumine sérique. La liaison aux protéines plasmatiques de l'abiratéronne marqué au carbone 14 dans le plasma humain est supérieure à 99 %.

### **Métabolisme**

Le niraparib est métabolisé principalement par les carboxylestérases (CE) pour former un métabolite majeur inactif appelé M1. Dans une étude de bilan massique, M1 et M10 (les glucuronides de M1 formés par la suite) étaient les principaux métabolites circulants. Après l'administration par voie orale de capsules d'acétate d'abiratéronne marquées au carbone 14, l'acétate d'abiratéronne est hydrolysé en abiratéronne par une voie indépendante des CYP. L'abiratéronne subit ensuite un métabolisme comprenant sulfatation, hydroxylation et oxydation, principalement dans le foie. Parmi les 15 métabolites détectables, 2 principaux métabolites, le sulfate d'abiratéronne et le sulfate d'abiratéronne N-oxyde, comptent chacun pour environ 43 % de la radioactivité totale. La formation de sulfate d'abiratéronne N-oxyde est principalement catalysée par le CYP3A4 et le SULT2A1, tandis que la formation de sulfate d'abiratéronne est catalysée par le SULT2A1.

### **Élimination**

D'après l'analyse pharmacocinétique d'une population composée de sujets atteints d'un CPRCm, la clairance apparente (CL/F) du niraparib et de l'abiratéronne a respectivement été estimée à 16,7 L/h et à 1 673 L/h. Lorsqu'ils ont été administrés en association, la demi-vie moyenne du niraparib et de l'abiratéronne était respectivement de 62 et de 20 heures environ.

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Pédiatrie** : Aucune étude n'a été menée pour évaluer la pharmacocinétique d'AKEEGA™ chez les patients pédiatriques.

**Gériatrie** : D'après l'analyse pharmacocinétique d'une population composée de sujets atteints d'un CPRCm, les patients âgés de 75 à 90 ans présentaient une  $ASC_{0-24\text{ h,ss}}$  du niraparib 23 % plus élevée (IC à 90 % : 16 à 30 %) et une  $C_{\text{max,ss}}$  16 % plus élevée (IC à 90 % : 10 à 22 %) que ces mêmes  $ASC_{0-24\text{ h,ss}}$  et  $C_{\text{max,ss}}$  observées chez les patients âgés de 45 à 65 ans.

D'après l'analyse pharmacocinétique d'une population composée de sujets atteints d'un CPRCm, les patients âgés de 75 à 90 ans présentaient une  $ASC_{0-24\text{ h,ss}}$  de l'abiratéronne 25 % plus élevée (IC à 90 % : 16 à 34 %) et une  $C_{\text{max,ss}}$  19 % plus élevée (IC à 90 % : 1 à 40 %) que ces mêmes  $ASC_{0-24\text{ h,ss}}$  et  $C_{\text{max,ss}}$  observées chez les patients âgés de 43 à 65 ans.

**Poids corporel** : D'après l'analyse pharmacocinétique de population, le poids corporel n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au niraparib (intervalle : 43,3 à 165 kg) ou à l'abiratéronne (intervalle : 46,0 à 165 kg).

**Origine ethnique** : D'après l'analyse pharmacocinétique d'une population respectivement composée de sujets blancs, asiatiques et hispaniques à 69 %, 11 % et 6 %, l'origine ethnique

n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au niraparib.

D'après l'analyse pharmacocinétique d'une population respectivement composée de sujets blancs, asiatiques et hispaniques à 67 %, 17 % et 7 %, l'origine ethnique n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'abiratérone.

**Insuffisance hépatique** : Aucune étude sur l'insuffisance hépatique n'a été menée avec AKEEGA™.

D'après l'analyse pharmacocinétique de population des données des études cliniques dans lesquelles des patients atteints d'un cancer de la prostate recevaient le niraparib en monothérapie ou le niraparib et l'acétate d'abiratérone en association, la présence d'une légère insuffisance hépatique (selon les critères du *NCI Organ Dysfunction Working Group* [NCI-ODWG], n = 231) n'a pas eu d'effet sur l'exposition au niraparib.

Dans une étude clinique menée auprès de patients atteints d'un cancer et présentant une insuffisance hépatique dont la gravité était déterminée en utilisant les critères du NCI-ODWG, l'ASC<sub>inf</sub> du niraparib était 1,56 fois (IC à 90 % : 1,06 à 2,30) plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (n = 8) que chez les patients dont la fonction hépatique était normale après l'administration d'une dose unique de 300 mg.

La pharmacocinétique de l'abiratérone a été comparée entre deux groupes, l'un composé de sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère (n = 8) ou modérée (n = 8) préexistante (appartenant respectivement à la classe A et à la classe B de Child-Turcotte-Pugh), l'autre de 8 témoins sains. Après l'administration d'une seule dose de 1 000 mg par voie orale, l'exposition systémique à l'abiratérone a approximativement été multipliée par un facteur de 1,11 chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique préexistante légère et par un facteur de 3,6 chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique préexistante modérée.

Il n'existe aucune expérience clinique de l'utilisation d'AKEEGA™ chez des patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Aucun ajustement posologique d'AKEEGA™ n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère préexistante. AKEEGA™ ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Pour les patients qui présentent une hépatotoxicité pendant le traitement, il peut être nécessaire de suspendre le traitement et d'ajuster la dose (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Insuffisance rénale** : Aucune étude sur l'insuffisance rénale n'a été menée avec AKEEGA™.

D'après l'analyse pharmacocinétique de population des données des études cliniques dans lesquelles des patients atteints d'un cancer de la prostate recevaient le niraparib en monothérapie ou le niraparib et l'acétate d'abiratérone en association, la présence d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine : 60 à 90 mL/min, n = 337) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du niraparib. Les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine : 30 à 60 mL/min, n = 114) présentaient une ASC<sub>0-24 h,ss</sub> du niraparib 33 % plus élevée et une C<sub>max,ss</sub> 25 % plus élevée que ces mêmes ASC<sub>0-24 h,ss</sub> et C<sub>max,ss</sub> observées chez les patients dont la fonction rénale était normale.

La pharmacocinétique de l'abiratérone a été comparée entre deux groupes, l'un composé de sujets atteints de néphropathie terminale qui suivaient un calendrier d'hémodialyse régulier (n = 8), l'autre de témoins appariées dont la fonction rénale était normale (n = 8). Après l'administration d'une seule dose de 1 000 mg par voie orale, l'exposition systémique à l'abiratérone n'a pas augmenté chez les patients atteints de néphropathie terminale sous dialyse.

Aucun ajustement posologique des comprimés associant du niraparib et de l'acétate d'abiratérone n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée.

Il n'existe aucune expérience clinique chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver à température ambiante (entre 15 et 30 °C) dans le contenant d'origine.

