

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NINLARO 2,3 mg gélules
NINLARO 3 mg gélules
NINLARO 4 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

NINLARO 2,3 mg gélules

Chaque gélule contient 2,3 mg d'ixazomib (équivalent à 3,3 mg de citrate d'ixazomib)

NINLARO 3 mg gélules

Chaque gélule contient 3 mg d'ixazomib (équivalent à 4,3 mg de citrate d'ixazomib)

NINLARO 4 mg gélules

Chaque gélule contient 4 mg d'ixazomib (équivalent à 5,7 mg de citrate d'ixazomib)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

NINLARO 2,3 mg gélules

Rose clair, gélule de gélatine taille 4, marquée « Takeda » sur la coiffe et « 2,3 mg » sur le corps à l'encre noire.

NINLARO 3 mg gélules

Gris clair, gélule de gélatine taille 4, marquée « Takeda » sur la coiffe et « 3 mg » sur le corps à l'encre noire.

NINLARO 4 mg gélules

Orange clair, gélule de gélatine taille 3, marquée « Takeda » sur la coiffe et « 4 mg » sur le corps à l'encre noire.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

NINLARO en association avec le lénilidomide et la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des myélomes multiples.

Posologie

La dose initiale recommandée d'ixazomib est de 4 mg, administrée par voie orale une fois par semaine, les Jours 1, 8 et 15 d'un cycle de traitement de 28 jours.

La dose initiale recommandée de lénalidomide est de 25 mg, administrée une fois par jour, du Jour 1 au Jour 21 d'un cycle de traitement de 28 jours.

La dose initiale recommandée de dexaméthasone est de 40 mg, administrée les Jours 1, 8, 15 et 22 d'un cycle de traitement de 28 jours.

Calendrier posologique : ixazomib en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone

Cycle de 28 jours (un 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
Ixazomib	✓		✓		✓			
Lénalidomide	✓	✓ Une fois par jour	✓	✓ Une fois par jour	✓	✓ Une fois par jour		
Dexaméthasone	✓		✓		✓		✓	

✓ = Prise du médicament

Pour des informations supplémentaires sur le lénalidomide et la dexaméthasone, se référer à leurs Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP).

Avant d'initier un nouveau cycle de traitement :

- Le nombre absolu de 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, selon l'avis du médecin, généralement correspondre à nouveau à l'état basal du patient ou être $\leq \text{Grade } 1$

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. Le traitement par ixazomib en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone pendant plus de 24 cycles doit s'appuyer sur une évaluation individuelle du bénéfice/risque car les données de tolérance et de toxicité de ce traitement au-delà de 24 cycles sont limitées (voir rubrique 5.1).

Doses retardées ou omises

Si une dose d'ixazomib a été retardée ou omise, cette dose doit être prise uniquement si la prochaine dose prévue doit être prise ≥ 72 heures plus tard. Une dose omise ne doit pas être prise dans les 72 heures précédant la prochaine dose prévue. Une double dose ne doit jamais être prise afin de compenser une dose omise.

Si un patient vomit après avoir pris une dose, ce patient ne doit pas prendre à nouveau cette dose. Il doit reprendre son traitement au moment prévu de l'administration de la dose suivante.

Modifications posologiques

Les étapes de diminution de la dose d'ixazomib sont présentées dans le Tableau 1 et les modifications posologiques recommandées sont spécifiées dans le Tableau 2.

Tableau 1 : Étapes de diminution de la dose d'ixazomib

Dose initiale recommandée*	Première diminution à	Deuxième diminution à	Arrêter
4 mg	3 mg	2,3 mg	

*Une dose réduite, égale à 3 mg, est recommandée en présence d'une insuffisance hépatique modérée ou grave, d'une insuffisance rénale grave ou d'une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une dialyse.

Une approche alternative de modification de la dose est recommandée pour ixazomib et le lénalidomide en présence de toxicités concomitantes dont une thrombocytopénie, une neutropénie et une éruption cutanée. En présence de ces toxicités, la première étape de modification de la dose doit consister en l'interruption de la prise de lénalidomide/la diminution de la dose de lénalidomide. Se référer au RCP du lénalidomide, rubrique 4.2, pour prendre connaissance des étapes de diminution de la dose en présence de ces toxicités.

