



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

Liberté
Égalité
Fraternité



PRÉVENIR ET GÉRER LES EFFETS INDÉSIRABLES

JUILLET 2022

FICHE MÉDICAMENTS

NIRAPARIB [ZEJULA®]

Inhibiteur de PARP



Traitement du cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif

- Les gélules doivent être avalées entières avec un verre d'eau, pendant ou en dehors des repas. Les gélules ne doivent ni être croquées ni mastiquées.
- Les gélules doivent être prises à peu près à la même heure chaque jour.

En cas d'oubli ou de vomissements, prendre la dose normale suivante à l'heure habituelle. Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose omise.

Une mauvaise observance peut nuire à l'efficacité du traitement.

- Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie ou médecins compétents en cancérologie
- Dispensation en pharmacie de ville

- Tous les effets indésirables ne sont pas décrits dans cette fiche. Une information plus complète est disponible dans les « Résumé Caractéristique Produit » (RCP), disponibles sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Plus d'informations sur les cancers, à destination des professionnels de santé et des patients sur : <http://e-cancer.fr/> rubriques « Professionnels de santé » et « Patients et proches ».
- Déclarer les effets indésirables (professionnels de santé ou patients) auprès de l'ANSM sur : <http://www.ansm.sante.fr>.
- Thésaurus des interactions médicamenteuses disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>

Face à un événement indésirable survenant sous niraparib, les autres étiologies qu'un effet de celui-ci ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont à considérer. En cas d'événement indésirable grave qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux, le traitement peut être

suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le médecin prescripteur dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin prescripteur.

Anémie principalement en début de traitement

- Informer les patients des symptômes évocateurs d'une anémie : fatigue, essoufflement à l'effort, palpitations, pâleur, étourdissements, vertiges.
- Identifier et traiter toute autre cause possible (carentielle, hormonale, hémolytique, dysplasique, etc.).
- Si taux Hb < 10 g/dL : réductions de dose ou interruption du niraparib et traitement de l'anémie à envisager par l'équipe hospitalière. Objectif : atteindre un taux d'Hb entre 10 et 12 g/dL.
- NFS à surveiller de façon hebdomadaire jusqu'au rétablissement.

Neutropénie principalement en début de traitement

- Vérifier le statut vaccinal des patients en se référant aux recommandations vaccinales en vigueur adaptées aux patients atteints de cancers¹.
- Pas de prophylaxie anti-infectieuse systématique recommandée.
- Si neutropénie de grade 3 ou 4 (PNN < 1000/mm³) : interruption du niraparib à envisager par l'équipe hospitalière.

Neutropénie fébrile exceptionnelle en pratique clinique - fièvre ET taux de PNN < 500/mm³ ou < 1 000/mm³ et attendu < 500/mm³ dans les 48 h = SITUATION D'URGENCE THÉRAPEUTIQUE

- Informer les patients des symptômes évocateurs : fièvre, hypothermie, frissons, sueurs, grave détérioration de l'état général ou symptômes locaux évocateurs d'une infection.
- Inviter les patients à prendre leur température si sensation de sueurs ou frissons et les informer que certains médicaments peuvent masquer la fièvre (ex. : anti-inflammatoires, paracétamol, corticoïdes). Si température > 38,3 °C ou < 36 °C, ou = 38 °C 2 fois à 1 h d'intervalle : contacter d'urgence l'équipe hospitalière pour prévoir une NFS, l'arrêt momentané du traitement par niraparib et l'initiation d'un éventuel traitement antibiotique probabiliste large spectre.

Thrombopénie principalement en début de traitement – bulles hémorragiques = SITUATION D'URGENCE THÉRAPEUTIQUE

- Informer les patients des symptômes évocateurs : bulles hémorragiques intrabuccales, purpura, gingivorragie, rectorragie, hématomes, épistaxis, hématurie, etc.
- Si numération plaquettaire < 100 000/mm³ : interruption du niraparib à envisager par l'équipe hospitalière. Minimiser les pratiques qui pourraient induire des saignements.
- Si syndrome hémorragique cutané et *a fortiori* muqueux : information sans délai de l'équipe hospitalière.

Macrocytose

- Le traitement par niraparib peut être associé à des macrocytoses importantes, sans carence en vitamine associée, ne nécessitant pas de dosage des vitamines B9/12 ni TSH.