## **12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

En raison de son mode d'action, ce produit médicamenteux peut nuire au développement du fœtus; par conséquent, les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir ne doivent pas manipuler ce produit sans protection telle que des gants (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Tout produit inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substances pharmaceutiques

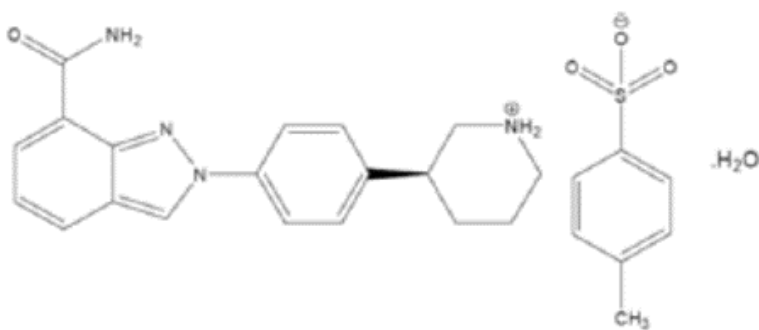
Dénomination commune : tosylate de niraparib

Nom chimique : 2-{4-[(3S)-pipéridine-3-yl] phényl}-2H-indazole 7-carboxymide 4-méthylbenzènesulfonate hydraté (1 :1 :1)

Formule moléculaire : C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O. C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S.H<sub>2</sub>O

Masse moléculaire : 510,61

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : Le tosylate de niraparib monohydraté est une substance solide, cristalline non hygroscopique de couleur blanche à blanchâtre. 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 et 1,1 mg/mL dans toute la plage du pH physiologique.

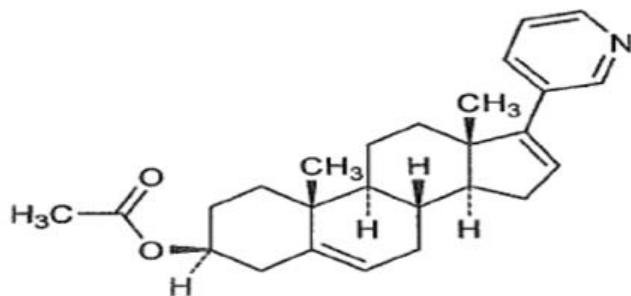
Dénomination commune : acétate d'abiratéronne

Nom chimique : (3β)-17-(3-pyridinyl) acétate d'androsta-5,16-dien-3-yl

Formule moléculaire : C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>

Masse moléculaire : 391,55

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : L'acétate d'abiratérone est une poudre cristalline de couleur blanche à blanchâtre. L'acétate d'abiratérone est pratiquement insoluble dans les milieux aqueux sur un large éventail de valeurs de pH (pH = 2,0 à 12,9). Le point de fusion se situe entre 147 et 148 °C. Le pKa est de 5,19.

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Études cliniques par indication

*Traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) et présentant une mutation délétère ou présumée délétère (germinale et/ou somatique) du gène BRCA chez des patients adultes asymptomatiques ou légèrement symptomatiques pour qui une chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée. Il faut confirmer la présence d'une mutation du gène BRCA avant d'instaurer un traitement par AKEEGA™.*

**Tableau 7 : Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm)**

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)
64091742PCR3001 (MAGNITUDE)	Étude multicentrique de phase III contrôlée par placebo, randomisée et à double insu comportant 3 cohortes	<p>Cohortes 1 et 2 : 200 mg de niraparib/placebo, 1 000 mg d'abiratérone en préparation distincte et 10 mg de prednisone par voie orale 1 fois par jour</p> <p>Cohorte 3 : 200 mg de niraparib et 1 000 mg d'abiratérone en comprimé d'association à dose fixe, et 10 mg de prednisone par voie orale 1 fois par jour</p> <p>Les patients qui n'avaient pas subi de castration chirurgicale recevaient concomitamment un traitement antiandrogénique de fond avec un analogue de la GnRH.</p>	<p>Cohorte 1 = 423 Cohorte 2 = 247 Cohorte 3 = 95</p>	<p>Cohorte 1 = 69 (43 à 100 ans) Cohorte 2 = 71 (52 à 87 ans) Cohorte 3 = 69,2 (47 à 90 ans)</p>



## **Méthodologie de l'étude et données démographiques des sujets (MAGNITUDE)**

L'efficacité d'AKEEGA™ a été établie dans le cadre de l'étude MAGNITUDE (64091742PCR3001), une étude clinique de phase III multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité du niraparib en association avec de l'acétate d'abiratéron et de la prednisone (AAP), comparativement à l'administration d'un placebo avec de l'AAP chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) randomisés dans 3 cohortes.

Les principaux critères d'admissibilité incluaient des patients asymptomatiques ou légèrement symptomatiques qui étaient atteints d'un CPRCm et qui n'avaient pas reçu de traitement systémique antérieur dans le contexte de leur CPRCm, à l'exception d'un traitement de courte durée (jusqu'à 4 mois en l'absence de progression de la maladie) par de l'AAP; un indice fonctionnel selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1; et des paramètres de fonctions hématologique, hépatique, rénale et cardiaque adéquats (voir les données démographiques des sujets au Tableau 7). Pour être jugés asymptomatiques ou légèrement symptomatiques, les patients devaient avoir obtenu un score inférieur ou égal à 3 à la question 3 du questionnaire BPI-SF (*Brief Pain Inventory Short Form*) sur la pire douleur éprouvée au cours des 24 heures précédant la sélection. Les patients devaient présenter un taux de testostérone équivalent à la castration, soit inférieur ou égal à 50 ng/dL sous analogue de la GnRH, ou avoir subi une orchidectomie bilatérale et continuer leur traitement antiandrogénique de fond avec un analogue de la GnRH s'ils n'avaient pas subi de castration chirurgicale. Les sujets qui présentaient des métastases cérébrales évolutives, qui avaient fait usage d'opioïdes durant la sélection, qui présentaient une dysfonction surrénalienne, qui avaient des antécédents ou qui présentaient actuellement une LMA ou un SMD, ou qui avaient reçu de l'AAP alors que leur CPRC ne se trouvait pas encore au stade métastatique ont été exclus de l'étude.

Les patients ont été stratifiés en fonction de l'exposition antérieure à une chimiothérapie à base de taxane pour le traitement d'un cancer de la prostate métastatique répondant à la castration (24,4 %), de l'exposition antérieure à un traitement ciblant les récepteurs d'androgènes (4,9 %) et de l'utilisation antérieure d'AAP jusqu'à quatre mois (26,2 %). Dans la cohorte 1, les patients ont également été stratifiés en fonction de leur statut à l'égard des altérations des gènes de réparation par recombinaison homologe (RRH) (mutations des gènes de RRH *BRCA1/2* vs toute mutation des gènes de RRH autres que les *BRCA*).

Les patients ont d'abord fait l'objet de tests permettant de déceler la présence d'altérations des gènes de RRH, puis ils ont été inscrits à la cohorte 1 et 3 (présence d'altérations des gènes de RRH) ou à la cohorte 2 (absence d'altérations des gènes de RRH). Des échantillons de plasma et/ou de tissu tumoral (frais ou archivés) ont été analysés au laboratoire central pour tous les patients à l'aide du test Foundation One® CDx ou du test Resolution CtDx HRD™ afin de déterminer leur statut à l'égard des mutations des gènes de RRH. Ces tests ne permettent pas de différencier les mutations germinales des mutations somatiques. Peu de patients ont été admis à l'étude sur la base de tests réalisés par un laboratoire local. Les mêmes tests ont été effectués au laboratoire central pour confirmer le statut à l'égard des mutations des gènes de RRH chez les sujets qui avaient été recrutés sur la base de tests effectués par un laboratoire local.

La cohorte 1 était composée de 423 patients présentant un CPRCm et de 9 altérations des gènes de RRH préétablies. Les patients des cohortes 1 et 2 ont été randomisés (1 :1) pour recevoir soit le niraparib avec l'association acétate d'abiratéron et prednisone ou prednisolone (AAP) par voie orale à une dose de 200 mg/1 000 mg une fois par jour, soit un

placebo avec l'association AAP une fois par jour, en préparations distinctes. Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, la progression clinique sans équivoque, la survenue d'une toxicité inacceptable ou le décès.

