

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

Pr **NINLARO^{MD}**

Capsules d'ixazomib

Capsules de 4 mg, 3 mg et 2,3 mg (sous forme de citrate d'ixazomib), par voie orale

Agent antinéoplasique

Takeda Canada Inc.
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario) M5H 4E3

Date de l'autorisation initiale :
2016-08-03

Date de révision :
2024-02-02

Numéro de contrôle de la présentation : 279731

NINLARO^{MD} et le logo NINLARO^{MD} sont des marques de commerce déposées de Millennium Pharmaceuticals, Inc.

TAKEDA^{MC} et le logo TAKEDA^{MD} sont des marques de commerce déposées de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau	2024-01
---	---------

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration	11
4.5 Dose oubliée	11
5 SURDOSAGE	12
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	14
7.1 Populations particulières.....	16
7.1.1 Femmes enceintes.....	16
7.1.2 Femmes qui allaitent	17
7.1.3 Enfants et adolescents.....	17
7.1.4 Personnes âgées	17
7.1.5 Insuffisance hépatique	17
7.1.6 Insuffisance rénale	17
8 EFFETS INDÉSIRABLES	18
8.1 Aperçu des effets indésirables	18
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	19
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.....	22
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	22
9.3 Interactions médicament-comportement.....	22
9.4 Interactions médicament-médicament.....	22
9.5 Interactions médicament-aliment.....	23

9.6	Interactions médicament-plante médicinale	24
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	24
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	24
10.1	Mode d'action	24
10.2	Pharmacodynamie.....	24
10.3	Pharmacocinétique.....	25
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	27
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	27
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	28
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	29
14.1	Études cliniques par indication.....	29
15	MICROBIOLOGIE	35
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	36
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S	38

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

NINLARO (ixazomib [sous forme de citrate d'ixazomib]) est indiqué :

- en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

1.1 Pédiatrie

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de NINLARO chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Dans les études portant sur NINLARO, aucune différence cliniquement significative n'a été observée sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité entre les patients de moins de 65 ans et les patients de 65 ans ou plus (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

L'ixazomib est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Le traitement par NINLARO doit être prescrit et surveillé par un professionnel de la santé qualifié ayant de l'expérience dans l'emploi de médicaments anticancéreux.

- Consulter les monographies de la lénalidomide et de la dexaméthasone, qui sont administrées en association avec NINLARO, pour obtenir des renseignements supplémentaires.
- Avant d'amorcer un nouveau cycle de traitement :
 - la numération absolue des neutrophiles doit être $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$;
 - la numération plaquettaire doit être $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- Éviter tout contact direct avec le contenu de la capsule, car NINLARO peut s'avérer nocif lorsqu'il est administré par inhalation, ingestion ou absorption cutanée. Éviter d'écraser, de mâcher ou d'ouvrir les capsules (voir [12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Pour la surveillance et l'évaluation des patients avant et pendant le traitement avec NINLARO, administré en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone, consulter la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et tests de laboratoire.

Personnes âgées : Aucun ajustement de la dose de NINLARO n'est requis chez les patients de plus de 65 ans (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement de la dose de NINLARO n'est requis chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère. Une dose de départ plus faible de 3 mg est recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou grave (voir [4.2 Populations particulières, Insuffisance hépatique](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Insuffisance rénale : Aucun ajustement de la dose de NINLARO n'est requis chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée. Une dose de départ plus faible de 3 mg est recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave ou d'une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une dialyse (voir [4.2 Populations particulières, Insuffisance rénale](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

NINLARO en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone

La dose de départ recommandée de NINLARO est de 4 mg (une capsule) administrés par voie orale une fois par semaine aux jours 1, 8 et 15 d'un cycle de traitement de 28 jours.

La dose de départ recommandée de lénalidomide est de 25 mg administrés quotidiennement du jour 1 au jour 21 d'un cycle de traitement de 28 jours.

La dose de départ recommandée de dexaméthasone est de 40 mg administrés aux jours 1, 8, 15 et 22 d'un cycle de traitement de 28 jours.

Tableau 1 Schéma posologique : NINLARO administré avec la lénalidomide et la dexaméthasone

✓ Prendre le médicament

Cycle de 28 jours (cycle de 4 semaines)								
	Semaine 1		Semaine 2		Semaine 3		Semaine 4	
	Jour 1	Jours 2 à 7	Jour 8	Jours 9 à 14	Jour 15	Jours 16 à 21	Jour 22	Jours 23 à 28
NINLARO	✓		✓		✓			
Lénalidomide	✓	✓ Dose quotidienne	✓	✓ Dose quotidienne	✓	✓ Dose quotidienne		
Dexaméthasone	✓		✓		✓		✓	

Pour obtenir des renseignements supplémentaires sur la lénalidomide et la dexaméthasone, consulter les monographies de produit respectives.

Avant d'amorcer un nouveau cycle de traitement :

- la numération absolue des neutrophiles doit être $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$
- la numération plaquettaire doit être $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$
- les toxicités non hématologiques doivent généralement être ramenées aux conditions initiales observées chez le patient ou à un grade ≤ 1 , à la discrétion du professionnel de la santé

Le traitement doit se poursuivre jusqu'à ce que la maladie progresse ou que la toxicité soit inacceptable.

Ajustements posologiques

Les étapes de réduction de la dose de NINLARO sont présentées au [Tableau 2](#), alors que les lignes directrices de modification posologique sont fournies au [Tableau 3](#).

Tableau 2 Étapes de réduction de la dose de NINLARO

Dose de départ recommandée*	Première réduction à	Deuxième réduction à	Arrêt
4 mg	3 mg	2,3 mg	

* Dose de départ recommandée de 3 mg chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou grave, d'une insuffisance rénale grave ou d'une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse.

Une autre approche de modification des doses de NINLARO et de lénalidomide est recommandée si des toxicités liées à une thrombopénie, une neutropénie et un rash surviennent simultanément, comme décrit au [Tableau 3](#). S'il est nécessaire de modifier la dose de lénalidomide, consulter la monographie de la lénalidomide pour obtenir les lignes directrices de modification posologique.

Tableau 3 Lignes directrices de modification posologique de NINLARO en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone

Toxicités hématologiques	Mesures recommandées
Thrombopénie (numération plaquettaire)	
Numération plaquettaire < 30 000/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par NINLARO et par la lénalidomide jusqu'à ce que la numération plaquettaire revienne à au moins 30 000/mm³. • Après le rétablissement, reprendre le traitement par la lénalidomide à la dose immédiatement inférieure selon la monographie de produit et reprendre le traitement par NINLARO à la dose la plus récente. • Si la numération plaquettaire redescend à moins de 30 000/mm³, interrompre le traitement par NINLARO et par la lénalidomide jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit ≥ 30 000/mm³. • Après le rétablissement, reprendre le traitement par NINLARO à la dose immédiatement inférieure et reprendre le traitement par la lénalidomide à la dose la plus récente*.

Neutropénie (numération absolue des neutrophiles)	
Numération absolue des neutrophiles < 500/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par NINLARO et par la lénalidomide jusqu'à ce que la numération absolue des neutrophiles revienne à au moins 500/mm³. Envisager d'ajouter un G-CSF, conformément aux lignes directrices de pratique clinique. • Après le rétablissement, reprendre le traitement par la lénalidomide à la dose immédiatement inférieure selon la monographie de produit et reprendre le traitement par NINLARO à la dose la plus récente. • Si la numération absolue des neutrophiles redescend à moins de 500/mm³, interrompre le traitement par NINLARO et par la lénalidomide jusqu'à ce que la numération absolue des neutrophiles soit à au moins 500/mm³. • Après le rétablissement, reprendre le traitement par NINLARO à la dose immédiatement inférieure et reprendre le traitement par la lénalidomide à la dose la plus récente*.
Toxicités non hématologiques	Mesures recommandées
Rash	
Rash de grade [†] 2 ou 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par la lénalidomide jusqu'à ce que le rash soit de grade ≤ 1. • Après le rétablissement, consulter la monographie de la lénalidomide pour obtenir les lignes directrices de modification posologique. • Si un rash de grade 2 ou 3 se manifeste de nouveau, interrompre le traitement par NINLARO et par la lénalidomide jusqu'à ce que le rash soit de grade ≤ 1. • Après le rétablissement, reprendre le traitement par NINLARO à la dose immédiatement inférieure et consulter la monographie de la lénalidomide pour obtenir les lignes directrices de modification posologique*.

Rash de grade 4	Arrêter le traitement par NINLARO
Neuropathie périphérique	
Neuropathie périphérique de grade 1 avec douleur ou neuropathie périphérique de grade 2	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par NINLARO jusqu'à ce que la neuropathie périphérique revienne à un grade ≤ 1 sans douleur ou aux valeurs initiales observées pour le patient. • Après le rétablissement, reprendre le traitement par NINLARO à la dose la plus récente.
Neuropathie périphérique de grade 2 avec douleur ou neuropathie périphérique de grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par NINLARO. Avant la reprise du traitement par NINLARO, les symptômes de toxicité devraient généralement être revenus aux conditions initiales observées chez le patient ou à un grade ≤ 1, à la discrétion du professionnel de la santé. • Après le rétablissement, reprendre le traitement par NINLARO à la dose immédiatement inférieure.
Neuropathie périphérique de grade 4	Arrêter le traitement par NINLARO.
Autres toxicités non hématologiques	
Autres toxicités non hématologiques de grade 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par NINLARO. Avant la reprise du traitement par NINLARO, les symptômes de toxicité devraient généralement être revenus aux conditions initiales observées chez le patient ou à un grade ≤ 1, à la discrétion du professionnel de la santé. • Si les symptômes de toxicité sont attribuables à NINLARO, reprendre le traitement par NINLARO à la dose immédiatement inférieure après le rétablissement, ou arrêter le traitement par NINLARO.

* Si d'autres symptômes de toxicité se manifestent, modifier en alternance la dose de lénalidomide et la dose de NINLARO.

† Grades établis selon la version 4.03 des critères CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria).