Tableau 2 : Modifications posologiques recommandées pendant le traitement par ixazomib en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone

Toxicités hématologiques	Actions recommandées
Thrombocytopénie (numération plaquettaire)	
Numération plaquettaire < 30 000/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre la prise d'ixazomib et de lénalidomide jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit ≥ 30 000/mm³. Après rétablissement, reprendre le traitement par lénalidomide au palier de dose immédiatement inférieur, conformément au RCP du médicament, et reprendre le traitement par ixazomib au même palier de dose. Si la numération plaquettaire est à nouveau < 30 000/mm³, interrompre le traitement par ixazomib et lénalidomide jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit ≥ 30 000/mm³. Après rétablissement, reprendre le traitement par ixazomib au palier de dose immédiatement inférieur et reprendre le traitement par lénalidomide au même palier de dose.*
Neutropénie (nombre absolu de neutrophiles)	
Nombre absolu de neutrophiles < 500/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre la prise d'ixazomib et de lénalidomide jusqu'à ce que le nombre absolu de neutrophiles soit ≥ 500/mm³. Envisager également la prise de G-CSF conformément aux recommandations thérapeutiques. Après rétablissement, reprendre le traitement par lénalidomide au palier de dose immédiatement inférieur, conformément à la posologie du médicament et reprendre le traitement par ixazomib au même palier de dose. Si le nombre absolu de neutrophiles chute à nouveau < 500/mm³, interrompre la prise d'ixazomib et de lénalidomide jusqu'à ce que le nombre absolu de neutrophiles soit ≥ 500/mm³. Après rétablissement, reprendre le traitement par ixazomib au palier de dose immédiatement inférieur et reprendre le traitement par lénalidomide au même palier de dose.*

Toxicités non hématologiques	Actions recommandées
Éruption cutanée	
Grade [†] 2 ou 3	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre la prise de lénalidomide jusqu'à ce que l'éruption cutanée soit ≤ Grade 1. Après rétablissement, reprendre le traitement par lénalidomide au palier de dose immédiatement inférieur conformément au RCP du médicament. En cas de nouvelle éruption cutanée de Grade 2 ou 3, interrompre la prise d'ixazomib et de lénalidomide jusqu'à ce que l'éruption cutanée soit ≤ Grade 1. Après rétablissement, reprendre le traitement par ixazomib au palier de dose immédiatement inférieur et reprendre le traitement par lénalidomide au même palier de dose.*
Grade 4	Interrompre le traitement.
Neuropathie périphérique	
Neuropathie périphérique de grade 1 avec douleur ou neuropathie périphérique de grade 2	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre la prise d'ixazomib jusqu'à ce que la neuropathie périphérique soit ≤ Grade 1 sans douleur ou jusqu'au rétablissement de l'état basal du patient. Après rétablissement, reprendre le traitement par ixazomib au même palier de dose.
Neuropathie périphérique de grade 2 avec douleur ou neuropathie périphérique de grade 3	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre le traitement par ixazomib. Les toxicités doivent, selon l'avis du médecin, généralement correspondre à nouveau à l'état basal du patient ou être ≤ Grade 1 avant la reprise du traitement par ixazomib. Après rétablissement, reprendre le traitement par ixazomib au palier de dose immédiatement inférieur.
Neuropathie périphérique de grade 4	Interrompre le traitement.
Autres toxicités non hématologiques	
Autres toxicités non hématologiques de grade 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre le traitement par ixazomib. Les toxicités doivent, à la discrétion du médecin, généralement correspondre à nouveau à l'état basal du patient ou être au maximum de Grade 1 avant la reprise du traitement par ixazomib. S'il s'avère que ces toxicités sont imputées à ixazomib, reprendre le traitement par ixazomib au palier de dose immédiatement inférieur après rétablissement.

*En présence d'autres évènements, modifier la dose de lénalidomide et la dose d'ixazomib par alternance.

[†]Grades définis selon les critères *National Cancer Institute Common Terminology Criteria (CTCAE)* Version 4.03

Médicaments concomitants

Une prophylaxie antivirale doit être envisagée chez les patients traités par ixazomib afin de diminuer le risque de réactivation du virus varicelle-zona. Les patients inclus dans des études réalisées avec ixazomib ayant reçu une prophylaxie antivirale ont moins souvent développé une infection par le virus varicelle-zona que les patients n'ayant pas reçu de prophylaxie.

Une thromboprophylaxie est recommandée chez les patients traités par ixazomib en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone et doit s'appuyer sur l'évaluation des risques sous-jacents et l'état clinique du patient.

Pour les autres médicaments concomitants qui peuvent être requis, se référer aux RCP en vigueur pour le lénalidomide et la dexaméthasone.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie d'ixazomib n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans.