Syndrome myélodysplasique (SMD), Leucémie aiguë myéloïde (LAM), Pancytopénie

- En cas de myélotoxicité persistante après 4 semaines d'interruption du traitement par niraparib : suspecter un SMD ou une LAM et orienter le patient vers un hématologue.

Troubles du rythme cardiaque (tachycardie)

- Mesurer la fréquence cardiaque à chaque consultation en particulier si antécédent de maladie cardiovasculaire. Inviter le patient à consulter en cas de palpitations, malaise.
- Si tachycardie : réaliser un ECG. Si ECG normal : adresser le patient à un cardiologue pour réaliser un holter ECG sur 24 h.

Hypertension artérielle incluant crise hypertensive et syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

- Mesurer la pression artérielle à chaque consultation.
- Former les patients à l'auto-mesure tensionnelle (règle des 3) et les inviter à consulter en cas de symptômes d'hypertension artérielle (si la moyenne des mesures > 140 mm Hg de PA systolique et/ou 90 mm Hg de PA diastolique).
- Initier un traitement à base d'antihypertenseur (IEC/ARA II ou sartans/béta bloquants ou inhibiteurs calciques non bradycardisants) si la moyenne des mesures > 140 mm Hg de PA systolique et/ou 90 mm Hg de PA diastolique. Ces seuils sont abaissés à 130/80 mm Hg pour les patients porteurs d'une cardiopathie ou ceux dont le score de risque cardiovasculaire est ≥ 10 %.
- En cas d'HTA symptomatique résistante à un traitement antihypertenseur maximal, de crise hypertensive ou de valeurs de PA > 180/110 mm Hg : interruption du traitement à envisager par l'équipe hospitalière.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible rare et réversible

- En cas de symptômes évoquant un SEPR (convulsions, maux de tête, détérioration de l'état mental, troubles visuels, cécité corticale) : confirmer le diagnostic par imagerie cérébrale (de préférence IRM) et informer l'équipe hospitalière.

1. Pour plus d'informations, se référer aux recommandations vaccinales en vigueur notamment celles chez les personnes immunodéprimées ou aspléniques sur le site du Haut Conseil de la Santé Publique : <https://www.hcsp.fr>.

Face à un événement indésirable survenant sous niraparib, les autres étiologies qu'un effet de celui-ci ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont à considérer. En cas d'événement indésirable grave qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux, le traitement peut être

suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le médecin prescripteur dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin prescripteur.

Nausées – Vomissements principalement en début de traitement

- Proposer systématiquement un traitement prophylactique en tenant compte des facteurs de risque individuels (métopimazine ou métoclopramide).
- Informers les patients des mesures hygiénodététiques : privilégier les aliments froids/tièdes, éviter les repas lourds, faire plusieurs petits repas, boire avant ou après les repas, privilégier les boissons gazeuses fraîches, éviter le tabac, adapter si besoin l'heure de prise du médicament, maintenir une position assise pendant 30 min après le repas.
- Évaluer régulièrement la survenue de nausées/vomissements et suivre le poids et l'état d'hydratation.
- Traitement : métopimazine, métoclopramide. Sétron à discuter en 2^{de} ligne (pas de données spécifiques dans cette situation).
- Contactez l'équipe hospitalière en cas de vomissements non contrôlés et persistants-dégradation de l'état général - complications.

Diarrhée

- Déterminer le grade de la diarrhée. Exclure une cause infectieuse.
- Suivre le poids et l'état d'hydratation du patient. Le bilan électrolytique (notamment la kaliémie) et un suivi de la créatinine peuvent être nécessaires.
- Diarrhée non compliquée** (grade 1-2 sans complication) : mesures hygiénodététiques (réhydratation, régime sans résidu) +/- traitement médicamenteux (diosmectite, racécadotril, lopéramide) +/- solutés de réhydratation oraux (non remboursés).
- L'utilisation de microorganismes anti-diarrhéiques (*type saccharomyces boulardii*) est contre-indiquée chez les patients porteurs d'un cathéter veineux central ou immunodéficients.
- Diarrhée compliquée** (grade ≥ 3 ou compliquée par crampes abdominales moyennes à sévères, nausées/vomissements, altération du performance status, fièvre, sepsis, neutropénie, saignements ou déshydratation) : adresser le patient à l'équipe hospitalière.