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose de NINLARO n'est requis chez les patients de plus de 65 ans selon les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose de NINLARO n'est requis chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale \leq limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [AST] $>$ LSN ou bilirubine totale $>$ 1-1,5 x LSN et tout taux d'AST) selon les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population. Une dose de départ inférieure de 3 mg est recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale $>$ 1,5-3 x LSN) ou grave (bilirubine totale $>$ 3 x LSN) selon les résultats d'une analyse pharmacocinétique (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose de NINLARO n'est requis chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine \geq 30 mL/min) selon les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population. Une dose de départ inférieure de 3 mg est recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine $<$ 30 mL/min) ou d'une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une dialyse selon les résultats d'une analyse pharmacocinétique. NINLARO n'est pas dialysable; il peut donc être administré sans égard au moment de la dialyse (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Consulter la monographie de la lénalidomide pour connaître les doses recommandées chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

4.4 Administration

NINLARO doit être pris une fois par semaine le même jour et à peu près à la même heure au cours des trois premières semaines d'un cycle de quatre semaines. NINLARO doit être pris au moins une heure avant ou deux heures après un repas (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Les capsules doivent être avalées entières avec de l'eau. Les capsules ne doivent pas être écrasées, mâchées ou ouvertes. Il faut éviter tout contact direct avec le contenu de la capsule, car NINLARO peut s'avérer nocif lorsqu'il est administré par inhalation, ingestion ou absorption cutanée (voir [12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT](#)).

4.5 Dose oubliée

En cas de retard ou d'oubli d'une dose de NINLARO, la dose ne doit être prise que si la prochaine dose est prévue. Une dose oubliée ne doit pas être prise moins de 72 heures avant la prochaine dose prévue. Il ne faut pas prendre deux doses à la fois pour compenser une dose oubliée.

En cas de vomissements après la prise d'une dose, le patient ne doit pas prendre une autre dose et doit attendre la prochaine dose prévue.

5 SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été signalés durant l'emploi de NINLARO. Les symptômes de surdosage concordent généralement avec les risques connus associés à NINLARO. Des rapports de surdosage accidentels ont fait état des événements indésirables suivants : pneumonie par aspiration, défaillance polyviscérale et décès.

Il n'existe pas d'antidote déterminé en cas de surdosage d'ixazomib. S'il y a surdosage, il faut surveiller le patient de près pour déceler l'apparition d'effets indésirables ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)) et fournir les soins de soutien appropriés.

Les professionnels de la santé doivent informer les patients et leurs soignants qu'il faut prendre NINLARO à raison d'une seule dose à la fois, en respectant l'intervalle prescrit (une capsule, une fois par semaine, les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours). L'importance de suivre les directives posologiques à la lettre doit être soulignée aux patients au début du traitement.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 4 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsule de 4 mg, de 3 mg et de 2,3 mg	Cellulose microcristalline, stéarate de magnésium et talc. L'enveloppe de la capsule contient du dioxyde de titane, de la gélatine, de l'oxyde de fer noir (3 mg), de l'oxyde rouge (4 mg), de l'oxyde jaune (4 mg) et de l'oxyde de fer rouge (2,3 mg). L'encre contient les ingrédients suivants : gomme-laque, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir et propylène glycol.

NINLARO est présenté sous forme de capsules, selon les formes pharmaceutiques suivantes :

- 4 mg : Capsule orange pâle, portant les mentions « Takeda » sur le capuchon et « 4 mg » sur le corps, imprimées à l'encre noire.
- 3 mg : Capsule gris pâle, portant les mentions « Takeda » sur le capuchon et « 3 mg » sur le corps, imprimées à l'encre noire.

- 2,3 mg : Capsule rose pâle, portant les mentions « Takeda » sur le capuchon et « 2.3 mg » sur le corps, imprimées à l'encre noire.

Chaque capsule NINLARO contient 5,7 mg, 4,3 mg ou 3,3 mg de citrate d'ixazomib, ce qui correspond à une dose d'ixazomib de 4 mg, 3 mg ou 2,3 mg, respectivement.

Les capsules NINLARO sont présentées en emballages multiples contenant trois capsules. Chaque emballage multiple est formé de 3 boîtes, chacune contenant 1 capsule dans une plaquette thermoformée. Les capsules sont emballées individuellement dans une plaquette alvéolée de PVC-aluminium/d'aluminium.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter l'[ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES de la section 3](#).

Généralités

Zona

Des cas de zona ont été signalés chez 6 % des patients du groupe NINLARO et 3 % des patients du groupe placebo. L'utilisation d'une prophylaxie antivirale était permise, à discrétion du professionnel de la santé. La fréquence du zona était plus faible (1 %) chez les patients du groupe NINLARO qui ont reçu une prophylaxie antivirale que chez ceux qui n'en ont pas reçu (10 %). Il faut envisager d'administrer une prophylaxie antivirale aux patients traités par NINLARO pour diminuer le risque de réactivation du zona.

Œdème périphérique

Des cas d'œdème périphérique ont été signalés chez 27 % et 21 % des patients des groupes NINLARO et placebo, respectivement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des cas d'œdème périphérique de grade 3 ont été signalés chez 2 % et 1 % des patients des groupes NINLARO et placebo, respectivement. Aucun événement de grade 4 ou 5 n'a été signalé. Il faut évaluer le patient pour déterminer les causes sous-jacentes et fournir des soins de soutien au besoin. Ajuster la dose en présence de symptômes de grade 3 ou 4 (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude sur les effets liés à la capacité de conduire ou d'utiliser des machines n'a été effectuée. Néanmoins, la prudence reste de mise au moment de conduire un véhicule motorisé ou de faire fonctionner des machines potentiellement dangereuses.

Gastro-intestinal

Des cas de diarrhée, de vomissements, de nausées et de constipation ont été signalés chez des patients recevant NINLARO (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)); dans certains cas, un ajustement de la dose, des antidiarrhéiques et des antiémétiques, ainsi que des soins de soutien, se sont avérés nécessaires. Ajuster la dose en présence de symptômes de grade 3 ou 4 (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Hématologique

Thrombopénie

Des cas de thrombopénie ont été signalés chez des patients traités par NINLARO (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)); généralement, le nadir du nombre de plaquettes est survenu entre les jours 14 et 21 de chaque cycle de 28 jours et les valeurs initiales se sont rétablies avant le début du cycle suivant. La thrombopénie (terme privilégié correspondant à la thrombopénie et à la numération plaquettaire diminuée) a été signalée comme événement indésirable chez 37 % des patients du groupe NINLARO et 18 % des patients du groupe placebo. La fréquence variait dans l'ensemble des grades, y compris pour les cas de thrombopénie de grades 3 et 4 (21 % et 10 % des patients

des groupes NINLARO et placebo, respectivement). Durant le traitement, le taux de plaquettes a été de $\leq 10\ 000/\text{mm}^3$ chez 2 % des patients des groupes NINLARO et placebo. La thrombopénie n'a entraîné aucune augmentation des événements hémorragiques ou transfusions de plaquettes.

La numération plaquettaire doit être surveillée au moins une fois par mois au cours du traitement par NINLARO. Une surveillance plus fréquente devrait être envisagée au cours des trois premiers cycles. La thrombopénie doit être prise en charge en procédant à une modification de la dose (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)) et à des transfusions de plaquettes, conformément aux lignes directrices médicales standards.

Microangiopathie thrombotique

Des cas de microangiopathie thrombotique, notamment de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et de syndrome hémolytique et urémique (SHU), ont été signalés chez des patients qui avaient reçu NINLARO. Certains de ces événements ont été mortels.

Il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'un PTT ou d'un SHU et suspendre l'administration de NINLARO si l'on soupçonne la présence de l'un ou de l'autre. Si la présence d'un PTT ou d'un SHU est confirmée, il faut cesser le traitement par NINLARO. On ne sait pas s'il est possible de reprendre en toute sécurité un traitement par NINLARO chez les patients qui ont déjà présenté un PTT ou un SHU.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Fonction hépatique

Les effets indésirables suivants ont chacun été signalés chez < 1 % des patients traités par NINLARO : lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, lésions hépatocellulaires, stéatose hépatique, hépatite cholestatique et hépatotoxicité. Des cas d'insuffisance hépatique ont été signalés (10 % dans le groupe NINLARO et 9 % dans le groupe placebo). Il faut surveiller régulièrement le taux d'enzymes hépatiques du patient et ajuster la dose en cas de symptômes de grade 3 ou 4 (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Neurologique

Neuropathie périphérique

Des cas de neuropathie périphérique ont été signalés chez des patients traités par NINLARO (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). La majorité de ces cas étaient de grade 1 (18 % et 16 % des patients du groupe NINLARO et du groupe placebo, respectivement) et de grade 2 (11 % et 6 % des patients du groupe NINLARO et du groupe placebo, respectivement). Des cas de neuropathie périphérique de grade 3 ont été signalés chez 2 % des patients dans les deux groupes; aucun cas de grade 4 n'a été signalé parmi les effets indésirables. Le type le plus fréquemment signalé était la neuropathie sensorielle périphérique (24 % et 17 % des patients du groupe NINLARO et du groupe placebo, respectivement). Les cas de neuropathie motrice périphérique étaient rares dans les deux groupes (moins de 1 %). La fréquence globale de neuropathie périphérique avec douleur était de 4 % dans le groupe NINLARO et de 2 % dans le groupe placebo.

Les patients doivent être surveillés pour déceler tout symptôme de neuropathie. Il faudra peut-être modifier la dose des patients chez qui une neuropathie périphérique apparaît ou s'aggrave (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Peau

Des cas de rash (représentant un regroupement de termes privilégiés) ont été signalés comme événements indésirables associés à NINLARO. Un rash de grade 3 a été signalé chez 3 % des patients du groupe NINLARO par rapport à 2 % des patients du groupe placebo; aucun rash de grade 4 n'a été signalé parmi les événements indésirables dans le cadre de l'étude de phase III. Les types de rash les plus courants dans les deux groupes étaient les éruptions maculopapuleuses et les éruptions maculeuses. Des réactions cutanées graves ont été signalées au cours du programme de développement de NINLARO (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Les cas de rash de grade 2 ou plus doivent être pris en charge au moyen d'une modification de la dose ou d'un arrêt du traitement, ainsi que des soins de soutien (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique, y compris des cas ayant entraîné le décès, ont également été signalés chez des patients traités par NINLARO. En présence d'un syndrome de Stevens-Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique, il faut cesser immédiatement le traitement par NINLARO.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Aucune étude sur la fertilité n'a été menée avec NINLARO; aucun effet sur les organes reproducteurs des mâles et des femelles n'a été observé dans le cadre d'études non cliniques chez des rats et des chiens (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Surveillance et tests de laboratoire

La numération plaquettaire doit être surveillée au moins une fois par mois au cours du traitement par NINLARO. Une surveillance plus fréquente devrait être envisagée au cours des trois premiers cycles.