Des interruptions du traitement chez des patients de plus de 75 ans ont été rapportées chez 13 patients (28 %) dans le groupe traité par ixazomib et chez 10 patients (16 %) dans le groupe traité par placebo. Des arythmies cardiaques chez des patients de plus de 75 ans ont été observées chez 10 patients (21 %) dans le groupe traité par ixazomib et chez 9 patients (15 %) dans le groupe traité par placebo.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie d'ixazomib n'est nécessaire chez les patients présentant 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 AST). La dose réduite de 3 mg est recommandée chez les patients en insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale $>$ 1,5-3 x LSN) ou grave (bilirubine totale $>$ 3 x LSN) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie d'ixazomib n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine \geq 30 ml/min). La dose réduite de 3 mg est recommandée chez les patients en insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine $<$ 30 ml/min) ou en insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une dialyse. Ixazomib n'étant pas dialysable, il peut être administré indépendamment du calendrier de dialyse (voir rubrique 5.2).

Se référer au RCP de lénalidomide pour consulter les adaptations posologiques chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'ixazomib chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ixazomib est destiné à une administration par voie orale.

Ixazomib doit être pris environ à la même heure les Jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de traitement, au moins 1 heure avant ou au moins 2 heures après un repas (voir rubrique 5.2). La gélule doit être avalée en entier avec de l'eau. Elle ne doit pas être écrasée, mâchée ou ouverte (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Ixazomib étant administré en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, se référer à leurs RCP pour consulter les contre-indications supplémentaires.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ixazomib étant administré en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, se référer à leur RCP pour consulter les mises en garde spéciales et précautions d'emploi supplémentaires.

Thrombocytopénie

Une thrombocytopénie a été rapportée avec ixazomib (voir rubrique 4.8) avec des nadirs plaquettaires survenant généralement entre le Jour 14 et le Jour 21 de chaque cycle de 28 jours et un retour à l'état basal au début du cycle suivant (voir rubrique 4.8).

Durant le traitement par ixazomib, les numérations plaquettaires doivent être surveillées au moins une fois par mois. Une surveillance plus fréquente doit être envisagée durant les trois premiers cycles, conformément au RCP du lénalidomide. La thrombocytopénie peut être traitée à l'aide de modifications posologiques (voir rubrique 4.2) et de transfusions de plaquettes, conformément aux recommandations thérapeutiques standards.

Toxicités gastro-intestinales

Des diarrhées, une constipation, des nausées et des vomissements ont été rapportés dans le cadre d'un traitement par ixazomib, des épisodes ayant occasionnellement nécessité l'administration de médicaments anti-émétiques et antidiarrhéiques ainsi que des soins de support (voir rubrique 4.8). En cas de symptômes graves (de Grade 3–4), la dose doit être ajustée (voir rubrique 4.2). En cas d'événements gastro-intestinaux sévères, une surveillance du taux de potassium sérique est recommandée.

Neuropathie périphérique

Des cas de neuropathie périphérique ont été rapportés avec ixazomib (voir rubrique 4.8). Le patient doit être surveillé en vue de détecter d'éventuels symptômes de neuropathie périphérique. Les patients qui présentent une neuropathie périphérique récente ou aggravée peuvent nécessiter une modification de la dose (voir rubrique 4.2).

Œdème périphérique

Des cas d'œdème périphérique ont été rapportés avec ixazomib (voir rubrique 4.8). Le patient doit être examiné afin de déterminer les causes sous-jacentes et prodiguer les soins d'accompagnement si nécessaire. La dose de dexaméthasone doit être ajustée en fonction des informations relatives à la prescription d'ixazomib en présence de symptômes de grade 3 ou 4 (voir rubrique 4.2).

Réactions cutanées

Des cas d'éruption cutanée ont été rapportés avec ixazomib (voir rubrique 4.8). L'éruption cutanée doit être prise en charge avec des soins d'accompagnement ou une modification de la dose si elle est de grade 2 ou supérieur (voir rubrique 4.2). Des réactions cutanées sévères (SCARs), dont la nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome de Stevens Johnson (SSJ), pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou être fatales, ont également été rarement rapportées en association avec le traitement par ixazomib (voir rubrique 4.8).

Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes, et faire l'objet d'une surveillance rigoureuse en vue de déceler d'éventuelles réactions cutanées. En cas d'apparition de signes et de symptômes évoquant ces réactions, le traitement par ixazomib doit être interrompu immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé (au besoin).

Si le patient a développé une réaction grave telle qu'un SSJ ou une NET pendant l'utilisation d'ixazomib, le traitement par ixazomib ne devra à aucun moment être réinstauré chez ce patient.

Microangiopathie thrombotique

Des cas de microangiopathie thrombotique (MAT), y compris de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), ont été rapportés chez des patients ayant reçu ixazomib. Certains de ces événements ont été fataux. Les signes et symptômes de la MAT doivent être surveillés. Si ce diagnostic est suspecté, interrompre le traitement par ixazomib et évaluer la possibilité de MAT chez les patients.