La cohorte 2 comprenait 246 patients sans altérations des gènes de RRH. Comme les résultats de l'analyse de futilité pour la cohorte 2 répondaient aux critères prédéfinis, le comité indépendant de surveillance des données (CISD) a recommandé la levée de l'insu et l'arrêt de l'inscription à la cohorte 2. Les patients pouvaient continuer à prendre le niraparib et l'AAP ou recevoir uniquement l'association AAP après la levée de l'insu.

La cohorte 3 était une cohorte ouverte distincte à un seul groupe qui ne visait à vérifier aucune hypothèse, pour laquelle les patients ont été recrutés au terme de l'inscription aux cohortes 1 et 2. La cohorte 3 comprenait 95 patients atteints d'un CPRCm présentant les mêmes altérations des gènes de RRH que la cohorte 1. Les patients recevaient le même schéma posologique que la cohorte 1 et ils recevaient une préparation sous forme de comprimé d'association à dose fixe de niraparib et d'acétate d'abiratéron.

Les données démographiques et caractéristiques initiales des patients de la cohorte 1 de l'étude MAGNITUDE qui présentaient des mutations de *BRCA* sont résumées dans le Tableau 8. Ces données démographiques et caractéristiques initiales des patients qui présentaient des mutations de *BRCA* étaient en général bien équilibrées entre les groupes de traitement. Cependant, les patients qui présentaient un indice fonctionnel de l'ECOG ou un score BPI-SF plus élevé étaient plus nombreux dans le groupe niraparib + AAP.

**Tableau 8 : Caractéristiques initiales clés des patients présentant une mutation de *BRCA* – Cohorte 1 de l'étude MAGNITUDE**

	Placebo + AAP	Niraparib + AAP	Total
<b>Ensemble d'analyse : randomisation</b>	<b>112</b>	<b>113</b>	<b>225</b>
<b>Délai entre le diagnostic initial et la randomisation (années)</b>			
Moyenne (é.-t.)	3,68 (3,506)	3,09 (2,796)	3,39 (3,176)
Médiane	2,31	2,00	2,26
Intervalle	(0,5 à 16,1)	(0,5 à 18,3)	(0,5 à 18,3)
<b>Délai entre l'apparition du CPRCm et la 1<sup>re</sup> dose (années)</b>			
Moyenne (é.-t.)	0,46 (0,513)	0,34 (0,292)	0,40 (0,420)
Médiane	0,28	0,27	0,27
Intervalle	(0,0 à 2,9)	(0,0 à 2,3)	(0,0 à 2,9)
<b>Âge (années)</b>			
Médiane	68,0	67,0	68,0
Tranche	(43 à 88)	(45 à 100)	(43 à 100)
< 65	37 (33,0 %)	39 (34,5 %)	76 (33,8 %)
≥ 65 à 74	52 (46,4 %)	44 (38,95 %)	96 (42,7 %)
≥ 75	23 (20,5 %)	30 (26,5 %)	53 (23,6 %)
<b>Fréquence génique</b>			
<i>BRCA1</i>	4 (3,6 %)	12 (10,6 %)	16 (7,1 %)
<i>BRCA2</i>	89 (79,5 %)	86 (76,1 %)	175 (77,8 %)
<b>Origine ethnique</b>			
Asiatiques	20 (17,9 %)	18 (15,9 %)	38 (16,9 %)
Noirs ou Afro-Américains	0	3 (2,7 %)	3 (1,3 %)
Blancs	84 (75,0 %)	78 (69,0 %)	162 (72,0 %)
Inconnue	8 (7,1 %)	14 (12,4 %)	22 (9,8 %)

	Placebo + AAP	Niraparib + AAP	Total
<b>Ensemble d'analyse : randomisation</b>	<b>112</b>	<b>113</b>	<b>225</b>
<b>Ethnicité</b>			
Hispanique ou latino	13 (11,6 %)	13 (11,5 %)	26 (11,6 %)
Non hispanique, non latino	91 (81,3 %)	83 (73,5 %)	174 (77,3 %)
Non signalée	8 (7,1 %)	17 (15,0 %)	25 (11,1 %)
<b>Stade des métastases lors du diagnostic initial</b>			
M0	56 (50,0 %)	38 (33,6 %)	94 (41,8 %)
M1	50 (44,6 %)	70 (61,9 %)	120 (53,3 %)
Inconnu	6 (5,4 %)	5 (4,4 %)	11 (4,9 %)
<b>Score Gleason lors du diagnostic initial</b>			
< 7	8 (7,1 %)	8 (7,1 %)	16 (7,1 %)
7	27 (24,1 %)	16 (14,3 %)	43 (19,2 %)
3 + 4	7 (6,3 %)	6 (5,4 %)	13 (5,8 %)
4 + 3	19 (17,0 %)	10 (8,9 %)	29 (12,9 %)
Inconnu	1 (0,9 %)	0	1 (0,4 %)
≥ 8	72 (64,3 %)	83 (74,1 %)	155 (69,2 %)
Inconnu	5 (4,5 %)	5 (4,5 %)	10 (4,5 %)
<b>Taux d'ASP lors du diagnostic initial (µg/L)</b>			
N	101	104	205
Moyenne (é.-t.)	252,83 (693,7)	219,83 (553,9)	236,09 (625,3)
Médiane	42,00	43,23	42,96
Intervalle	(0,1 à 5 000,0)	(0,1 à 3 687,0)	(0,1 à 5 000,0)
<b>Indice fonctionnel de l'ECOG</b>			
0	80 (71,4 %)	69 (61,1 %)	149 (66,2 %)
1	32 (28,6 %)	44 (38,9 %)	76 (33,8 %)
<b>Étendue de la maladie lors de l'admission<sup>a</sup></b>			
Os	93 (83,0 %)	99 (87,6 %)	192 (85,3 %)
Os seulement	46 (41,1 %)	38 (33,6 %)	84 (37,3 %)
Viscères	22 (19,6 %)	26 (23,0 %)	48 (21,3 %)
Tissus mous	7 (6,3 %)	5 (4,4 %)	12 (5,3 %)
Ganglions lymphatiques <sup>b</sup>	50 (44,6 %)	62 (54,9 %)	112 (49,8 %)
Pelviens	34 (30,4 %)	42 (37,2 %)	76 (33,8 %)
Non pelviens	34 (30,4 %)	40 (35,4 %)	74 (32,9 %)
Prostate <sup>c</sup>	2 (1,8 %)	1 (0,9 %)	3 (1,3 %)
<b>Nombre de lésions osseuses lors de l'admission</b>			
≤ 10 lésions <sup>d</sup>	67 (59,8 %)	68 (60,2 %)	135 (60,0 %)
> 10 lésions	45 (40,2 %)	45 (39,8 %)	90 (40,0 %)
<b>Taux de LDH lors de l'admission (U d'enzymes/L)</b>			
N	111	111	222
Moyenne (é.-t.)	241,09 (190,5)	337,90 (473,8)	289,50 (363,5)
Médiane	197,00	204,00	201,50
Intervalle	(98,0 à 1 530,0)	(98,0 à 2 959,0)	(98,0 à 2 959,0)
<b>Score de la douleur BPI-SF (item 3)</b>			
0	57 (50,9 %)	57 (50,4 %)	114 (50,7 %)
1 à 3	40 (35,7 %)	51 (45,1 %)	91 (40,4 %)
> 3	15 (13,4 %)	5 (4,4 %)	20 (8,9 %)
Moyenne (é.-t.)	1,35 (1,976)	1,09 (1,573)	1,22 (1,786)
Médiane	0,00	0,00	0,00
Intervalle	(0,0 à 9,0)	(0,0 à 10,0)	(0,0 à 10,0)

Légende : AAP = acétate d'abiratéron plus prednisone; ASP = antigène spécifique de la prostate; é.-t. = écart type; LDH : lactodéshydrogénase.