Il faut surveiller régulièrement le taux d'enzymes hépatiques lorsque NINLARO est administré en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

NINLARO peut avoir des effets nuisibles sur le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Aucune donnée sur les êtres humains n'est disponible concernant les effets potentiels de NINLARO sur la grossesse ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Une toxicité embryo-fœtale a été notée chez des rates et des lapines gravides recevant de l'ixazomib à des

doses entraînant une exposition plasmatique légèrement supérieure à celle observée chez les patients recevant la dose recommandée (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Les femmes doivent être informées du risque pour le fœtus et éviter de devenir enceintes pendant le traitement par NINLARO.

Les patients (hommes et femmes) aptes à procréer doivent utiliser deux méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et dans les 90 jours suivant la fin du traitement. Comme certains contraceptifs oraux peuvent interagir avec la dexaméthasone (administrée en association avec NINLARO), il faut tenir compte du risque de réduction de l'efficacité de cette méthode de contraception. Les femmes prenant des contraceptifs hormonaux par voie orale devraient aussi utiliser une méthode de contraception de barrière.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si l'ixazomib et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. De nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain, si bien qu'il pourrait y avoir un risque d'événements indésirables chez les nourrissons allaités. Il faut conseiller aux mères d'arrêter l'allaitement.

7.1.3 Enfants et adolescents

L'innocuité et l'efficacité de NINLARO chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

7.1.4 Personnes âgées

Dans les études portant sur NINLARO, aucune différence cliniquement significative n'a été observée sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité entre les patients de moins de 65 ans et les patients de 65 ans ou plus.

Aucun ajustement de la dose de NINLARO n'est requis chez les patients de plus de 65 ans selon les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population.

7.1.5 Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose de NINLARO n'est requis chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère. Une dose de départ plus faible de 3 mg est recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou grave (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

7.1.6 Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose de NINLARO n'est requis chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée. Une dose de départ plus faible de 3 mg est recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave ou d'une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une dialyse. NINLARO n'est pas dialysable; il peut donc être

administré sans égard au moment de la dialyse (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les données sur l'innocuité proviennent principalement de l'étude clinique de phase III menée chez des patients atteints d'un myélome multiple récidivant et/ou réfractaire. Les effets indésirables de NINLARO le plus fréquemment signalés (≥ 20 % avec une augmentation absolue de la fréquence ≥ 5 % comparativement au placebo) étaient la diarrhée, la thrombopénie, la constipation, la neuropathie périphérique, les nausées, l'œdème périphérique, le rash, les vomissements et la bronchite. Les effets indésirables graves du médicament signalés chez ≥ 2 % des patients du groupe NINLARO comprenaient la diarrhée (3 %), la thrombopénie (2 %) et la bronchite (2 %).

Dans l'étude de phase III, l'intensité médiane de la dose de NINLARO et du placebo était élevée et comparable dans les groupes NINLARO et placebo, soit 97,8 % et 100 %, respectivement. Les modifications de la dose dans les deux groupes ont été plus fréquentes au cours des 6 premiers cycles et ont diminué au fil du temps. Les modifications posologiques comprenaient la réduction de la dose, le report d'un cycle ou le report d'une dose à l'intérieur d'un cycle, l'interruption d'une dose, l'omission d'une dose ou l'arrêt du traitement. Soixante-quinze pour cent des patients du groupe NINLARO ont poursuivi le traitement par NINLARO à la dose de départ, sans réduction de la dose. En outre, l'intensité médiane de la dose était élevée et comparable dans les groupes NINLARO et placebo pour la lénalidomide (90 % et 96,5 %, respectivement) et pour la dexaméthasone (90,3 % et 93,8 %, respectivement).

Un ou plusieurs des trois médicaments ont été arrêtés chez 4 % des patients ayant signalé une neuropathie périphérique, 3 % des patients ayant signalé une diarrhée et 2 % des patients ayant signalé une thrombopénie. Le taux d'abandon du médicament à l'étude à la dose complète en raison d'événements indésirables survenant au cours du traitement était de 25 % dans le groupe NINLARO et de 22 % dans le groupe placebo.

Les réactions cutanées graves suivantes ont été signalées au cours du programme de développement de NINLARO : érythème polymorphe, dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet), syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, exanthème pustuleux aigu généralisé et vasculite cutanée.

Au cours du programme de développement de NINLARO, les événements indésirables graves suivants (dont la causalité n'a pas été établie) ont été signalés dans de rares cas : myélite transverse, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible et syndrome de lyse tumorale.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

La population évaluable sur le plan de l'innocuité dans le cadre de l'étude clinique de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo comprenait 720 patients atteints d'un myélome multiple récidivant et/ou réfractaire, qui ont reçu NINLARO en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone (groupe NINLARO; N = 361) ou un placebo en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone (groupe placebo; N = 359). La durée médiane du traitement dans le groupe NINLARO et le groupe placebo était de 457 jours et de 433 jours, respectivement.

La fréquence des événements indésirables (tous types confondus) signalés était de 99 % dans les deux groupes. Parmi tous les patients, le pire grade de toxicité était, la plupart du temps, le grade 3 (54 % avec NINLARO et 48 % avec le placebo). La fréquence des événements indésirables de grade 4 (20 % et 17 %, respectivement) et de grade 5 (6 % et 8 %, respectivement) était similaire entre les deux groupes.

Le [Tableau 5](#) résume les événements indésirables (toutes causes confondues) survenus chez ≥ 10 % des patients du groupe NINLARO ou du groupe placebo.

Tableau 5 Événements indésirables survenus chez ≥ 10 % des patients du groupe NINLARO ou du groupe placebo (tous les grades, grade 3 et grade 4)

Système ou organe/terme privilégié	NINLARO + lénalidomide et dexaméthasone N = 361			Placebo + lénalidomide et dexaméthasone N = 359		
	N (%)			N (%)		
	Tous	Grade 3	Grade 4	Tous	Grade 3	Grade 4
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Thrombopénie ^a	132 (37)	46 (13)	31 (9)	65 (18)	21 (6)	16 (4)
Anémie ^b	130 (36)	43 (12)	0	116 (32)	54 (15)	0
Neutropénie ^c	128 (35)	75 (21)	19 (5)	120 (33)	74 (21)	22 (6)
Affections oculaires						
Cataractes	54 (15)	19 (5)	0	66 (18)	28 (8)	0

	NINLARO + lénalidomide et dexaméthasone N = 361			Placebo + lénalidomide et dexaméthasone N = 359		
Système ou organe/terme privilegié	N (%)			N (%)		
	Tous	Grade 3	Grade 4	Tous	Grade 3	Grade 4
Affections gastro-intestinales						
Diarrhée	188 (52)	36 (10)	0	154 (43)	11 (3)	0
Constipation	126 (35)	1 (< 1)	0	99 (28)	1 (< 1)	0
Nausées	114 (32)	6 (2)	0	83 (23)	0	0
Vomissements	93 (26)	4 (1)	0	47 (13)	3 (< 1)	0
Douleur abdominale	37 (10)	2 (< 1)	0	36 (10)	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Fatigue	114 (32)	17 (5)	0	103 (29)	11 (3)	0
Œdème périphérique	97 (27)	7 (2)	0	76 (21)	4 (1)	0
Fièvre	65 (18)	4 (1)	0	80 (22)	8 (2)	0
Asthénie	63 (17)	10 (3)	0	66 (18)	4 (1)	0
Infections et infestations						
Infection des voies respiratoires supérieures	98 (27)	4 (1)	0	84 (23)	4 (1)	0
Rhinopharyngite	90 (25)	0	0	86 (24)	0	0
Pneumonie	81 (22)	46 (13)	4 (1)	71 (20)	38 (11)	5 (1)
Bronchite	78 (22)	6 (2)	0	60 (17)	8 (2)	1 (< 1)
Infection des voies urinaires	44 (12)	3 (< 1)	0	40 (11)	8 (2)	0
Lésions, intoxications et complications d'interventions						
Chute	36 (10)	1 (< 1)	0	41 (11)	3 (< 1)	0
Investigations						
Perte de poids	36 (10)	6 (2)	0	28 (8)	2 (< 1)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Hypokaliémie	61 (17)	18 (5)	8 (2)	51 (14)	7 (2)	2 (< 1)
Appétit diminué	51 (14)	4 (1)	0	42 (12)	4 (1)	0
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif						
Dorsalgie	99 (27)	3 (< 1)	0	85 (24)	11 (3)	0
Spasmes musculaires	70 (19)	0	0	102 (28)	4 (1)	0
Arthralgie	60 (17)	5 (1)	0	52 (14)	1 (< 1)	0
Extrémités douleuruses	55 (15)	1 (< 1)	0	41 (11)	2 (< 1)	0
Douleur musculo- squelettique	37 (10)	2 (< 1)	0	35 (10)	1 (< 1)	0

	NINLARO + lénalidomide et dexaméthasone N = 361			Placebo + lénalidomide et dexaméthasone N = 359		
Système ou organe/terme privilégié	N (%)			N (%)		
	Tous	Grade 3	Grade 4	Tous	Grade 3	Grade 4
Douleur thoracique musculo-squelettique	34 (9)	3 (< 1)	0	39 (11)	1 (< 1)	0
Affections du système nerveux						
Neuropathies périphériques ^d	115 (32)	9 (2)	0	87 (24)	6 (2)	0
Étourdissements	58 (16)	2 (< 1)	0	43 (12)	1 (< 1)	0
Céphalées	54 (15)	2 (< 1)	0	56 (16)	1 (< 1)	0
Tremblements	22 (6)	0	0	38 (11)	2 (< 1)	0
Affections psychiatriques						
Insomnie	82 (23)	7 (2)	0	106 (30)	11 (3)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Toux	73 (20)	0	0	65 (18)	0	0
Dyspnée	45 (12)	2 (< 1)	0	43 (12)	6 (2)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Rash ^e	97 (27)	12 (3)	0	57 (16)	7 (2)	0
Prurit	45 (12)	1 (< 1)	0	32 (9)	0	0
Remarque : Les termes employés pour désigner les événements indésirables sont les termes privilégiés selon la version 23.0 de la classification MedDRA.						
(a) Les termes « thrombopénie » et « numération plaquettaire diminuée » ont été combinés pour déterminer la fréquence de la thrombopénie.						
(b) Les termes « anémie », « hémoglobine diminuée » et « globules rouges diminués » ont été combinés pour déterminer la fréquence de l'anémie.						
(c) Les termes « neutropénie » et « neutrophiles diminués » ont été combinés pour déterminer la fréquence de la neutropénie.						
(d) Les termes « neuropathie périphérique », « neuropathie périphérique sensitive », « neuropathie motrice périphérique » et « neuropathie sensitivomotrice périphérique » ont été combinés pour déterminer la fréquence de la neuropathie périphérique.						
(e) Les termes de haut niveau « rash, éruptions et exanthème NCA » du MedDRA ont été utilisés pour déterminer la fréquence des rash.						