Si le diagnostic de MAT est exclu, le traitement par ixazomib peut être réintroduit. La sécurité concernant la réintroduction d'ixazomib chez des patients ayant un antécédent de MAT n'est pas connue.

Hépatotoxicité

Des cas de lésion hépatique d'origine médicamenteuse, de lésion hépatocellulaire, de sténose hépatique, d'hépatite cholestatique et d'hépatotoxicité ont été rapportés à une fréquence peu élevée avec ixazomib (voir rubrique 4.8). Les enzymes hépatiques doivent être surveillées régulièrement et la dose doit être ajustée en présence de symptômes de grade 3 ou 4 (voir rubrique 4.2).

Grossesse

Les femmes doivent éviter toute grossesse durant leur traitement par ixazomib. Si ixazomib est pris durant la grossesse ou si une grossesse survient durant le traitement par ixazomib, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement par ixazomib et jusqu'à 90 jours après l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.5 et 4.6). Les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent également utiliser une méthode de contraception dite de barrière.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) sont apparus chez des patients traités par ixazomib. Le SEPR est un syndrome neurologique rare et réversible qui peut se traduire par des convulsions, une hypertension artérielle, des céphalées, une perte de connaissance et des troubles visuels. L'imagerie cérébrale, de préférence l'imagerie par résonance magnétique, est utilisée pour confirmer le diagnostic. Interrompre le traitement par ixazomib chez les patients qui développent un SEPR.

Inducteurs puissants du CYP3A

L'utilisation d'inducteurs puissants pouvant avoir pour effet de réduire l'efficacité d'ixazomib, l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A, tels que la carbamazépine, la phénytoïne, la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*), doit être évitée (voir rubriques 4.5 et 5.2). Surveiller de près le contrôle de la maladie chez les patients si la co-administration d'un inducteur puissant du CYP3A ne peut être évitée.

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

Interactions pharmacocinétiques

Inhibiteurs du CYP

L'administration concomitante d'ixazomib et de clarithromycine, un inhibiteur puissant du CYP3A, n'a entraîné aucune modification cliniquement significative de l'exposition systémique d'ixazomib. La C_{max} d'ixazomib a diminué de 4 % et l'ASC a augmenté de 11 %. Par conséquent, l'administration concomitante d'ixazomib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A ne requiert aucune modification posologique.

D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique (PK) en population, l'administration concomitante d'ixazomib et d'inhibiteurs puissants du CYP1A2 n'a entraîné aucune modification cliniquement significative de l'exposition systémique d'ixazomib. Par conséquent, l'administration concomitante d'ixazomib et d'inhibiteurs puissants du CYP1A2 ne requiert aucune modification posologique.

Inducteurs du CYP

L'administration concomitante d'ixazomib et de rifampicine a eu pour effet de diminuer la C_{max} d'ixazomib de 54 % et l'ASC de 74 %. Par conséquent, l'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A et d'ixazomib n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Effet d'ixazomib sur d'autres médicaments

L'ixazomib n'est pas un inhibiteur réversible ou temps-dépendant des CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4/5. L'ixazomib n'a pas stimulé l'activité des CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4/5 ou les taux de la protéine immunoréactive correspondante. L'ixazomib ne devrait entraîner aucune interaction médicamenteuse via l'inhibition ou l'induction du CYP.

Interactions liées au transporteur

L'ixazomib est un substrat de la P-gp à faible affinité. L'ixazomib n'est pas un substrat de la BCRP, de la MRP2 ou des OATP hépatiques. L'ixazomib n'est pas un inhibiteur de la P-gp, de la BCRP, de la MRP2, de l'OATP1B1, de l'OATP1B3, de l'OCT2, de l'OAT1, de l'OAT3, de la MATE1 ou de la MATE2-K. L'ixazomib ne devrait entraîner aucune interaction médicamenteuse médiée par le transporteur.

Contraceptifs oraux

Ixazomib étant administré en association avec la dexaméthasone, médicament connu pour être un inducteur faible à modéré du CYP3A4 ainsi que d'autres enzymes et transporteurs, le risque de diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux doit être pris en compte. Les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent également utiliser une méthode de contraception dite de barrière.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Ixazomib étant administré en association avec le lémalidomide et la dexaméthasone, se référer à leurs RCP pour consulter les informations supplémentaires sur la fertilité, la grossesse et l'allaitement.