<sup>a</sup> Les sujets qui présentaient plusieurs lésions dans une même catégorie ont été comptés une seule fois, tandis

que ceux qui présentaient des lésions dans plusieurs catégories ont été comptés autant de fois.

<sup>b</sup> Cela inclut les ganglions lymphatiques dont l'emplacement pelvien/non pelvien n'a pas été précisé.

<sup>c</sup> Récidive/progression locale (limitée à la prostate).

<sup>d</sup> Cela inclut les sujets qui ne présentaient aucune lésion osseuse.

Au moment de la date limite de collecte des données (8 octobre 2021), la durée médiane du traitement dans la cohorte 1 était de 13,8 mois (12 mois dans le groupe placebo + AAP) et de 5,4 mois dans la cohorte 3. Dans l'ensemble, 95,3 % et 93,7 % des patients ont reçu au moins 3 cycles de traitement dans la cohorte 1 et la cohorte 3.

### **Critères d'évaluation de l'efficacité :**

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression radiographique (SSPr), telle que déterminée par une revue centralisée indépendante en insu de radiologie, selon les critères du *Prostate Cancer Working Group 3* (PCWG3) (pour les lésions osseuses) et la version 1.1 des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (pour les lésions des tissus mous). Chez les patients qui présentaient des altérations des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* (sous-groupe présentant des mutations de *BRCA*), une analyse statistique formelle de la SSPr a été réalisée. Sur le plan statistique, les mesures secondaires préétablies des résultats relatifs à l'efficacité incluaient le délai avant l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique (DCC), le délai avant la progression symptomatique (DPS) et la survie globale (SG).

### **Résultats de l'étude :**

#### **Traitement du CPRCm présentant des mutations de *BRCA* (étude MAGNITUDE)**

Dans le sous-groupe des patients qui présentaient des mutations de *BRCA*, une prolongation statistiquement significative et cliniquement importante de la SSPr a été observée chez les patients traités par le niraparib et l'AAP. En effet, au moment de la première analyse intermédiaire (date limite de collecte des données : 8 octobre 2021), le risque de progression radiographique ou de décès avait été réduit de 47 % par comparaison aux patients recevant le placebo et l'AAP (HR = 0,533; IC à 95 % : [0,361 à 0,789], valeur *p* bilatérale = 0,0014).

Dans le sous-groupe des patients qui présentaient des mutations de *BRCA*, l'efficacité relative à la SSPr était similaire, qu'elle ait été analysée selon l'ADN des cellules tumorales en circulation dans le plasma ou l'ADN du tissu tumoral.

Les analyses intermédiaires des critères d'évaluation secondaires du DCC (maturité de 24 %), du DPS (maturité de 30 %) et de la SG (maturité de 25 %) n'ont pas atteint le seuil préétabli de la signification statistique (date limite de collecte des données : 8 octobre 2021). Au moment de la première analyse intermédiaire, les données d'efficacité de la cohorte 3 n'étaient pas encore arrivées à maturité. Les résultats relatifs à l'efficacité dans le sous-groupe porteur de mutations de *BRCA* de la cohorte 1 sont résumés dans le Tableau 9 et la Figure 1.

**Tableau 9 : Résultats relatifs à l'efficacité chez la population atteinte d'un CPRCm et présentant des mutations de *BRCA* dans la cohorte 1 de l'étude MAGNITUDE**

Critère d'évaluation	Niraparib + AAP (n = 113)	Placebo + AAP (n = 112)
<b>Survie sans progression radiographique selon la revue radiologique centralisée indépendante en insu</b>		
Progression de la maladie ou décès (%)	45 (39,8 %)	64 (57,1 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	16,56 (13,86 à NE)	10,87 (8,31 à 13,80)
<i>Hazard Ratio</i> (IC à 95 %)	0,533 (0,361 à 0,789)	
Valeur <i>p</i>	0,0014	
<b>Temps écoulé avant l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique</b>		
Événement (%)	22 (19,5 %)	33 (29,5 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	NE (22,60 à NE)	25,99 (20,73 à NE)
<i>Hazard Ratio</i> (IC à 95 %)	0,578 (0,332 à 1,006)	
Valeur <i>p</i> <sup>b</sup>	0,0495	
<b>Délai avant la progression symptomatique<sup>c</sup></b>		
Événement (%)	29 (25,7 %)	38 (33,9 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	NE (20,53 à NE)	19,84 (17,54 à NE)
<i>Hazard Ratio</i> (IC à 95 %)	0,683 (0,420 à 1,111)	
Valeur <i>p</i> <sup>b</sup>	0,1224	

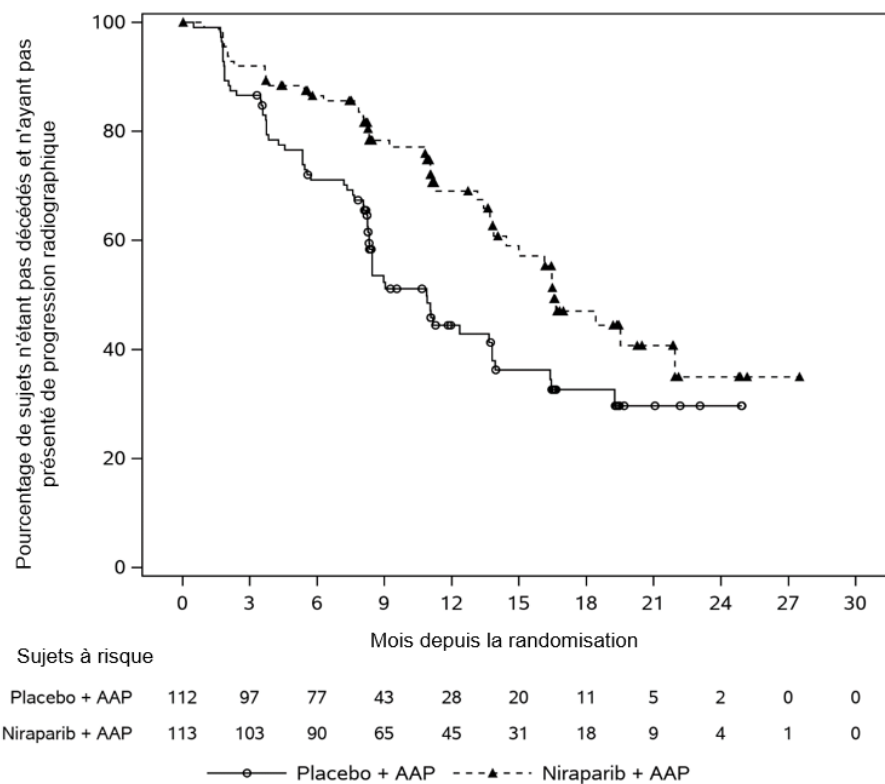
<sup>a</sup> Date limite de collecte des données : 8 octobre 2021.