Des affections oculaires ont été signalées au moyen de nombreux termes privilégiés différents; selon les données regroupées, la fréquence de ces effets indésirables était de 38 % chez les patients du groupe NINLARO et de 31 % chez les patients du groupe placebo. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les cataractes (15 % des patients du groupe NINLARO et 18 % des patients du groupe placebo), la conjonctivite (9 % des patients du groupe NINLARO et

3 % des patients du groupe placebo), la vision trouble (7 % des patients du groupe NINLARO et 5 % des patients du groupe placebo) et la sécheresse oculaire (6 % des patients du groupe NINLARO et 2 % des patients du groupe placebo). Des effets indésirables de grade 3 ont été signalés chez 7 % des patients du groupe NINLARO et 8 % des patients du groupe placebo. L'effet indésirable de grade 3 le plus courant était les cataractes (5 % des patients du groupe NINLARO et 8 % des patients du groupe placebo).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

L'événement indésirable suivant a été signalé en lien avec l'utilisation de NINLARO après la commercialisation. Il s'agit aussi bien de cas ayant fait l'objet de déclarations spontanées que de cas ayant été observés dans le cadre d'études cliniques.

Troubles du sang et du système lymphatique : microangiopathie thrombotique (MAT), y compris le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU).

Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : œdème de Quincke

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Des études *in vitro* menées à des concentrations cliniquement significatives montrent qu'aucune isoenzyme du CYP particulière ne contribue de façon prédominante au métabolisme de l'ixazomib et que les protéines non-CYP contribuent au métabolisme global. À des concentrations dépassant celles observées sur le plan clinique, l'ixazomib a été métabolisé *in vitro* par plusieurs isoformes du CYP (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#)). L'administration concomitante de NINLARO avec de puissants inducteurs du CYP3A n'est pas recommandée. Le risque que l'ixazomib provoque des interactions médicament-médicament significatives sur le plan clinique par l'induction ou l'inhibition de l'isoenzyme du CYP est faible. Il est peu probable que l'ixazomib provoque des interactions médicament-médicament avec des substrats ou des inhibiteurs de transporteurs de médicaments (ces transporteurs étant cliniquement significatifs), ou qu'il soit sensible à de telles interactions.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune étude sur les effets liés à la capacité de conduire ou d'utiliser des machines n'a été effectuée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments énumérés ci-dessous sont fondés sur des études sur les interactions médicamenteuses.

Tableau 6 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec NINLARO

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Puissants inducteurs du CYP3A (comme la rifampine, la phénytoïne, la carbamazépine et le millepertuis)	EC	Diminution de la C_{max} de NINLARO de 54 % et de l'ASC de 74 %	L'administration concomitante avec NINLARO n'est pas recommandée.
Puissants inhibiteurs du CYP3A (comme la clarithromycine)	EC	Diminution de la C_{max} de NINLARO de 4 % et augmentation de l'ASC de 11 %	Aucune modification de la dose n'est requise lorsque NINLARO est administré en concomitance avec de puissants inhibiteurs du CYP3A.
Puissants inhibiteurs du CYP1A2	EC	L'administration concomitante avec des médicaments modulateurs du CYP1A2 n'a pas eu de répercussions significatives sur la clairance de NINLARO (analyse pharmacocinétique de population).	Aucune modification de la dose n'est requise lorsque NINLARO est administré en concomitance avec de puissants inhibiteurs du CYP1A2.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

Effets de NINLARO sur les autres médicaments

Études in-vitro

L'ixazomib n'est pas un inhibiteur réversible ou lié au temps des CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4/5. L'ixazomib n'a pas induit d'activité des CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4/5 ni exercé d'effets sur les taux des protéines immunoréactives correspondantes. NINLARO ne devrait pas provoquer d'interaction médicament-médicament en raison d'une inhibition ou d'une induction du CYP.

L'ixazomib est un substrat de la gp-P présentant une faible affinité. L'ixazomib n'est pas un substrat de la BCRP, de la MRP2 et des OATP hépatiques. L'ixazomib n'est pas un inhibiteur de la gp-P, de la BCRP, de la MRP2 et des transporteurs OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ou MATE2-K. NINLARO ne devrait pas provoquer d'interaction médicament-médicament médiée par les transporteurs.

9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration de NINLARO avec un repas riche en graisses a réduit l'ASC_{0-216 h} et la C_{max} de l'ixazomib de 28 % et de 69 %, respectivement, en plus de prolonger d'une heure à quatre heures le temps écoulé avant l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (T_{max}),

par rapport à l'administration après un jeûne depuis la veille. Par conséquent, NINLARO doit être pris au moins une heure avant ou deux heures après un repas.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie. Il faut éviter d'administrer du millepertuis (un puissant inducteur du CYP3A) en concomitance avec NINLARO.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

NINLARO (ixazomib) est un agent antinéoplasique administré par voie orale. Le citrate d'ixazomib, un promédicament, est la substance médicamenteuse dont l'hydrolyse rapide dans des conditions physiologiques produit l'ixazomib, qui est la forme biologiquement active.

L'ixazomib est un inhibiteur réversible du protéasome. Il se lie de préférence à la sous-unité bêta 5 du protéasome 20S et inhibe l'activité s'apparentant à celle de la chymotrypsine.

Dans le cadre d'études *in vitro*, l'ixazomib a induit l'apoptose de plusieurs types de cellules tumorales. L'ixazomib a démontré une cytotoxicité *in vitro* dirigée contre les cellules de myélome chez des patients ayant connu une récurrence après plusieurs traitements. L'ixazomib et la lénalidomide administrés en association ont produit des effets cytotoxiques synergiques à l'égard de lignées cellulaires de myélome multiple. Dans le cadre d'études *in vivo*, l'ixazomib a présenté une activité antitumorale dans divers modèles de xénogreffe de tumeur, y compris des modèles de myélome multiple.

Dans le cadre d'études *in vitro*, l'ixazomib a inhibé la prolifération des cellules de myélome multiple mises en co-culture avec des cellules stromales de la moelle osseuse. L'ixazomib a présenté un effet anti-angiogénique sur la formation de tubes capillaires dans le cadre d'un test *in vitro*.

10.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

NINLARO n'entraîne pas d'allongement de l'intervalle QTc à des concentrations cliniquement significatives selon les résultats d'une analyse pharmacocinétique et pharmacodynamique menée auprès de 245 patients. Aucun lien manifeste n'a été établi entre la concentration d'ixazomib et l'intervalle RR.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 7 Paramètres pharmacocinétiques plasmatiques de l'ixazomib après l'administration du traitement chez des patients au jour 15

Matrice	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	ASC _{0-168 h} (ng•h/mL)	V _{éq} (L)	CL (L/h)	Demi-vie d'élimination terminale (d)
Plasma	1	40,7 (66)	990 (42)	543	1,86	9,5
Sang total	1	125 (17)	9780 (20)	*	*	*

Les valeurs de la C_{max} et de l'ASC sont présentées sous forme de moyenne géométrique (pourcentage du coefficient de variation); tous les autres paramètres découlent d'une analyse pharmacocinétique de population.

* Les paramètres pharmacocinétiques de l'ixazomib dans le sang total ont été mesurés en fonction d'un seul essai clinique de phase I/II; le volume de distribution (V_{éq} [L]), la clairance (CL [L/h]) et la demi-vie d'élimination terminale ([t_{1/2}] [d]) était non estimable.

Absorption :

La concentration plasmatique maximale d'ixazomib a été atteinte environ une heure après l'administration orale. Selon une analyse pharmacocinétique de population, la biodisponibilité absolue moyenne du médicament administré par voie orale est de 58 %. L'ASC de l'ixazomib augmente proportionnellement à la dose dans un intervalle variant de 0,2 à 10,6 mg. Le **Error! Reference source not found.** ci-dessus montre la C_{max} et l'ASC_{0-168 h} dans le plasma et le sang total, qui ont été mesurées après l'administration orale d'ixazomib à 4 mg une fois par semaine les jours 1, 8 et 15.

L'administration avec un repas riche en graisses a réduit de 28 % et de 69 % l'ASC_{0-216 h} et la C_{max} de l'ixazomib, respectivement, par rapport à l'administration après un jeûne depuis la veille. En outre, l'administration du médicament avec de la nourriture a prolongé d'une heure à quatre heures le temps écoulé avant l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (T_{max}).

Distribution :

L'ixazomib se lie à 99 % aux protéines plasmatiques (principalement à l'albumine sérique). L'ixazomib est distribué dans les globules rouges dans un rapport ASC sang-plasma de 10 (voir le **Error! Reference source not found.** ci-dessus). Selon une analyse pharmacocinétique de population, le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 543 L.

Métabolisme :

Après l'administration orale d'une dose unique radiomarquée de 4,1 mg à 5 patients atteints d'un cancer avancé, l'ixazomib représentait 70 % des substances médicamenteuses dans le plasma. Le métabolisme par de multiples enzymes du cytochrome (CYP) et des protéines non-CYP devrait être le principal mécanisme de clairance de l'ixazomib. Selon des études *in vitro* menées à des concentrations cliniquement significatives sur des isoenzymes du cytochrome P450 issues de l'ADNc humain, aucune isoenzyme du CYP particulière ne contribue de façon prédominante au métabolisme de l'ixazomib, alors que les protéines non-CYP contribuent au métabolisme global. À des concentrations dépassant celles observées sur le plan

clinique, l'ixazomib a été métabolisé par de multiples isoformes du CYP dont les contributions relatives ont été estimées ainsi : 3A4 (42,3 %); 1A2 (26,1 %); 2B6 (16,0 %); 2C8 (6,0 %); 2D6 (4,8 %); 2C19 (4,8 %); 2C9 (< 1 %).