Femmes en âge de procréer / Contraception chez l'homme et la femme

Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et jusqu'à 90 jours après l'arrêt du traitement. Ixazomib n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Ixazomib étant administré en association avec la dexaméthasone, médicament connu pour être un inducteur faible à modéré du CYP3A4 ainsi que d'autres enzymes et transporteurs, le risque de diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux doit être pris en compte. Par conséquent, les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux oraux doivent également utiliser une méthode de contraception dite de barrière.

Grossesse

L'administration d'ixazomib n'est pas recommandée pendant la grossesse car il peut exercer des effets nocifs sur le fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Par conséquent, les femmes doivent éviter toute grossesse durant leur traitement par ixazomib.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'ixazomib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Ixazomib est administré en association avec du lémalidomide. Le lémalidomide est structurellement lié au thalidomide. Le thalidomide est une substance active tératogène connue qui provoque des malformations de naissance graves et potentiellement mortnelles. En cas de prise de lémalidomide

pendant la grossesse, un effet tératogène est à prévoir chez l'humain. Les conditions du programme de prévention des grossesses du lénalidomide doivent être respectées par toutes les patientes, sauf en présence de données fiables confirmant que la patiente ne peut pas tomber enceinte. Veuillez-vous reporter au RCP actualisé du lénalidomide.

Allaitement

On ne sait pas si ixazomib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Aucune donnée relative à des études menées chez l'animal n'est disponible. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu, c'est pourquoi l'allaitement doit être interrompu.

Ixazomib sera administré en association avec du lénalidomide et l'allaitement devra être interrompu en raison de l'utilisation du lénalidomide.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été menée avec ixazomib (voir rubrique 5.3).

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

Ixazomib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une fatigue et des vertiges ont été observés dans le cadre d'essais cliniques. Il convient de recommander aux patients de ne pas conduire des véhicules ou utiliser des machines s'ils développent l'un de ces symptômes.

4.8 Effets indésirables

Dans la mesure où ixazomib est administré en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, se référer à leurs RCP pour consulter les effets indésirables supplémentaires.

Résumé du profil de tolérance

Le profil de tolérance de NINLARO est basé sur les données d'essais cliniques disponibles et l'expérience post-AMM à ce jour. Les fréquences des effets indésirables décrites ci-dessous et dans le tableau 3 ont été déterminées sur la base des données générées à partir des études cliniques.

Sauf mention contraire, les données présentées ci-dessous correspondent aux données de tolérance compilées de l'étude pivot internationale de phase 3 C16010 ($n = 720$) et de l'étude C16010 de suivi en Chine, menée en double aveugle et contrôlée contre placebo ($n = 115$). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 20\%$) parmi les 418 patients du groupe traité par ixazomib et les 417 patients du groupe traité par placebo étaient les suivants : diarrhée (47 % contre 38 %), thrombocytopénie (41 % contre 24 %), neutropénie (37 % contre 36 %), constipation (31 % contre 24 %), infection des voies respiratoires supérieures (28 % contre 24 %), neuropathie périphérique (28 % contre 22 %), nausées (28 % contre 20 %), dorsalgie (25 % contre 21 %), éruption cutanée (25 % contre 15 %), œdème périphérique (24 % contre 19 %), vomissements (23 % contre 12 %) et bronchite (20 % contre 15 %). Les effets indésirables graves rapportés chez $\geq 2\%$ des patients étaient les suivants : diarrhée (3 %), thrombocytopénie (2 %) et bronchite (2 %).

Tableau des effets indésirables

La convention suivante est utilisée pour la classification de la fréquence d'un effet indésirable (EI) : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$); très rare ($< 1/10\,000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence, le plus fréquent étant cité en premier. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 : Effets indésirables observés chez les patients traités par ixazomib, en association avec le lénilidomide et la dexaméthasone (tous grades, grade 3 et grade 4)

Classe de système d'organes / Effet indésirable	Effets indésirables (tous grades)	Effets indésirables de grade 3	Effets indésirables de grade 4
Infections et infestations			
Infection des voies respiratoires supérieures	Très fréquent	Fréquent	
Bronchite	Très fréquent	Fréquent	
Virus varicelle-zona	Fréquent	Fréquent	
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Thrombocytopénie*	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent
Neutropénie*	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent
Microangiopathie thrombotique	Rare		Rare
Purpura thrombotique thrombocytopénique †	Rare	Rare	Rare
Affections du système immunitaire			
Réaction anaphylactique†	Rare	Très rare	Très rare
Angiocédème†	Rare	Rare	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Syndrome de lyse tumorale†	Rare	Rare	Rare
Affections du système nerveux			
Neuropathies périphériques*	Très fréquent	Fréquent	
Leucoencéphalopathie postérieure réversible*†	Rare	Rare	Rare
Myélite transverse†	Rare	Rare	
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée	Très fréquent	Fréquent	
Constipation	Très fréquent	Peu fréquent	
Nausées	Très fréquent	Fréquent	
Vomissements	Très fréquent	Peu fréquent	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Éruption cutanée*	Très fréquent	Fréquent	
Syndrome de Stevens-Johnson†	Rare	Rare	
Dermatose aiguë fébrile neutrophilique	Rare	Rare	
Nécrolyse épidermique toxique†	Rare		Rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Dorsalgie	Très fréquent	Peu fréquent	
Arthralgie	Très fréquent	Fréquent	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Œdème périphérique	Très fréquent	Fréquent	
Pyrexie	Très fréquent	Peu fréquent	