Remarque : Les *hazard ratios* sont des estimations d'après le modèle stratifié de régression à effet proportionnel de Cox; les valeurs *p* ont été déterminées à l'aide d'un test logarithmique par rang stratifié.

<sup>b</sup> Valeur *p* nominale.

<sup>c</sup> Le délai avant la progression symptomatique était défini comme le temps écoulé entre la date de randomisation et la date de la première survenue d'un événement figurant parmi les suivants :

- Radiothérapie externe (RTE) pour les symptômes squelettiques.
- Intervention chirurgicale orthopédique liée à la tumeur.
- Autres interventions liées au cancer (p. ex. insertion d'une néphrostomie, insertion d'un cathéter dans la vessie, RTE ou chirurgie pour des symptômes tumoraux non squelettiques).
- Événements morbides liés au cancer (p. ex. fracture [symptomatique et/ou pathologique], compression de la moelle épinière, événements urinaires obstructifs).
- Instauration d'un nouveau traitement anticancéreux systémique en raison de la douleur liée au cancer.



Légende: AAP = acétate d'abiratéronne plus prednisone

**Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression radiologique selon la revue centralisée chez la population atteinte d'un CPRCm présentant des mutations de *BRCA* dans la cohorte 1 de l'étude MAGNITUDE**

Dans les analyses exploratoires des sous-groupes, le bénéfice thérapeutique n'était pas probant chez les patients qui présentaient des métastases viscérales en raison de la petite taille de l'échantillon. Dans la cohorte 1, les patients présentant des mutations de *BRCA* qui présentaient des métastases viscérales ( $n = 48$ ) ont obtenu les résultats suivants : HR de la SSPr = 1,02 (IC à 95 % : 0,50 à 2,06) et HR de la SG = 2,3 (IC à 95 % : 1,06 à 5,1). Dans le sous-groupe de patients porteurs de mutations de *BRCA* qui présentaient des métastases viscérales, la SG médiane lors de la deuxième analyse intermédiaire était de 14 mois chez les patients traités par le niraparib et l'AAP, par comparaison à 25 mois chez les patients recevant le placebo et l'AAP (date limite de collecte des données : 17 juin 2022). Les analyses de sous-groupes sont résumées au Tableau 10.

**Tableau 10 : Analyses exploratoires des sous-groupes en fonction de la présence ou l'absence de métastases viscérales**

Sous-groupe (N) (%)	Groupe de traitement	SSPr à la 1 <sup>re</sup> analyse intermédiaire		Survie globale à la 2 <sup>e</sup> analyse intermédiaire	
		N (évén.)	HR (IC à 95 %)	N (évén.)	HR (IC à 95 %)
Tous les patients porteurs de mutations de <i>BRCA</i> (n = 225)	Placebo + AAP	112 (64)	0,533 (0,361 à 0,789)	112 (49)	0,881 (0,582 à 1,335)
	Niraparib + AAP	113 (45)		113 (43)	
Patients porteurs de mutations de <i>BRCA</i> , atteinte non viscérale (n = 177) (78,7 %)	Placebo + AAP	90 (51)	0,386 (0,238 à 0,626)	90 (40)	0,534 (0,320 à 0,893)
	Niraparib + AAP	87 (25)		87 (23)	
Patients porteurs de mutations de <i>BRCA</i> , atteinte viscérale (n = 48) (21,3 %)	Placebo + AAP	22 (13)	1,020 (0,504 à 2,061)	22 (9)	2,334 (1,059 à 5,143)
	Niraparib + AAP	26 (20)		26 (20)	

Légende : évén. = événements

On n'a observé aucun bénéfice du traitement par le niraparib et l'AAP chez les patients de la cohorte 2 qui ne présentaient pas d'altérations des gènes de RRH. L'analyse de futilité préétablie de la cohorte 2 a été effectuée le 13 août 2020 à partir des données sur 233 sujets et 113 cas observés d'événements de progression composite de la maladie. La futilité de cette cohorte a été établie en raison du HR de 1,87 pour le critère de la progression composite.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

Aucune étude non clinique n'a été réalisée avec AKEEGA™. Les données de toxicologie non cliniques sont basées sur les résultats d'études portant sur le niraparib et l'acétate d'abiratéronne individuellement. Autre que les changements observés dans les organes reproducteurs lors de toutes les études de toxicologie menées chez les animaux, les données non cliniques ne révèlent aucun danger particulier lié à l'utilisation d'AKEEGA™ chez les humains d'après les études classiques relatives à la pharmacologie de l'innocuité, la toxicité à doses répétées, la génotoxicité et le potentiel cancérigène.

*In vitro*, le niraparib s'est lié au transporteur de la dopamine, au transporteur de la noradrénaline et au transporteur de la sérotonine. Il a inhibé le recaptage de la noradrénaline et de la dopamine dans les cellules, avec une  $CI_{50}$  qui était inférieure à la  $C_{min}$  à l'état d'équilibre chez les patients qui reçoivent 300 mg de niraparib une fois par jour. Chez la souris,

des doses uniques de niraparib ont augmenté les taux intracellulaires de dopamine et de métabolites dans le cortex. Le niraparib peut causer des effets liés à l'inhibition de ces transporteurs (p. ex. sur l'appareil cardiovasculaire ou le système nerveux central).

Dans les études de pharmacologie portant sur l'innocuité, l'administration intraveineuse de niraparib sur une période de 30 minutes à raison de 1, 3 ou 10 mg/kg à des chiens qui avaient subi une vagotomie a respectivement élevé les plages de pression artérielle de 13 à 20, 18 à 27 et 19 à 25 % ainsi que les plages de fréquence cardiaque de 2 à 11, 4 à 17 et 12 à 21 % par rapport aux valeurs initiales. À ces doses, les concentrations plasmatiques de niraparib non lié étaient d'environ 0,7, 2 et 8 fois plus élevées chez ces chiens que la  $C_{max}$  du niraparib non lié à l'état d'équilibre chez les patients qui reçoivent 300 mg de niraparib une fois par jour. Une activité locomotrice réduite a été observée dans l'une des deux études à dose unique menées chez la souris. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue. Dans les études de toxicité portant sur la prise orale de doses répétées, le niraparib a été administré tous les jours à des rats et à des chiens durant une période allant jusqu'à trois mois. Le principal organe cible pour la toxicité chez le rat et le chien était la moelle osseuse, avec des changements associés des paramètres hématologiques périphériques. De plus, on a observé une diminution de la spermatogenèse chez les deux espèces. Ces effets se sont produits à des taux d'exposition inférieurs à ceux observés en clinique et étaient réversibles dans les quatre semaines suivant la fin de l'administration du produit.

Dans les études sur la toxicité de l'acétate d'abiratérone administré à doses répétées, menées chez des rats et des singes, les taux de testostérone en circulation étaient significativement réduits à des concentrations correspondant à environ la moitié de l'exposition clinique chez l'humain. Par conséquent, on a observé des changements morphologiques et/ou histopathologiques dans les organes reproducteurs, comme une aspermie/hypospermie, une atrophie/diminution du poids des voies génitales et des testicules chez les mâles, une hypertrophie des glandes surrénales, une hyperplasie des cellules de Leydig, une hyperplasie de l'hypophyse et une hyperplasie des glandes mammaires. Les changements dans les organes reproducteurs et les organes sensibles aux androgènes sont conformes à la pharmacologie de l'abiratérone. Tous les changements liés au traitement se sont avérés partiellement ou entièrement réversibles après une période de rétablissement de quatre semaines.