Élimination :

L'ixazomib présente un profil d'élimination multi-exponentiel. Selon une analyse pharmacocinétique de population, la clairance (CL) générale était d'environ 1,86 L/h, la variabilité entre les sujets étant de 44 %. La demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) de l'ixazomib a été de 9,5 jours. Une accumulation environ 2 fois plus élevée de l'ASC a été observée après l'administration orale hebdomadaire au jour 15.

Après l'administration d'une dose orale unique de ^{14}C -ixazomib à 5 patients atteints d'un cancer avancé, 62 % de la radioactivité administrée a été excrétée dans l'urine et 22 % dans les selles sur une période de 35 jours après la dose. L'ixazomib sous forme inchangée représentait < 3,5 % de la dose administrée récupérée dans l'urine.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : L'innocuité et l'efficacité de NINLARO chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.
- **Personnes âgées** : L'âge (23 à 91 ans) n'a exercé aucun effet cliniquement significatif sur la clairance de l'ixazomib selon les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population.
- **Sexe** : Le sexe n'a exercé aucun effet cliniquement significatif sur la clairance de l'ixazomib selon les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population.
- **Origine ethnique** : La race n'a exercé aucun effet cliniquement significatif sur la clairance de l'ixazomib selon les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population. L'ASC_{0-∞} moyenne était 35 % plus élevée chez les patients asiatiques que chez les patients de race blanche.
- **Insuffisance hépatique** : La pharmacocinétique de l'ixazomib est semblable chez les patients dont la fonction hépatique est normale et chez ceux atteints d'une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤ LSN et AST > LSN ou bilirubine totale > 1-1,5 x LSN et tout taux d'AST) selon les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population.

La pharmacocinétique de l'ixazomib a été caractérisée chez des patients présentant une fonction hépatique normale à 4 mg (N = 12), une insuffisance hépatique modérée à 2,3 mg (bilirubine totale > 1,5-3 x LSN, N = 10) ou une insuffisance hépatique grave à 1,5 mg (bilirubine totale > 3 x LSN, N = 11). L'ASC moyenne normalisée en fonction de la dose a été 20 % plus élevée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou grave comparativement aux patients dont la fonction hépatique était normale.

- **Insuffisance rénale** : La pharmacocinétique de l'ixazomib est semblable chez les patients dont la fonction rénale est normale et chez ceux atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 mL/min) selon les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population.

La pharmacocinétique de l'ixazomib a été caractérisée à une dose de 3 mg chez des patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥ 90 mL/min, N = 15), une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min, N = 10) ou une IRT nécessitant une dialyse (N = 6). L'ASC moyenne était 39 % plus élevée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave ou d'une IRT nécessitant une dialyse comparativement aux patients dont la fonction rénale était normale. Les concentrations d'ixazomib avant et après la dialyse mesurées pendant la séance d'hémodialyse étaient comparables, ce qui laisse sous-entendre que l'ixazomib n'est pas dialysable.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Entreposer à une température entre 15 °C et 30 °C. Ne pas congeler.

Conserver les capsules dans l'emballage original jusqu'au tout dernier moment avant l'administration.

Jeter tout médicament non utilisé ou tout déchet conformément aux règlements locaux.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

NINLARO est cytotoxique. Les capsules ne doivent pas être ouvertes ou écrasées. Il faut éviter tout contact direct avec le contenu de la capsule. En cas de rupture de la capsule, il faut éviter de soulever la poussière et porter des gants et des vêtements de protection lors du nettoyage. En cas de contact, bien laver avec de l'eau et du savon.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

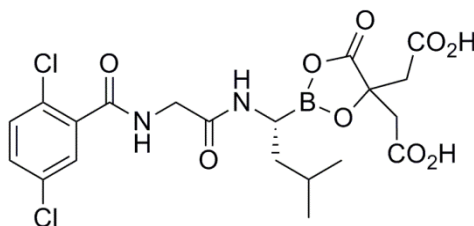
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Citrate d'ixazomib
Nom chimique :	acide 2-[(1R)-1-[[2-[(2,5-dichlorobenzoyl)amino]acétyl]amino]-3-méthylbutyl]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolane-4,4-diacétique

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{20}H_{23}BCl_2N_2O_9$ et 517,12

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le citrate d'ixazomib possède un centre chiral et a été identifié sans ambiguïté comme un stéréoisomère R. La solubilité du citrate d'ixazomib dans une solution de HCl à 0,1 M (pH de 1,2) à 37 °C est de 0,61 mg/mL (présenté comme de l'ixazomib). La solubilité augmente lorsque le pH augmente.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Myélome multiple réfractaire et/ou récidivant

Tableau 8 Résumé des données démographiques sur les patients atteints d'un myélome multiple réfractaire et/ou récidivant qui ont reçu au moins un traitement antérieur

N ^o d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
C16010	Étude multicentrique de phase III, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu	NINLARO (4 mg) ou placebo aux jours 1, 8 et 15 plus légalidomide (25 mg) du jour 1 au jour 21 et dexaméthasone (40 mg) aux jours 1, 8, 15 et 22 d'un cycle de 28 jours	N = 360; NINLARO ou placebo, légalidomide et dexaméthasone N = 362; placebo	NINLARO : 66 (38, 91) Placebo : 66 (30, 89)	Hommes et femmes

Étude C16010

L'efficacité et l'innocuité de NINLARO en association avec la légalidomide et la dexaméthasone ont été évaluées. Les patients réfractaires à la légalidomide ou aux inhibiteurs du protéasome, peu importe le nombre de traitements antérieurs, ont été exclus de l'étude. Pour les besoins de cette étude, la maladie réfractaire a été définie comme une progression de la maladie durant le traitement ou une progression au cours des 60 jours suivant l'administration de la dernière dose de légalidomide ou d'un inhibiteur du protéasome.

Au total, 722 patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 1:1 pour recevoir NINLARO en association avec la légalidomide et la dexaméthasone (N = 360; groupe NINLARO) ou un placebo en association avec la légalidomide et la dexaméthasone (N = 362; groupe placebo) jusqu'à ce que la maladie progresse ou que la toxicité soit inacceptable. La répartition aléatoire a été stratifiée selon le nombre de traitements antérieurs (1 par rapport à 2 ou 3), le système international de stadification (SIS) du myélome (stade I ou II par rapport au stade III) et le traitement antérieur par un inhibiteur du protéasome (patient exposé ou non). Les patients admis à l'essai étaient atteints d'un myélome multiple mesurable au moyen du taux de paraprotéine dans le sérum ou l'urine ou par le dosage des chaînes légères libres.

Les patients ont reçu NINLARO à 4 mg et le placebo aux jours 1, 8 et 15, ainsi que la légalidomide (25 mg) du jour 1 au jour 21 et la dexaméthasone (40 mg) aux jours 1, 8, 15 et 22 d'un cycle de 28 jours. Certains patients atteints d'une insuffisance rénale ont reçu une dose de

départ réduite de lénalidomide. Le traitement s'est poursuivi jusqu'à ce que la maladie progresse ou que la toxicité soit inacceptable.

Le [Tableau](#) résume les caractéristiques initiales des patients et de la maladie observées dans le cadre de l'étude. Les caractéristiques initiales démographiques et de la maladie étaient équilibrées et comparables entre les schémas à l'étude.

Tableau 9 Caractéristiques initiales des patients et de la maladie

	NINLARO + lénalidomide et dexaméthasone (N = 360)	Placebo + lénalidomide et dexaméthasone (N = 362)
Âge médian, ans (intervalle)	66 (38, 91)	66 (30, 89)
Sexe, masculin/féminin (%)	58/42	56/44
Groupe d'âge, % (≤ 65 / > 65 - ≤ 75 / > 75 ans)	47/40/13	49/35/17
Origine ethnique, n (%)		
Blancs	310 (86)	301 (83)
Noirs	7 (2)	6 (2)
Asiatiques	30 (8)	34 (9)
Autre ou non précisée	13 (4)	21 (6)
Indice de performance selon l'ECOG, n (%)		
0 ou 1	336 (93)	334 (92)
2	18 (5)	24 (7)
Manquant	6 (2)	4 (1)
Type de myélome (%) IgG / IgA / chaîne légère	55/21/20	55/13/25
Maladie uniquement mesurable par le dosage des chaînes légères libres, n (%)	43 (12)	44 (12)
Stade SIS du myélome, n (%)		
Stade I ou II	315 (87)	320 (88)
Stade III	45 (13)	42 (12)
Traitements antérieurs*, n (%)		
Médiane (intervalle)	1 (1, 3)	1 (1,3)
1	212 (59)	213 (59)
2 ou 3	148 (41)	149 (41)
Statut au départ, n (%)		
Forme récidivante	276 (77)	280 (77)
Forme réfractaire**	42 (12)	40 (11)

	NINLARO + lénalidomide et dexaméthasone (N = 360)	Placebo + lénalidomide et dexaméthasone (N = 362)
Forme récidivante et réfractaire	41 (11)	42 (12)
Type de traitement antérieur, n (%)		
Tout inhibiteur du protéasome [†]	249 (69)	253 (70)
Contenant du bortézomib	248 (69)	250 (69)
Contenant du carfilzomib	1 (< 1)	4 (1)
Tout agent immunomodulateur (IMiD) [†]	193 (54)	204 (56)
Contenant de la thalidomide	157 (44)	170 (47)
Contenant de la lénalidomide	44 (12)	44 (12)
Contenant du melphalan	293 (81)	291 (80)
Greffe de cellules souches	212 (59)	199 (55)
Cytogénétique [‡]		
Risque élevé, mutation (del)17, t(4:14) et/ou t(14:16)	75 (21)	62 (17)
Mutation (del)17	36 (10)	33 (9)
Risque standard	199 (61)	216 (65)
Calcémie corrigée médiane, mmol/L (min., max.)	2,328 (1,87, 4,43)	2,324 (1,95, 3,45)
Clairance de la créatinine, n (%)		
< 30 mL/min	5 (1)	5 (1)
30-59 mL/min	74 (21)	95 (26)
≥ 60 mL/min	281 (78)	261 (72)
Taux d'hémoglobine médian (g/L) [min., max.]	116 (68, 170)	115 (71, 167)
Lésions osseuses lytiques présentes au moment de l'admission à l'étude	254 (71)	249 (69)

* Un traitement a été défini comme un ou plusieurs cycles d'un programme de traitement planifié.

** La forme réfractaire primaire, définie comme étant la meilleure réponse relative à la stabilisation de la maladie ou à la progression de celle-ci dans le cadre de tout traitement antérieur, a été confirmée chez 7 % et 6 % des patients du groupe NINLARO et du groupe placebo, respectivement.