Stomatite

- En prévention, recommander les soins buccodentaires standards : bilan dentaire et examens réguliers, brossage régulier des dents avec brosse souple et dentifrice au fluor sans menthol, nettoyage régulier des appareils dentaires amovibles. Éviter : sodium lauryl sulfate, bains de bouche avec alcool, antifongiques ou antiseptiques (en l'absence d'infection documentée), alcool et tabac.
- Adapter le traitement au grade de la stomatite :
 - proposer une adaptation de l'alimentation en fonction de la gêne fonctionnelle ;
 - si asymptomatique ou symptômes légers (grade 1 ou 2) : bain de bouche au bicarbonate de sodium ;
 - si douleur (grade 2) : corticoïdes locaux en l'absence de surinfection en bain de bouche (ex. : prednisolone ou dexaméthasone) ou gel/ crème (ex. : clobétasol 0,05 %), antalgiques ;
 - si douleur sévère (grade 3) : adresser le patient à l'équipe hospitalière pour interruption du traitement.
- Si suspicion de surinfection : prélèvements à visée microbiologique et si besoin traitements antifongiques, antiviraux ou antibiothérapies selon le cas.

Diminution de l'appétit et dysgueusie

- Informers les patients de l'impact clinique d'une éventuelle dysgueusie notamment sur leur alimentation.
- Instaurer une surveillance des signes de dénutrition.
- Si dysgueusie associée à perte de poids : recherche de dénutrition sous-jacente ; rééducation alimentaire.
- Facteurs aggravants à rechercher/corriger : mycose buccale, hyposalie liée à irradiation antérieure, autres médicaments inducteurs de dysgueusie.

Phototoxicité

- Éduquer les patients à une photoprotection adaptée contre les UVB et les UVA.
- Si réaction de phototoxicité : éviter aux maximum les expositions aux UV + photoprotection ; proposer dermocorticoïdes si réactions cutanées inflammatoires.
- Si grade 3 (décollements) : interrompre le traitement (décision de l'équipe hospitalière) et orienter le patient vers un dermatologue.

Réactions cutanées rarement graves et ne nécessitant en général pas la consultation d'un dermatologue

- Traiter par émollients et dermocorticoïdes si besoin.
- Devant toute éruption cutanée notamment si elle est étendue (> 30 % de la surface corporelle), rechercher les signes de gravité généraux, dermatologiques et biologiques nécessitant l'arrêt immédiat du traitement et l'orientation du patient en urgence vers un spécialiste et/ou une hospitalisation. Informer l'oncologue référent.

Alopécie de faibles grades (< 3)

- Proposer un accompagnement et des soins de support par une socio-esthétique.
- Éliminer une autre cause associée (carence martiale, dysthyroïdie) ou la présence d'une alopécie persistante sous-jacente.

Toxicité hépatique élévation des enzymes hépatiques pouvant survenir en début de traitement et généralement transitoires (surtout avec rucaparib)

Si toxicité hépatique : adresser le patient à l'équipe hospitalière.

Face à un événement indésirable survenant sous niraparib, les autres étiologies qu'un effet de celui-ci ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont à considérer. En cas d'événement indésirable grave qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux, le traitement peut être

suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le médecin prescripteur dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin prescripteur.

Toxicités pulmonaires : Pneumopathie

- Informer les patients de signaler sans délai l'apparition aiguë et/ou l'aggravation inexpliquée de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux sèche, fièvre).
- Adresser sans délai le patient à l'équipe hospitalière.

Toxicités musculosquelettiques : Dorsalgie, Arthralgie, Myalgie

- Proposer un traitement symptomatique antalgique selon la sévérité de l'arthralgie.
- En cas de douleurs sévères, adresser le patient à l'équipe hospitalière pour éliminer la possibilité de métastases osseuses et adapter la posologie si besoin.