Après un traitement de longue durée, soit à partir de 13 semaines, on a observé une hyperplasie des voies biliaires et des cellules ovales, associée à une augmentation des taux sériques de phosphatase alcaline et/ou de bilirubine totale chez le rat et le singe. Après une période de rétablissement de quatre semaines, les paramètres sériques se sont corrigés, tandis que l'hyperplasie des voies biliaires et des cellules ovales persistait.

On a observé une augmentation proportionnelle à la dose de la fréquence des cataractes au bout d'un traitement de 26 semaines chez le rat. Cet effet s'est révélé irréversible au bout d'une période de rétablissement de quatre semaines.

### **Cancérogénicité**

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec le niraparib. L'acétate d'abiratérone ne s'est pas révélé cancérogène lors d'une étude de six mois menée chez la souris transgénique (Tg.rasH2). Dans une étude de cancérogénicité de 24 mois menée chez le rat, l'acétate d'abiratérone a augmenté l'incidence des néoplasmes des cellules interstitielles dans les testicules. Cette observation est considérée comme étant liée à l'action pharmacologique de l'abiratérone et spécifique au rat. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue. L'acétate d'abiratérone n'était pas cancérogène chez les rates.



## Génotoxicité

Le niraparib ne s'est pas révélé mutagène dans le cadre d'un test de mutation bactérienne inverse (Ames), mais clastogène dans le cadre d'un test *in vitro* d'aberration chromosomique chez les mammifères et d'un test *in vivo* du micronoyau dans la moelle osseuse du rat. Cette clastogénicité concorde avec l'instabilité génomique résultant de la pharmacologie primaire du niraparib et indique un potentiel de génotoxicité chez l'humain. L'acétate d'abiratéronne et l'abiratéronne étaient dépourvus de potentiel génotoxique dans le panel standard de tests de génotoxicité comprenant un test de mutation bactérienne inverse *in vitro* (test d'Ames), un test d'aberration chromosomique *in vitro* chez les mammifères (utilisant des lymphocytes humains) et un test *in vivo* du micronoyau chez le rat.

## Toxicologie pour la reproduction et le développement

Aucune étude de toxicité pour la reproduction et le développement n'a été menée avec le niraparib. Bien qu'aucune étude directe sur la fertilité n'ait été menée chez des animaux avec le niraparib, des études de toxicité relatives à l'administration de doses répétées à des rats et des chiens ont montré une réduction de la spermatogenèse, des petits testicules et un épuisement des cellules germinales dans les testicules et les épидидymes; ces changements ont été largement réversibles dans les quatre semaines suivant l'arrêt du traitement.

Dans les études sur la fertilité chez le rat, l'acétate d'abiratéronne a réduit le poids de l'appareil reproducteur ainsi que la numération et la motilité des spermatozoïdes, altéré la morphologie des spermatozoïdes et abaissé la fertilité chez des rats mâles qui recevaient une dose égale ou supérieure à 30 mg/kg par jour durant 4 semaines. L'accouplement de femelles non exposées avec des mâles qui recevaient de l'acétate d'abiratéronne à raison de 30 mg/kg par jour a réduit le nombre de corps jaunes, d'implantations et d'embryons vivants, en plus d'élever l'incidence des pertes préimplantatoires. Chez les rates qui recevaient au moins 30 mg/kg d'acétate d'abiratéronne par jour durant 2 semaines jusqu'au 7<sup>e</sup> jour de leur gestation, l'incidence des cycles œstraux irréguliers ou prolongés ainsi que des pertes préimplantatoires a augmenté. Ces effets observés chez les rats mâles et femelles se sont révélés entièrement réversibles de 4 à 16 semaines après l'arrêt de l'administration d'acétate d'abiratéronne. Chez le rat, la dose de 30 mg/kg par jour correspond à environ 0,3 fois la dose quotidienne recommandée d'acétate d'abiratéronne chez l'humain, c'est-à-dire 1 000 mg, selon la surface corporelle.

Dans une étude de toxicité pour le développement menée chez le rat, l'acétate d'abiratéronne n'a pas affiché de potentiel tératogène mais s'est cependant révélé toxique pour le développement à des doses égales ou supérieures à 10 mg/kg par jour administrées tout au long de l'organogenèse (du 6<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> jour de gestation). Les effets observés incluaient la léthalité embryofœtale (augmentation des pertes et résorptions post-implantatoires et diminution du nombre de fœtus vivants), le retard du développement fœtal (effets squelettiques), les anomalies urogénitales (dilatation bilatérale de l'uretère), la diminution de la distance anogénitale chez le fœtus et la baisse du poids fœtal. Les doses testées chez le rat ont causé des effets toxiques chez les mères à une exposition systémique inférieure à celle observée chez l'humain.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

Pr **AKEEGA™**

#### comprimés de niraparib et d'acétate d'abiratéronne

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **AKEEGA™** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **AKEEGA™** sont disponibles.

#### Mises en garde et précautions importantes

- **AKEEGA™** peut causer de l'**hypertension** (tension artérielle élevée), une **hypokaliémie** (faible taux de potassium dans le sang) et un **œdème périphérique** (jambes ou mains enflées à cause de la rétention d'eau). Ces symptômes devront être traités avant de commencer le traitement par **AKEEGA™**. Votre professionnel de la santé vous demandera d'effectuer des examens une fois par mois pour déceler ces éventuelles complications.
- Informez votre professionnel de la santé si vous avez des antécédents d'insuffisance cardiaque, de crise cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques. Cela contribuera à éviter les effets secondaires et à assurer une utilisation appropriée d'**AKEEGA™**.
- Si vous avez des problèmes de foie modérés à graves, vous ne devez pas prendre **AKEEGA™**.
- Le syndrome myélodysplasique (SMD) et la leucémie myéloïde aiguë (LMA) sont des problèmes qui touchent la moelle osseuse et qui peuvent entraîner un faible taux de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes. Ces troubles sont graves et peuvent causer la mort.

#### Pourquoi utilise-t-on **AKEEGA™** ?

Pour l'indication ci-dessous, **AKEEGA™** a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie que Santé Canada l'a examiné et qu'il peut être acheté et vendu au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament agit bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

- **AKEEGA™** est utilisé avec un autre médicament appelé prednisone ou prednisolone. Il est utilisé pour traiter les patients adultes atteints d'un cancer de la prostate qui s'est propagé à d'autres parties du corps et qui ne répond plus à un traitement médical ou chirurgical visant à réduire le taux de testostérone (appelé cancer de la prostate métastatique résistant à la castration). Ces adultes doivent également :
  - ne pas pouvoir recevoir de chimiothérapie d'après les recommandations de leur professionnel de la santé;
  - présenter peu ou pas de symptômes; et
  - être porteurs d'altérations des gènes *BRCA*.

## Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation qui permet de vendre un médicament au Canada.

Santé Canada délivre un AC-C uniquement à un produit qui permet de traiter, de prévenir ou d'aider à dépister une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ce produit doit s'avérer prometteur sur le plan de l'efficacité, être de haute qualité et raisonnablement sûr. De même, il doit répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûr que les traitements existants.

Le fabricant doit s'engager par écrit à indiquer clairement dans la monographie que le produit a obtenu un AC-C, à effectuer d'autres études pour vérifier que le produit agit bien comme prévu, à assurer une surveillance de l'efficacité du produit après la vente et à rapporter ses observations à Santé Canada.

## Comment AKEEGA™ agit-il?

AKEEGA™ est un médicament à double action qui contient deux substances actives : le niraparib et l'acétate d'abiratéron.