*Représente un groupe de termes privilégiés

†Rapporté en dehors des études de phase 3

Description de certains effets indésirables

Interruptions du traitement

Pour chaque effet indésirable, la prise d'au moins un des trois médicaments a été interrompue chez ≤ 3 % des patients dans le groupe traité par ixazomib.

Thrombocytopénie

Deux pour cent des patients du groupe traité par ixazomib et du groupe traité par placebo ont présenté une numération plaquettaire ≤ 10 000/mm³ durant le traitement. Moins de 1 % des patients, dans les deux groupes de traitement, ont présenté une numération plaquettaire ≤ 5 000/mm³ durant le traitement. La thrombocytopénie a entraîné une interruption d'au moins un des trois médicaments chez 2 % des patients du groupe traité par ixazomib et 3 % des patients du groupe traité par placebo. La thrombocytopénie n'a entraîné aucune augmentation des événements hémorragiques ou des transfusions de plaquettes.

Toxicités gastro-intestinales

La diarrhée a entraîné une interruption d'au moins un des trois médicaments chez 2 % des patients du groupe traité par ixazomib et 1 % des patients du groupe traité par placebo.

Éruption cutanée

Une éruption cutanée a été observée chez 25 % des patients du groupe traité par ixazomib, contre 15 % des patients dans le groupe traité par placebo. Le type d'éruption cutanée le plus fréquemment rapporté dans les deux groupes de traitement était l'éruption cutanée maculopapuleuse ou maculeuse. Une éruption cutanée de grade 3 a été observée chez 3 % des patients du groupe traité par ixazomib, contre 2 % des patients dans le groupe traité par placebo. L'éruption cutanée a entraîné une interruption d'au moins un des trois médicaments chez < 1 % des patients, dans les deux groupes de traitement.

Neuropathie périphérique

Une neuropathie périphérique a été observée chez 28 % des patients du groupe traité par ixazomib, contre 22 % des patients dans le groupe traité par placebo. Une neuropathie périphérique de grade 3 a été rapportée chez 2 % des patients du groupe traité par ixazomib, contre 1 % dans le groupe traité par placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était une neuropathie sensorielle périphérique (chez 21 % des patients du groupe traité par ixazomib et 15 % des patients du groupe traité par placebo). Une neuropathie motrice périphérique n'a pas été fréquemment rapportée dans les deux groupes de traitement (< 1 %). La neuropathie périphérique a entraîné une interruption d'au moins un des trois médicaments chez 3 % des patients dans le groupe traité par ixazomib, contre < 1 % des patients du groupe traité par placebo.

Affections oculaires

Des affections oculaires ont été rapportées avec différents termes privilégiés mais dans l'ensemble, la fréquence était de 34 % chez les patients du groupe traité par ixazomib et 28 % chez les patients du groupe traité par placebo. Les effets indésirables les plus fréquents incluaient : vision trouble (chez 6 % des patients du groupe traité par ixazomib et 5 % des patients du groupe traité par placebo), sécheresse oculaire (chez 6 % des patients du groupe traité par ixazomib et 1 % des patients du groupe traité par placebo), conjonctivite (chez 8 % des patients du groupe traité par ixazomib et 2 % des patients du groupe traité par placebo) et cataracte (chez 13 % des patients du groupe traité par ixazomib et 17 % des patients du groupe traité par placebo). Des effets indésirables de grade 3 ont été rapportés chez 6 % des patients du groupe traité par ixazomib, contre 8 % dans le groupe traité par placebo.

Autres effets indésirables

Dans les données compilées de l'étude pivot internationale de phase 3, C16010, (n = 720) et de l'étude C16010 de suivi en Chine, menée en double aveugle et contrôlée contre placebo (n = 115), les effets indésirables suivants ont été observés à une fréquence similaire dans le groupe traité par ixazomib et le groupe traité par placebo : fatigue (28 % contre 26 %), perte d'appétit (13 % contre 11 %), hypotension (5 % contre 4 %), insuffisance cardiaque[†] (5 % dans chaque groupe), arythmie[†] (17 % contre 16 %) et atteinte hépatique incluant des modifications enzymatiques[†] (11 % contre 9 %).