FATIGUE ET TROUBLES DU SOMMEIL

- Rechercher systématiquement la fatigue lors des consultations et le cas échéant évaluation de son intensité et recherche des facteurs contributifs pouvant être traités (comorbidités, douleur, dépression, anxiété, anémie, infection, hypothyroïdie, dénutrition, déficit en vitamines, déséquilibre électrolytique, perturbation du sommeil, etc.).
- Conseils à donner aux patients : pratiquer une activité physique adaptée régulière (peut être prescrite et prise en charge financièrement), organiser et adapter leurs activités, se divertir, éviter les écrans dans l'heure qui précède l'endormissement.
- Des troubles du sommeil peuvent être observés. En cas d'insomnie sévère persistante : modification ou interruption de traitement à envisager par l'équipe hospitalière.

AUGMENTATION DE LA CRÉATININE SÉRIQUE

- Fréquentes à l'initiation, les augmentations peuvent ne pas refléter une véritable baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) ou une insuffisance rénale.
- Si augmentation pendant le traitement : effectuer une évaluation plus approfondie afin d'exclure une insuffisance rénale.

DÉTECTER DES INTERACTIONS

Pour plus d'informations, se référer aux RCP des médicaments et au thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM.

Le niraparib est un substrat des carboxylestérases (CE) et des UDP-glucuronosyl-transférases (UGT) *in vivo*. Le métabolisme oxydatif du niraparib est minime *in vivo*.

Effets d'autres substances actives sur le niraparib

- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour le niraparib en cas d'administration concomitante avec des médicaments connus pour inhiber ou induire des enzymes CYP.
- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'utilisation concomitante avec des médicaments qui inhibent la P-gp ou la BCRP.

Effets du niraparib sur d'autres substances actives

- Bien qu'une inhibition du CYP3A4 dans le foie ne soit pas attendue, le potentiel d'**inhibition** de **CYP3A4** au niveau intestinal n'a pas été établi à des concentrations significatives de niraparib. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la co-administration du niraparib avec des substrats du CYP3A notamment ceux à marge thérapeutique étroite.
- *In vitro*, le niraparib **induit** faiblement le **CYP1A2** aux concentrations élevées et l'importance clinique de cet effet ne doit pas être totalement négligée. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la co-administration du niraparib avec des substrats du CYP1A2 notamment ceux à marge thérapeutique étroite.
- *In vitro*, le niraparib **inhibe** très faiblement la **P-gp** et la **BCRP**. Bien qu'improbable, une interaction cliniquement significative liée à une inhibition de ces transporteurs d'efflux ne peut être exclue.
- Le niraparib est un **inhibiteur** de **MATE 1 et 2**. Une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments substrats de ces transporteurs administrés en concomitance ne peut être exclue.
- *In vitro*, le niraparib **inhibe** faiblement le transporteur **OCT1**. La prudence est recommandée lorsque le niraparib est administré en concomitance avec des médicaments qui subissent un transport d'absorption par OCT1.



INFORMER VOTRE PATIENT

Les gélules de niraparib (ZEJULA®) contiennent du **lactose monohydraté**, leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Ce que le patient doit signaler sans délai à son médecin

- Symptômes évocateurs d'une neutropénie fébrile (température > 38,3 °C ou < 36 °C, ou égale à 38 °C deux fois à 1 h d'intervalle, frissons, sueurs, grave détérioration de l'état général ou signes d'appel infectieux).
- Apparition aiguë et/ou aggravation inexpliquée de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux sèche, fièvre).
- Tout autre événement grave ou particulièrement gênant.

Contraception, grossesse et fertilité

- Se référer au RCP du médicament.
- Le niraparib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.
- Chez les femmes en âge de procréer n'ayant pas subi d'hystérectomie/annexectomie, prescrire une contraception non hormonale et efficace (dispositif intra-utérin au cuivre + préservatif ou contraception définitive) :
 - avant de commencer le traitement ;
 - pendant toute la durée du traitement ;
 - pendant 1 mois après avoir reçu la dernière dose de niraparib.

Informations générales

- Le patient doit signaler la prise de médicaments à l'ensemble des professionnels de santé qui l'accompagnent.
- L'automédication n'est pas recommandée.



L'intégralité du référentiel est disponible sur le site de l'INCa

N° du médecin prescripteur :

ISBN : 978-2-37219-912-4 / ISBN NET : 978-2-37219-913-1

RÉF. FICNIRAPARIB22

Les médicaments de cette classe pharmacologique ne sont pas interchangeables.