† Nombre de sujets comptés une fois pour chaque type de traitement.

‡ Les résultats liés à la cytogénétique de 170 patients n'étaient pas disponibles pour l'analyse.

Le principal critère d'évaluation était la survie sans progression (SSP) selon les critères de réponse uniforme établis en 2011 par le groupe de travail international sur le myélome (International Myeloma Working Group) et évalués à l'insu par un comité d'examen indépendant d'après les résultats obtenus d'un laboratoire central. Il était nécessaire de confirmer la progression de la maladie. La progression et la réponse de la maladie ont été évaluées toutes les 4 semaines jusqu'à la progression de la maladie. Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient la survie globale (SG) et la SG chez les patients porteurs de la mutation del(17). Les autres critères d'évaluation secondaires comprenaient les suivants : détermination du taux de réponse global; durée de la réponse; temps écoulé avant la réponse; SSP chez les patients à haut risque selon leur profil cytogénétique; et comparaison de la variation de l'état de santé, de la capacité fonctionnelle et des symptômes généraux, tels que mesurés au moyen des questionnaires sur la qualité de vie (QLQ-C30) et le myélome multiple (MY-20) de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

Deux analyses de la SSP et quatre analyses de la SG étaient prévues. Les résultats du test relatif à la SSP étaient statistiquement significatifs lors de la première analyse; cette dernière est donc la seule à avoir été réalisée aux fins de tests statistiques. Par conséquent, l'étude s'est poursuivie à double insu, avec une analyse non inférentielle de la SSP. À ce jour, deux analyses intérimaires de la SG ont été réalisées. Si les résultats du test sur la SG s'avéraient statistiquement significatifs, le critère d'évaluation secondaire clé lié à la SG chez les patients porteurs de la mutation del(17) serait évalué. Toutes les autres analyses (sauf celles des critères d'évaluation principal et secondaires) ont été effectuées sans corrections pour multiplicité.

Lors de la première analyse de la SSP (suivi médian de 14,7 mois et nombre médian de cycles de 13) dans la population en intention de traiter (IT), le groupe NINLARO a obtenu une amélioration statistiquement importante de la SSP médiane d'environ 6 mois par rapport au groupe placebo. Les résultats relatifs à la SSP sont résumés au [Tableau 10](#).

Tableau 10 Résultats relatifs à la survie sans progression (analyse primaire)

	NINLARO + lénalidomide et dexaméthasone (N = 360)	Placebo + lénalidomide et dexaméthasone (N = 362)
Événements, n (%)	129 (36)	157 (43)
Valeur médiane, mois (IC à 95 %)	20,6 (17,0, NE*)	14,7 (12,9, 17,6)
Valeur p^{**}	0,012 [†]	
Rapport de risque [‡] (IC à 95 %)	0,74 (0,59, 0,94)	

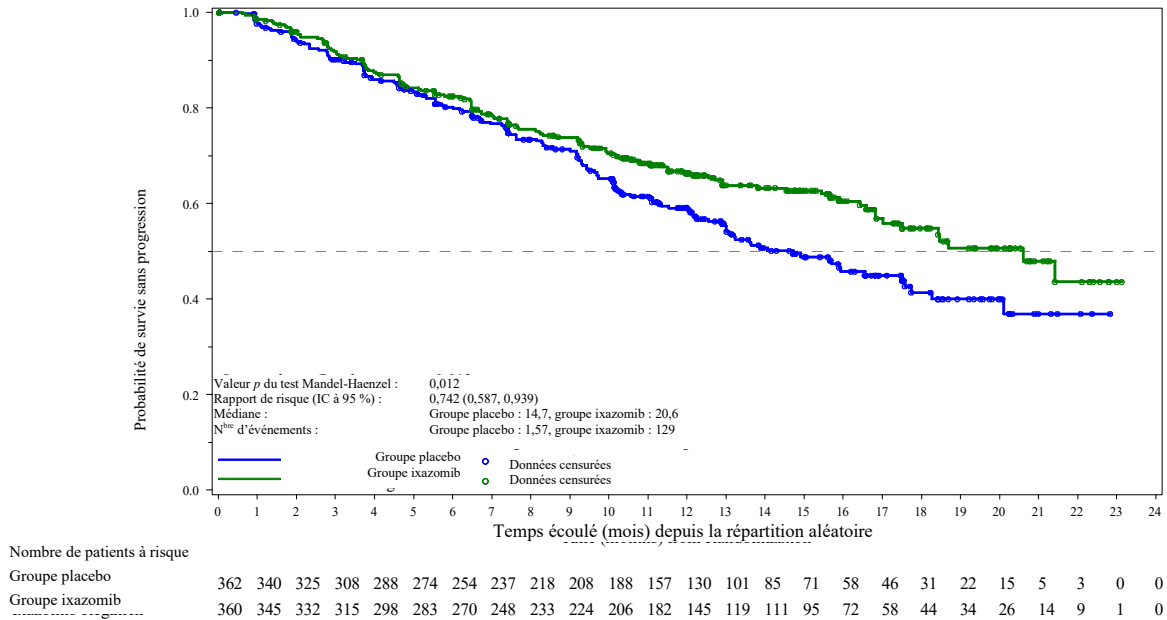
* Non estimable

** La valeur p est fondée sur le test Mandel-Haenzel stratifié.

† Comparativement au seuil d'arrêt de 0,02268 de O'Brien-Fleming.

‡ Le rapport de risque est fondé sur un modèle des risques proportionnels de Cox stratifié. Un rapport de risque inférieur à 1 indique un avantage pour le traitement par NINLARO.

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans la population en intention de traiter (analyse primaire)



Une deuxième analyse non inférentielle de la SSP a été réalisée après une période de suivi médiane de 23 mois avec 372 événements associés à une SSP. Le rapport de risque de la SSP était de 0,82 (intervalle de confiance à 95 % [0,67, 1,0]) pour le groupe NINLARO par rapport au groupe placebo. La SSP médiane estimée était de 20 mois dans le groupe NINLARO et de 15,9 mois dans le groupe placebo.

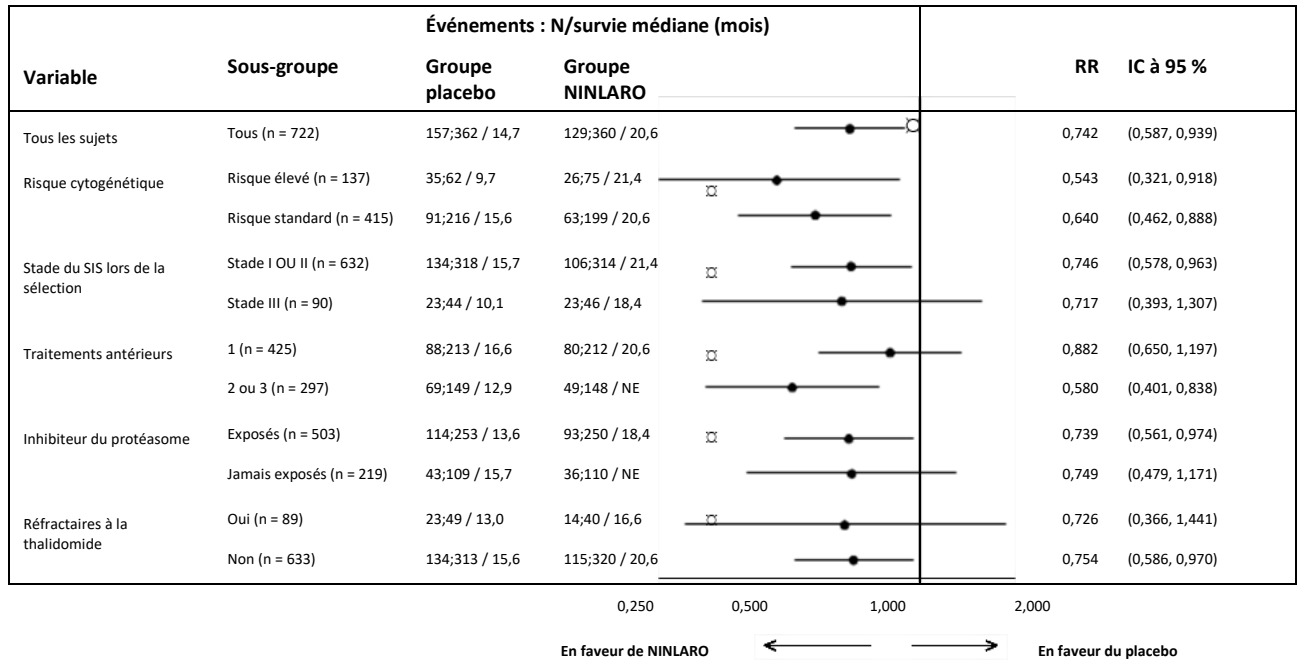
Au moment de l'analyse définitive de la SG effectuée après une période de suivi médiane d'environ 85 mois, la SG médiane au sein de la population en intention de traiter était de 53,6 mois chez les patients recevant NINLARO et de 51,6 mois chez les patients recevant le placebo (RR = 0,94 [IC à 95 % : 0,78 à 1,13; $p = 0,495$]). Chez les patients ayant reçu 1 seul traitement antérieur, la SG médiane était de 54,3 mois dans le groupe NINLARO et de 58,3 mois dans le groupe placebo (RR = 1,02 [IC à 95 % : 0,80 à 1,29]). Chez les patients ayant reçu 2 ou 3 traitements antérieurs, la SG médiane était de 53,0 mois dans le groupe NINLARO et de 43,0 mois dans le groupe placebo (RR = 0,85 [IC à 95 % : 0,64 à 1,11]).

Une analyse des sous-groupes prédéfinie de la SSP a été menée chez des patients présentant un risque élevé d'anomalies cytogénétiques, notamment : une mutation del(17), une translocation des chromosomes 4 et 14 (t[4:14]) et/ou une translocation des chromosomes 14 et 16 (t[14:16]). Le rapport de risque était de 0,54, avec une valeur p nominale de 0,02. La SSP médiane était de 21,4 mois dans le groupe NINLARO comparativement à 9,7 mois dans le groupe placebo.

Une amélioration de la SSP a été observée lors de l'ajout de NINLARO à la lénalidomide et à la dexaméthasone chez l'ensemble des populations des sous-groupes, y compris celles qui étaient

définies par des facteurs de stratification, un risque cytogénétique (élevé ou standard) et une résistance à la thalidomide (présente ou non); voir la [Figure 2](#) ci-dessous.