La fréquence des événements à type d'hypokaliémie sévère (Grade 3-4) était plus élevée dans le groupe ixazomib (7 %) que dans le groupe placebo (2 %).

Des pneumonies fongiques et virales ayant entraîné la mort ont été rarement rapportées chez des patients traités par ixazomib, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone.

[†] Requêtes MedDRA standardisées (SMQ)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage ont été rapportés chez les patients prenant NINLARO. Les symptômes de surdosage sont généralement cohérents avec les risques connus associés à NINLARO (voir rubrique 4.8). Un surdosage de 12 mg (pris en une fois) a entraîné des effets indésirables graves, comme de fortes nausées, une pneumopathie d'inhalation, une défaillance multiviscérale et le décès.

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu pour un surdosage d'ixazomib. En cas de surdosage, le patient doit être étroitement surveillé, en particulier pour détecter les effets indésirables (voir rubrique 4.8) et lui dispenser les soins de support appropriés. Ixazomib n'est pas dialysable (voir rubrique 5.2).

Les surdosages étaient plus fréquents chez les patients débutant le traitement par NINLARO. L'importance de bien suivre toutes les instructions posologiques doit être expliquée aux patients débutant le traitement. Des cas de surdosages ont conduit à des décès, les patients doivent prendre la dose recommandée comme indiqué.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, code ATC : L01XG03

Mécanisme d'action

Le citrate d'ixazomib, une prodrogue, est une substance qui s'hydrolyse rapidement dans des conditions physiologiques pour constituer sa forme biologiquement active, l'ixazomib.

L'ixazomib est un inhibiteur du protéasome oral, hautement sélectif et réversible. L'ixazomib se lie de façon préférentielle et inhibe l'activité chymotrypsique de la sous-unité bêta 5 du protéasome 20S.

L'ixazomib a induit l'apoptose de plusieurs types de cellules tumorales *in vitro*. L'ixazomib a montré une cytotoxicité *in vitro* vis-à-vis des cellules myéломateuses de patients ayant connu une récidive après plusieurs traitements antérieurs, dont des traitements par bortézomib, lénalidomide et dexaméthasone. L'association ixazomib/lénalidomide a montré des effets cytotoxiques synergiques dans plusieurs lignées de cellules myéломateuses. *In vivo*, l'ixazomib a montré une activité dans différents modèles de xénogreffes tumorales dont des modèles de myélome multiple. *In vitro*, l'ixazomib a affecté des types de cellules présents dans le microenvironnement de la moelle osseuse, dont les cellules endothéliales vasculaires, les ostéoclastes et les ostéoblastes.

Électrophysiologie cardiaque

D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique-pharmacodynamique des données issues de 245 patients, l'ixazomib n'a entraîné aucun allongement de l'intervalle QTc à des valeurs d'exposition cliniquement significatives. À la dose de 4 mg, la modification moyenne de l'intervalle QTcF par rapport à l'état basal a été estimée à 0,07 ms (IC à 90 % ; -0,22, 0,36) à partir de l'analyse basée sur les modèles. Aucun lien apparent entre la concentration d'ixazomib et l'intervalle RR n'a été observé, ce qui indique qu'ixazomib n'exerce aucun effet cliniquement significatif sur le rythme cardiaque.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité d'ixazomib, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ont été évaluées dans le cadre d'une étude de supériorité de Phase 3 multicentrique, randomisée, réalisée en double aveugle et contrôlée contre placebo (C16010) chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute et/ou réfractaire et ayant suivi au moins un traitement antérieur. Au total 722 patients (population en intention de traiter [ITT]) ont été randomisés selon un ratio de 1:1 pour recevoir soit l'association ixazomib/lénalidomide/dexaméthasone (N = 360; groupe traité par ixazomib) soit l'association placebo/lénalidomide/dexaméthasone (N = 362; groupe traité par placebo) jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. Les patients inclus dans cette étude étaient atteints d'un myélome multiple réfractaire, y compris réfractaire primaire, avaient rechuté suite à un traitement antérieur, ou avaient rechuté et étaient réfractaires à tout traitement antérieur. Les patients ayant changé de traitement avant la progression de la maladie, ainsi que les patients souffrant de maladies cardiovasculaires contrôlées, étaient éligibles à la participation à cette étude. Les patients réfractaires au lénalidomide ou aux inhibiteurs du protéasome et les patients ayant suivi plus de trois traitements antérieurs n'étaient pas inclus dans cette étude de Phase 3. Aux fins de cette étude, la maladie réfractaire désignait une maladie qui progressait sous traitement ou dans les 60 jours suivant la dernière dose de lénalidomide ou d'un inhibiteur du protéasome. Dans la mesure où les données concernant ces patients sont limitées, une évaluation minutieuse du rapport bénéfices-risques est recommandée avant d'initier le traitement par ixazomib.