Le niraparib est un type de médicament anticancéreux appelé inhibiteur de PARP. Les inhibiteurs de PARP bloquent une enzyme appelée poly [adénosine diphosphate-ribose] polymérase (PARP). L'enzyme PARP aide les cellules à réparer l'ADN endommagé. Bloquer cette enzyme signifie donc que l'ADN des cellules cancéreuses ne peut pas être réparé. Cela entraîne la mort des cellules tumorales et contribue à maîtriser le cancer.

L'acétate d'abiratéron empêche votre corps de fabriquer de la testostérone. Cela peut ralentir la croissance du cancer de la prostate puisque la testostérone favorise la prolifération des cellules cancéreuses.

## Quels sont les ingrédients d'AKEEGA™?

Ingrédients médicinaux : niraparib (sous forme de tosylate de niraparib), acétate d'abiratéron

Ingrédients non médicinaux :

Silice colloïdale anhydre, crospovidone, monocaprylocaprate de glycérol, hypromellose, oxyde de fer (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), lactose monohydraté, stéarate de magnésium, alcool polyvinylique, cellulose microcristalline silicifiée, laurylsulfate de sodium, talc, dioxyde de titane (E171).

## AKEEGA™ se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Comprimés, aux teneurs suivantes :

- **100 mg de niraparib** (sous forme de tosylate de niraparib) et **500 mg d'acétate d'abiratéron** : comprimé ovale orange, portant l'inscription « N 100 A » gravée sur un seul côté.
- **50 mg de niraparib** (sous forme de tosylate de niraparib) et **500 mg d'acétate d'abiratéron** : comprimé ovale orange jaunâtre à brun jaunâtre, portant l'inscription « N 50 A » gravée sur un seul côté.

Ces deux teneurs sont offertes en flacons contenant chacun 60 comprimés.

### **N'utilisez pas AKEEGA™ dans les cas suivants :**

- si vous êtes allergique au niraparib, à l'acétate d'abiratéron ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament (voir **Quels sont les ingrédients d'AKEEGA™?**);
- si vous êtes une femme. Seuls les hommes peuvent utiliser AKEEGA™;
- si vous êtes atteint d'une maladie du foie modérée ou sévère. En cas de problèmes de foie légers, votre professionnel de la santé décidera si AKEEGA™ peut être utilisé.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser AKEEGA™, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que de vos problèmes de santé, notamment :**

- si vos examens sanguins montrent un taux faible de cellules sanguines. AKEEGA™ diminue vos taux des cellules sanguines, tel que votre taux de globules rouges (anémie), votre taux de globules blancs (neutropénie) ou votre taux de plaquettes (thrombocytopénie);
- si vous avez ou avez déjà eu une tension artérielle élevée ou d'autres problèmes touchant le cœur ou les vaisseaux sanguins, comme une insuffisance cardiaque, une fréquence cardiaque rapide ou un rythme cardiaque irrégulier ou encore un essoufflement;
- si vous avez un faible taux de potassium dans le sang; cela peut augmenter le risque de troubles du rythme cardiaque;
- si vous avez pris du poids rapidement, ou si vos pieds, vos chevilles ou vos jambes sont enflés;
- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous avez un taux faible de sucre dans le sang;
- si vous avez une intolérance au lactose, puisqu'AKEEGA™ en contient;
- si vous êtes âgé de 75 ans ou plus.

### **Autres mises en garde**

**AKEEGA™ doit être pris à jeun**, car les aliments peuvent augmenter le taux sanguin d'AKEEGA™, ce qui peut être nocif. NE consommez PAS d'aliments solides ou liquides deux heures avant de prendre AKEEGA™, et pendant au moins une heure après la prise d'AKEEGA™.

### **Tension artérielle élevée (hypertension)**

- AKEEGA™ peut élever la tension artérielle.
- Pour réduire le risque de présenter une tension artérielle élevée, des problèmes cardiaques ou un faible taux de potassium dans le sang, votre professionnel de la santé vous prescrira de la prednisone ou de la prednisolone. Vous devrez prendre un de ces médicaments chaque jour tout au long de votre traitement par AKEEGA™.
- Votre professionnel de la santé vous demandera peut-être aussi de mesurer votre tension artérielle à la maison. Il vous expliquera dans quels cas l'appeler si votre tension artérielle augmente.

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

Le SEPR est un effet secondaire neurologique rare. Des cas de SEPR ont été signalés chez des patients traités par le niraparib, l'un des ingrédients médicinaux d'AKEEGA™. Contactez

**immédiatement** votre professionnel de la santé si vous présentez les symptômes suivants : maux de tête, changement de la vision, confusion ou crise convulsive.

### **Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie)**

- Si vous êtes atteint de diabète, AKEEGA™ peut avoir un effet sur votre taux de sucre. Votre glycémie peut chuter si vous prenez AKEEGA™ et de la prednisone/prednisolone avec certains médicaments contre le diabète, comme la pioglitazone ou le répaglinide.
- Si vous prenez un médicament contre le diabète et que vous remarquez une chute de votre glycémie lorsque vous la mesurez, dites-le à votre professionnel de la santé.

### **Hommes**

- Durant votre traitement par AKEEGA™, utilisez un condom en plus d'une autre méthode contraceptive efficace chaque fois que vous avez un rapport sexuel avec une femme enceinte, qui pourrait l'être ou qui pourrait le devenir. Continuez d'utiliser le condom en plus d'une méthode contraceptive efficace pendant les 3 mois qui suivront l'administration de votre dernière dose d'AKEEGA™.
- Si votre partenaire sexuelle devient enceinte ou pense l'être devenue pendant votre traitement par AKEEGA™, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé.
- Le traitement par AKEEGA™ pourrait diminuer votre capacité de concevoir un enfant. Parlez à votre professionnel de la santé si vous avez des inquiétudes à ce sujet.

### **Femmes**

- AKEEGA™ ne doit pas être utilisé par des femmes.
- AKEEGA™ peut être nocif pour un enfant à naître.
- Les femmes enceintes ou qui pourraient l'être ne doivent pas manipuler AKEEGA™ sans porter des gants de protection.

### **Sensibilité au soleil (photosensibilité)**

- Des cas de photosensibilité ont été signalés chez des patients traités par le niraparib, l'un des composants d'AKEEGA™.
- Vous devez éviter de vous exposer au soleil durant votre traitement par AKEEGA™. Si vous devez vous exposer au soleil, appliquez un écran solaire avec un facteur de protection élevé (FPS d'au moins 15) et portez des vêtements protecteurs.

### **Examens et bilans**

Vous devrez rendre régulièrement visite à votre professionnel de la santé avant, pendant et après votre traitement par AKEEGA™. Lors de ces visites, votre professionnel de la santé :

- vous prescrira des analyses de sang pour mesurer le taux de vos cellules sanguines, votre taux d'enzymes hépatiques (du foie) et votre taux de potassium sanguin;
- vérifiera votre tension artérielle;
- surveillera l'apparition d'effets secondaires liés à AKEEGA™ ou encore à la prednisone ou à la prednisolone.