Figure 2 Graphique en forêt de la survie sans progression des sous-groupes (analyse primaire)



L'amélioration de la SSP dans le groupe NINLARO a été favorisée par les améliorations du taux de réponse globale. Les taux de réponse sont résumés au [Tableau 6](#).

Tableau 6 Données sur la réponse (analyse primaire)

	NINLARO + lénalidomide et dexaméthasone (N = 360)	Placebo + lénalidomide et dexaméthasone (N = 362)
Taux de réponse globale (TRG)*, n (%) [examen indépendant]	282 (78,3)	259 (71,5)
Réponse complète (RC) + très bonne réponse partielle (TBRP), n (%)	173 (48,1)	141 (39)
Catégorie de réponse, n (%)		
RC	42 (11,7)	24 (6,6)
TBRP	131 (36,4)	117 (32,3)
Réponse partielle (RP)	109 (30,3)	118 (32,6)
Temps écoulé avant la réponse, mois		
Médiane	1,1	1,9
Durée de la réponse [†] , mois		

	NINLARO + lénalidomide et dexaméthasone (N = 360)	Placebo + lénalidomide et dexaméthasone (N = 362)
Médiane	20,5	15,0

* TRG = RC + RP + TBRP

† Selon les répondants dans la population évaluable sur le plan de la réponse.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Dans le cadre d'études sur la toxicité générale au cours de cycles multiples menées chez des rats et des chiens, les principaux organes cibles comprenaient le tractus gastro-intestinal (GI), les tissus lymphoïdes et le système nerveux.

Les résultats sur le plan GI comprenaient les vomissements et/ou la diarrhée, une augmentation des paramètres des leucocytes et des modifications microscopiques (inflammation, hyperplasie épithéliale, infiltration neutrophilique, nécrose de cellules isolées, congestion, hémorragie et/ou érosion/ulcération). Des effets GI sont survenus à des doses $\geq 0,2$ mg/kg chez le rat ($\geq 0,45$ fois l'exposition humaine, selon l'ASC_{0-168 h} plasmatique observée durant l'étude de 6 mois chez des rats) et à des doses $\geq 0,1$ mg/kg chez le chien ($\geq 1,8$ fois l'exposition humaine, selon l'ASC_{0-168 h} plasmatique observée durant l'étude de 9 mois chez des chiens).

Dans le système lymphoïde, la toxicité était caractérisée par une déplétion ou une nécrose lymphoïde (notamment de la moelle osseuse), une infiltration neutrophilique et une nécrose de cellules isolées à des doses $\geq 0,2$ mg/kg chez le rat ($\geq 0,45$ fois l'exposition humaine, selon l'ASC_{0-168 h} plasmatique) et à des doses $\geq 0,1$ mg/kg chez le chien ($\geq 1,8$ fois l'exposition humaine, selon l'ASC_{0-168 h} plasmatique).

Les effets sur le système nerveux, qui ont été observés principalement chez les chiens recevant des doses orales $\geq 0,1$ mg/kg (ASC_{0-168 h} = 1 940 ng hr/mL), comprenaient des modifications microscopiques dont une dégénérescence minimale ou légère des ganglions sympathiques, des ganglions de la racine dorsale, des ganglions autonomes périphériques (glandes salivaires) et des ganglions des organes cibles, ainsi qu'une dégénérescence secondaire minimale des fibres nerveuses ou axonales des nerfs périphériques et des faisceaux ascendants dans les colonnes dorsales de la moelle épinière. Dans le cadre de l'étude de 9 mois (10 cycles) menée chez des chiens sous schéma posologique reproduisant le schéma clinique (cycle de 28 jours), les effets neuronaux microscopiques étaient généralement minimaux à une dose de 0,2 mg/kg (ASC_{0-168 h} = 3 900 ng hr/mL; 3,6 fois l'exposition humaine).

La majorité des modifications des organes cibles se sont rétablies partiellement ou complètement après l'arrêt du traitement, à l'exception des modifications neuronales dans les ganglions de la racine dorsale lombaire et la colonne dorsale. L'absence de dégénérescence neuronale continue dans les ganglions périphériques et la présence de changements dégénératifs secondaires seulement dans les fibres nerveuses et les axones concordent avec l'absence de toxicité persistante.

Durant les études sur la distribution dans les tissus menées chez des rats, l'ixazomib n'a pas entraîné d'exposition individuelle excessive des tissus. Les concentrations de médicament dans le cerveau, la moelle épinière et le cristallin étaient les plus faibles.

Selon les résultats du test hERG, l'ixazomib inhibe faiblement le canal potassique. Les résultats de l'étude de pharmacoinnoccuité menée chez des chiens conscients ont révélé que l'ixazomib n'a eu aucun effet sur la fonction cardiovasculaire à la plus haute dose testée (0,3 mg/kg).

Cancérogénicité : Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée pour l'ixazomib.

Génotoxicité : L'ixazomib n'a donné lieu à aucune mutation lors d'un test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames) et n'a pas exercé de pouvoir clastogène dans un test du micronoyau de la moelle osseuse chez les souris. L'ixazomib a été considéré comme positif dans le cadre d'un test de clastogénicité *in vitro* portant sur des lymphocytes du sang périphérique humain. Toutefois, l'ixazomib n'a induit aucun dommage à l'ADN dans l'estomac glandulaire et le foie dans le cadre d'un test des comètes *in vivo* chez des souris. Par conséquent, le poids de la preuve soutient l'absence de risque génotoxique pour l'ixazomib.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Les effets toxiques sur le développement chez les rats et les lapins n'ont pas mis en évidence de toxicité embryo-fœtale directe à des doses inférieures aux doses d'ixazomib toxiques pour la mère. Dans le cadre d'études de détermination de la dose chez des rates (0,6 mg/kg; $ASC_{0-72\text{ h}} = 1\ 081\text{ ng hr/mL}$) et des lapines (1,0 mg/kg; $ASC_{0-72\text{ h}} = 1\ 340\text{ ng hr/mL}$) gravides, on a observé une diminution du poids fœtal, une tendance vers la diminution de la viabilité fœtale et/ou une augmentation des pertes post-implantation; toutefois, ces résultats n'ont pas été reproduits clairement dans des études définitives et ont seulement été observés à des doses toxiques pour la mère (0,6 mg/kg chez les rates, $\geq 0,25\text{ mg/kg}$ chez les lapines), qui ont entraîné une diminution du poids corporel et/ou de la consommation d'aliments. Dans le cadre de l'étude définitive menée chez des lapins, une augmentation de la fréquence des variations et des anomalies du squelette (vertèbres caudales, nombre de vertèbres lombaires et côtes surnuméraires complètes) a été observée à des doses $\geq 0,3\text{ mg/kg}$ ($ASC_{0-72\text{ h}} = 792\text{ ng hr/mL}$), qui étaient également associées à une toxicité maternelle. Une dose de 0,1 mg/kg ($ASC_{0-72\text{ h}} = 497\text{ ng hr/mL}$) n'a pas entraîné de toxicité maternelle ni d'effets sur le développement embryo-fœtal.

Aucune étude sur la fertilité, le développement embryonnaire précoce ou la toxicologie prénatale et postnatale n'a été menée pour l'ixazomib, mais une évaluation des tissus reproducteurs a été réalisée dans le cadre d'études sur la toxicité générale. Aucun effet n'a été attribuable au traitement par l'ixazomib sur les organes reproducteurs des mâles et des femelles dans le cadre d'études d'une durée allant jusqu'à 6 mois chez des rats et jusqu'à 9 mois chez des chiens.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

Pr **NINLARO**^{MD}

Capsules d'ixazomib

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **NINLARO** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **NINLARO**.

Mises en garde et précautions importantes

Le traitement par NINLARO doit être prescrit et pris en charge par un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans l'emploi de médicaments anticancéreux.

- NINLARO est utilisé en association avec deux autres médicaments appelés lénalidomide et dexaméthasone. Demandez aussi à votre professionnel de la santé de vous fournir des renseignements additionnels sur l'utilisation appropriée et les effets secondaires de ces médicaments. Nous vous recommandons aussi de lire le feuillet de renseignements pour les patients fourni avec chacun des autres médicaments, de même que le présent feuillet.
- Avant de commencer un nouveau cycle de traitement par NINLARO, votre professionnel de la santé effectuera des analyses de sang pour vérifier si vous produisez suffisamment de globules blancs et de plaquettes.
- Évitez tout contact direct avec le contenu de la capsule. Évitez d'écraser, de mâcher ou d'ouvrir la capsule NINLARO.

Pourquoi utilise-t-on NINLARO?

NINLARO est utilisé en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer de la moelle osseuse appelé myélome multiple. Il s'agit d'un cancer des cellules plasmiques (un type de globule blanc produisant des anticorps). NINLARO est administré aux patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur contre le myélome multiple.

Comment NINLARO agit-il?

NINLARO est un inhibiteur du protéasome. Les protéasomes jouent un rôle important dans les cellules, car ils dégradent les protéines indésirables. NINLARO empêche les protéasomes d'agir, ce qui entraîne l'accumulation de protéines dans les cellules. Cette accumulation peut provoquer la mort des cellules, en particulier les cellules du myélome multiple, car elles sont plus susceptibles de contenir une quantité plus importante de protéines anormales.

Quels sont les ingrédients de NINLARO?

Ingrédients médicinaux : ixazomib (sous forme de citrate d'ixazomib)

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, dioxyde de titane, gélatine, gomme-laque, hydroxyde de potassium, oxyde de fer jaune (présent dans les capsules de 4 mg), oxyde de fer noir (présent dans les capsules de 3 mg), oxyde de fer rouge (présent dans les capsules de 2,3 mg et 4 mg), propylèneglycol, stéarate de magnésium, talc

NINLARO se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Capsules : 2,3 mg, 3 mg et 4 mg

N'utilisez pas NINLARO dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique à l'ixazomib ou à l'un des autres ingrédients de NINLARO ou des éléments de son contenant.

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

- vous avez des antécédents d'hémorragie;
- vous présentez des nausées, des vomissements, une constipation ou une diarrhée persistants;
- vous présentez ou avez présenté des problèmes de foie;
- vous présentez ou avez présenté des problèmes de rein;
- vous présentez ou avez présenté une maladie du sang rare causée par la formation de caillots de sang dans les petits vaisseaux sanguins.

Autres mises en garde

Femmes

Grossesse et méthodes de contraception

- Si vous êtes enceinte, pouvez le devenir ou croyez l'être, il y a des risques particuliers dont vous devriez discuter avec votre professionnel de la santé. NINLARO peut être nocif pour l'enfant à naître.
- Vous ne devez pas devenir enceinte pendant le traitement par NINLARO.
- Si vous êtes une femme apte à procréer, vous devez utiliser deux méthodes contraceptives efficaces pendant le traitement et jusqu'à trois mois (90 jours) après la dernière dose de NINLARO. Si vous utilisez des contraceptifs hormonaux oraux (par exemple, la pilule), vous devez utiliser une méthode contraceptive de barrière supplémentaire (comme le diaphragme ou le condom). Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelles méthodes de contraception vous conviendraient le mieux.
- Si vous devenez enceinte ou pensez l'être pendant que vous prenez NINLARO, il faut en informer immédiatement votre professionnel de la santé.

Allaitement

- Vous NE devez PAS allaiter pendant que vous prenez NINLARO. On ignore si NINLARO passe dans le lait maternel.

Hommes

- Si vous êtes un homme et que votre partenaire est une femme apte à procréer, vous devez utiliser deux méthodes contraceptives efficaces pendant le traitement et jusqu'à trois mois (90 jours) après la dernière dose de NINLARO. Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes contraceptives qui pourraient vous convenir.
- Avisez votre professionnel de la santé sans délai si votre partenaire devient enceinte.

Infections

NINLARO peut augmenter votre risque de présenter une éruption cutanée douloureuse accompagnée de cloques sur une petite zone de peau située d'un côté de votre visage ou de votre corps (zona). Votre professionnel de la santé pourrait décider de vous prescrire des médicaments antiviraux pour diminuer votre risque de contracter le zona.

Problèmes de foie

Pendant le traitement par NINLARO, votre professionnel de la santé effectuera des analyses de sang pour vérifier que votre foie fonctionne bien.

Enfants et adolescents

NINLARO n'a pas été évalué chez les patients âgés de moins de 18 ans.

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

Les produits suivants pourraient interagir avec NINLARO :

- un antibiotique utilisé pour traiter des infections bactériennes (rifampine);
- des médicaments utilisés pour prévenir les convulsions ou traiter l'épilepsie, ou des médicaments utilisés pour traiter une affection douloureuse du visage appelée « névralgie essentielle du trijumeau » (carbamazépine et phénytoïne);
- un médicament à base de plantes utilisé contre la dépression (millepertuis).

Comment utiliser NINLARO?

- Prenez NINLARO exactement de la manière prescrite par votre professionnel de la santé. Ne modifiez pas votre dose et n'arrêtez pas le traitement par NINLARO sans en avoir parlé d'abord à votre professionnel de la santé.
- Prenez NINLARO au moins une heure avant ou deux heures après un repas. Les jours où vous prenez NINLARO et la dexaméthasone, ne prenez pas les deux médicaments en

- même temps. Prenez la dexaméthasone avec des aliments.
- Avalez la capsule NINLARO entière avec de l'eau. Évitez d'écraser, de mâcher ou d'ouvrir la capsule.
 - Évitez tout contact direct avec le contenu de la capsule. Si la capsule se brise, évitez d'éparpiller son contenu et portez des gants et des vêtements protecteurs pendant le nettoyage. En cas de contact accidentel de la poudre contenue dans la capsule NINLARO avec votre peau, lavez la région atteinte à fond avec de l'eau et du savon. En cas de contact accidentel de la poudre contenue dans la capsule NINLARO avec les yeux, rincez à fond avec de l'eau.
 - La plupart des patients recevront le traitement jusqu'à ce que la maladie s'aggrave. Le traitement par NINLARO peut aussi être interrompu si vous présentez des effets secondaires qui ne peuvent pas être pris en charge.

Dose habituelle

- NINLARO est administré en fonction de « cycles ». Chaque cycle dure 4 semaines (28 jours).
 - La dose habituelle de NINLARO est d'une capsule de 4 mg prise par voie orale une fois par semaine le même jour pendant les 3 premières semaines de chaque cycle. Une fois par semaine les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de traitement de 28 jours.
 - Chaque dose de NINLARO doit être prise à peu près à la même heure.
- Vous recevrez aussi un traitement par la lénalidomide et la dexaméthasone.
 - Prenez la lénalidomide et la dexaméthasone exactement de la manière prescrite par votre professionnel de la santé.
 - Prenez la lénalidomide chaque jour, les jours 1 à 21 d'un cycle de traitement de 28 jours.
 - Prenez la dexaméthasone les jours 1, 8, 15 et 22 d'un cycle de traitement de 28 jours.

Schéma posologique : NINLARO administré avec la lénalidomide et la dexaméthasone

✓ Prendre le médicament

Cycle de 28 jours (cycle de 4 semaines)								
	Semaine 1		Semaine 2		Semaine 3		Semaine 4	
	Jour 1	Jours 2 à 7	Jour 8	Jours 9 à 14	Jour 15	Jours 16 à 21	Jour 22	Jours 23 à 28
NINLARO	✓		✓		✓			
Lénalidomide	✓	✓ Dose quotidienne	✓	✓ Dose quotidienne	✓	✓ Dose quotidienne		
Dexaméthasone	✓		✓		✓		✓	

Surdose

Un surdosage accidentel peut causer des effets secondaires graves, y compris la mort.

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop de NINLARO, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes. Ayez la boîte de NINLARO avec vous.

Respectez toujours strictement la posologie. Votre professionnel de la santé vous indiquera la bonne dose à prendre.

Dose oubliée

En cas de retard ou d'oubli d'une dose de NINLARO, prenez la dose seulement s'il y a un intervalle d'au moins trois jours (72 heures) avant la prochaine dose prévue. Vous ne devez pas prendre une dose oubliée s'il reste moins de trois jours (72 heures) avant votre prochaine dose prévue. Ne prenez pas deux doses à la fois pour compenser une dose oubliée.

En cas de vomissements après la prise d'une dose de NINLARO, ne prenez pas une autre dose avant votre prochaine dose prévue.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à NINLARO?

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

- nausées;
- vomissements;
- constipation;

- douleur abdominale;
- sensation de fatigue ou de faiblesse;
- fièvre;
- douleurs musculaires ou osseuses, notamment de la douleur au dos, à la poitrine, aux bras, aux jambes ou aux articulations;
- spasmes ou crampes musculaires;
- éruptions cutanées;
- démangeaisons cutanées;
- rhume ou symptômes s'apparentant à ceux du rhume, inflammation des voies nasales;
- bronchite accompagnée d'une toux, d'une respiration sifflante ou de difficultés à respirer;
- perte d'appétit;
- faible concentration de potassium dans le sang (mesuré par des analyses de sang);
- difficultés à dormir;
- étourdissements;
- chute;
- maux de tête;
- toux;
- essoufflement;
- perte de poids;
- cataractes;
- vision trouble, sécheresse oculaire, coloration rouge ou rose du blanc des yeux;
- tremblements involontaires.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Thrombopénie (faible nombre de plaquettes) : ecchymoses (bleus) ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude lorsque vous vous blessez, fatigue, faiblesse	✓		
Neutropénie (diminution du nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs, symptômes s'apparentant à ceux de la grippe	✓		
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, teint pâle, essoufflement, faiblesse	✓		
Diarrhée	✓		
Neuropathie périphérique (lésions aux nerfs situés hors du cerveau et de la moelle épinière) : engourdissement, picotements, sensation de brûlure ou douleur dans les mains ou les pieds, faiblesse des bras ou des jambes	✓		
Œdème périphérique (enflure des jambes ou des mains causée par une rétention liquidienne) : enflure des bras, des mains, des jambes, des chevilles ou des pieds, prise de poids soudaine	✓		
Pneumonie (infection dans les poumons) : toux, fièvre, frissons	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Zona : cloques douloureuses sur une petite zone de peau située d'un côté du visage ou du corps		✓	
Problèmes de foie : jaunissement de la peau et du blanc des yeux, gonflement ou douleurs à l'estomac, nausées ou vomissements		✓	
RARE			
Vascularite cutanée (inflammation des vaisseaux sanguins dans la peau) : bosses de couleur rouge à violet sur la peau ou des éruptions cutanées accompagnées de desquamation de la peau (peau qui pèle) et d'ulcères de la bouche		✓	
Myélite transverse (inflammation de la moelle épinière) : faiblesse musculaire, perte de sensation dans les orteils et les pieds ou perte de mouvement dans les jambes		✓	
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) (un trouble neurologique rare) : modifications de la vue et de l'état mental ou convulsions		✓	
Syndrome de lyse tumorale (mort rapide et soudaine des cellules cancéreuses en raison du traitement) : étourdissements, diminution de la quantité d'urine éliminée, confusion, vomissements,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
nausées, enflure, essoufflement ou perturbations du rythme cardiaque			
Microangiopathie thrombotique (MAT), y compris le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU) (maladie du sang rare causée par la formation de caillots de sang dans les petits vaisseaux sanguins) : faiblesse, nausées, vomissements, diarrhée, fatigue, fièvre, ecchymoses (bleus), saignements (par exemple, saignements de nez), diminution de la quantité d'urine éliminée, enflure, confusion, perte de vision ou convulsions.			✓
Réactions cutanées graves, y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (ou DRESS pour <i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>) : éruptions cutanées qui se propagent rapidement, rougeur, fièvre, gonflement des ganglions lymphatiques, formation de cloques et desquamation (peau qui pèle) touchant la peau et/ou			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des parties génitales			
Réaction anaphylactique : enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficultés à respirer ou à avaler, respiration sifflante, oppression à la poitrine ou étourdissements, démangeaisons de la peau et urticaire			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations 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 à Santé Canada :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur;

ou

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

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

Conservation

Entreposer NINLARO à une température entre 15 °C et 30 °C. Ne pas congeler.

Conserver les capsules dans l'emballage original jusqu'au tout dernier moment avant l'administration.

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

Pour en savoir plus sur NINLARO :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit 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 (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.takeda.com/fr-ca>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-268-2772.

Le présent dépliant a été rédigé par Takeda Canada Inc., Toronto, Ontario M5H 4E3.

NINLARO^{MD} et le logo NINLARO^{MD} sont des marques de commerce déposées de Millennium Pharmaceuticals, Inc.

TAKEDA^{MC} et le logo TAKEDA^{MD} sont des marques de commerce déposées de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.

Dernière révision : 2024-02-02