## Conduite de véhicules et utilisation de machines

AKEEGA™ peut causer de la faiblesse, de la fatigue et des étourdissements. Avant de conduire ou d'effectuer des tâches qui nécessitent une attention particulière, attendez de voir comment vous réagissez à AKEEGA™.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

### Le traitement et les produits suivants pourraient interagir avec AKEEGA™ :

- médicaments généralement utilisés pour traiter l'épilepsie (crises convulsives), comme la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital;
- médicaments pour traiter les infections bactériennes, comme la rifampicine et la rifabutine;
- traitement à base de plante, pour la dépression, appelé millepertuis commun;
- médicaments pour traiter le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde, comme la ciclosporine, le tacrolimus et le méthotrexate;
- médicaments contre la douleur, comme l'alfentanil, l'ergotamine, la codéine, l'oxycodone et le tramadol;
- médicaments contre la schizophrénie (trouble mental), comme le pimozide, la quétiapine, l'halopéridol et la rispéridone, ou contre la dépression, comme la désipramine et la venlafaxine;
- médicaments pour traiter le paludisme, comme l'halofantrine et la clozapine;
- médicaments utilisés pour traiter l'asthme, comme la théophylline;
- médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson (maladie évolutive se manifestant par des troubles du mouvement), comme le ropinirole;
- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension, comme le métoprolol et le propranolol, ou un rythme cardiaque anormal, comme la propafénone et la flécaïnide, ou pour traiter un taux élevé de cholestérol, comme la rosuvastatine, la simvastatine, l'atorvastatine et le méthotrexate;
- médicaments utilisés pour traiter le diabète, comme la pioglitazone, le répaglinide et la metformine;
- médicaments utilisés dans le traitement du cancer, comme l'irinotécan, et radiothérapie.

Vous ne devez pas commencer ni cesser de prendre un médicament avant d'en parler d'abord au professionnel de la santé qui vous a prescrit AKEEGA™.

### Comment utiliser AKEEGA™ ?

- Prenez AKEEGA™ exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Prenez la dose prescrite d'AKEEGA™ une fois par jour.
- **Prenez les comprimés AKEEGA™ à jeun.** NE mangez PAS pendant au moins 2 heures avant de prendre AKEEGA™ et pendant au moins 1 heure après l'avoir pris. Prendre AKEEGA™ avec des aliments entraîne l'absorption d'une plus grande quantité de ce médicament par le corps que nécessaire, ce qui peut entraîner des effets secondaires.
- Avalez les comprimés AKEEGA™ entiers avec de l'eau. NE PAS briser, écraser ou mâcher les comprimés.

- NE cessez PAS de prendre la dose d'AKEEGA™ qui vous a été prescrite sans avoir d'abord parlé à votre professionnel de la santé.
- AKEEGA™ est pris avec un médicament appelé prednisone ou prednisolone. Prenez la prednisone ou la prednisolone exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Il vous dira comment prendre ce médicament et à quelle dose.
- Vous devez également commencer ou poursuivre un traitement par un analogue de la gonadolibérine (GnRH) tout au long de votre traitement par AKEEGA™, à moins d'avoir fait l'objet d'une castration chirurgicale. Il s'agit d'une chirurgie visant à retirer vos testicules afin de réduire la quantité de testostérone dans votre corps.

### **Dose habituelle**

**Dose recommandée pour les adultes :** 200 mg de niraparib et 1 000 mg d'acétate d'abiratéronne. Pour obtenir cette dose, prenez 2 comprimés à 100 mg/500 mg.

Votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose d'AKEEGA™, interrompre temporairement le traitement ou encore y mettre fin si vous présentez certains effets secondaires.

### **Surdose**

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité d'AKEEGA™, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée**

Si vous n'avez pas pris une dose d'AKEEGA™ ou encore de prednisone ou de prednisolone, prenez votre dose normale dès que possible le même jour. Revenez à votre dose et à votre horaire quotidiens habituels le lendemain. Vous NE devez PAS prendre de comprimés supplémentaires pour compenser la dose non prise.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AKEEGA™?**

Lorsque vous prenez AKEEGA™, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Diminution de l'appétit
- Difficulté à dormir
- Sensation d'étourdissements
- Constipation
- Essoufflement
- Nausées et vomissements
- Douleur articulaire
- Sensation de faiblesse et de grande fatigue
- Augmentation de la sensibilité au soleil

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>TRÈS FRÉQUENT</b>			
<b>Anémie</b> (faible taux de globules rouges dans le sang) : essoufflement, fatigue intense, pâleur de la peau, perte d'énergie ou faiblesse extrême, battements cardiaques rapides.		✓	
<b>Hypertension</b> (tension artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissement, douleur ou sensation d'oppression dans la poitrine, chevilles et jambes enflées, coloration bleuâtre des lèvres et de la peau, pouls rapide ou palpitations cardiaques.	✓		
<b>Thrombocytopénie</b> (faible taux de plaquettes dans le sang) : ecchymoses ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude lorsque vous vous blessez – ces signes peuvent indiquer un faible taux de plaquettes dans le sang.		✓	
<b>Neutropénie ou leucopénie</b> (faible taux de globules blancs) : fièvre ou infection, frissons, douleurs et symptômes pseudo-grippaux. Certaines infections peuvent être graves et entraîner la mort.		✓	
<b>Hypokaliémie</b> (faible taux de potassium dans le sang) : faiblesse musculaire, contractions musculaires ou battements cardiaques forts, crampes, constipation, fatigue, picotements ou engourdissement.			✓
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Palpitations</b> (battements cardiaques rapides et irréguliers)		✓	
<b>Infection urinaire</b> (infection touchant l'appareil urinaire comprenant les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : sensation de brûlure ou douleur pendant la miction (fait d'uriner), miction fréquente, sang dans l'urine, douleur dans le bassin, forte odeur de l'urine, urine trouble.		✓	
<b>Thromboembolie</b> (caillot de sang dans une veine ou une artère) : jambe ou bras douloureux, sensible ou enflé, peau rouge ou chaude, sensation de		✓	



<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme ou effet</b>	<b>Consultez un professionnel de la santé.</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.</b>
	<b>Dans les cas sévères seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
froideur, de picotements ou d'engourdissement, pâleur de la peau, douleur ou spasmes musculaires, faiblesse.			
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Arythmies, y compris allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes</b> (troubles liés à des battements cardiaques irréguliers) : associés à une sensation d'être sur le point de s'évanouir, à une sensation de tête légère, à une douleur dans la poitrine, à des battements cardiaques rapides ou lents, à un essoufflement, à de la transpiration ou à des palpitations dans la poitrine.		✓	
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Hypoglycémie</b> (faible taux de sucre dans le sang) : soif, mictions fréquentes, faim, nausées et étourdissements, battements cardiaques rapides, picotements, tremblements, nervosité, transpiration, peu d'énergie (faible taux de sucre dans le sang).		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

## Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- en visitant la page Web de déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;

ou

- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

## Conservation

- Conservez les comprimés AKEEGA™ à température ambiante entre 15 et 30 °C dans leur contenant d'origine.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.
- N'utilisez pas les comprimés AKEEGA™ après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Ne jetez aucun médicament dans les eaux usées ou les déchets ménagers. Demandez à votre pharmacien de vous expliquer comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus.

## Pour en savoir plus sur AKEEGA™:

- Parlez-en à 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 est disponible sur le site Web de Santé Canada ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html)), le site Web du fabricant ([www.janssen.com/canada](http://www.janssen.com/canada)), ou peut être obtenu en téléphonant au fabricant, Janssen Inc., en composant le 1-800-567-3331 ou le 1-800-387-8781.

Le présent feuillet a été rédigé par

Janssen Inc., Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : 7 juin 2023

Marques de commerce utilisées sous licence.

Toutes les autres marques de commerce de tierces parties appartiennent à leurs propriétaires respectifs.