Une thromboprophylaxie était recommandée pour tous les patients, dans les deux groupes de traitement, conformément au RCP du lénalidomide. Des médicaments concomitants, tels que des médicaments anti-émétiques, anti-viraux et anti-histaminiques, ont été administrés aux patients à la discrétion du médecin à des fins prophylactiques et/ou pour la prise en charge des symptômes.

Les patients ont reçu ixazomib 4 mg ou le placebo les Jours 1, 8, et 15 plus le lénalidomide (25 mg) du Jour 1 au Jour 21 et la dexaméthasone (40 mg) les Jours 1, 8, 15 et 22 d'un cycle de 28 jours. Les patients en insuffisance rénale ont reçu une dose de départ de lénalidomide, conformément au RCP du médicament. Le traitement a continué jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Les caractéristiques de la maladie et démographiques basales étaient équilibrées et comparables dans les deux groupes de traitement. L'âge médian était de 66 ans (écart : 38-91 ans) et 58 % des patients avaient plus de 65 ans. Cinquante-sept pour cent des patients étaient des hommes. Quatre-vingt-cinq pour cent de la population était blanche, 9 % asiatique et 2 % noire. Quatre-vingt-treize pour cent des patients présentaient un indice de performance ECOG de 0-1 et 12 % des patients avaient une maladie avec stade ISS III à l'état basal (N = 90). Vingt-cinq pour cent des patients présentaient une

clairance de la créatinine < 60 ml/min. Vingt-trois pour cent des patients souffraient d'une maladie des chaînes légères et 12 % des patients souffraient d'une maladie uniquement évaluée à l'aide d'un dosage des chaînes légères libres. Dix-neuf pour cent des patients présentaient des anomalies cytogénétiques à haut risque (del[17], t[4;14], t[14;16]; N = 137), 10 % d'entre eux présentaient une anomalie del(17) (N = 69) et 34 % présentaient une amplification 1q (1q21; N = 247). Les patients ont reçu un à trois traitements antérieurs (médiane égale à 1) dont un traitement antérieur par bortézomib (69 %), carfilzomib (< 1 %), thalidomide (45 %), lémalidomide (12 %), melphalan (81 %). Cinquante-sept pour cent des patients avaient déjà subi une greffe de cellules souches. Soixante-dix-sept pour cent des patients ont connu une rechute suite à ces traitements antérieurs et 11 % des patients étaient réfractaires à ces traitements. Une maladie réfractaire primaire, définie comme la meilleure réponse étant une maladie stable ou une progression de la maladie suite à tous les traitements antérieurs, a été documentée chez 6 % des patients.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP) selon les critères de réponse de l'International Myeloma Working Group (IMWG) de 2011 et évaluée par un comité d'examen indépendant (CEI) en aveugle basé sur des résultats de laboratoire centralisé. La réponse a été évaluée toutes les 4 semaines jusqu'à progression de la maladie. À la première analyse (suivi médian de 14,7 mois et médiane de 13 cycles), la SSP affichait une différence statistiquement significative entre les bras de traitement. Les résultats de SSP sont synthétisés dans le Tableau 4 et la Figure 1. L'amélioration de la SSP dans le groupe traité par ixazomib est appuyée par des améliorations du taux de réponse globale.

Tableau 4 : Résultats de survie sans progression et de réponse chez les patients atteints de myélome multiple traités par ixazomib ou placebo, en association avec le lémalidomide et la dexaméthasone (population ITT, analyse primaire)

	Ixazomib + lémalidomide et dexaméthasone (N = 360)	Placebo + lémalidomide et dexaméthasone (N = 362)
Survie sans progression		
Évènements, n (%)	129 (36)	157 (43)
Médiane (mois)	20,6	14,7
Valeur p*	0,012	
Hazard ratio† (IC à 95 %)	0,74 (0,59, 0,94)	
Taux de réponse global‡, n (%)	282 (78,3)	259 (71,5)
Catégorie de réponse, n (%)		
Réponse complète	42 (11,7)	24 (6,6)
Très bonne réponse partielle	131 (36,4)	117 (32,3)
Réponse partielle	109 (30,3)	118 (32,6)
Délai de réponse, mois		
Médiane	1,1	1,9
Durée de la réponse§, mois		
Médiane	20,5	15,0

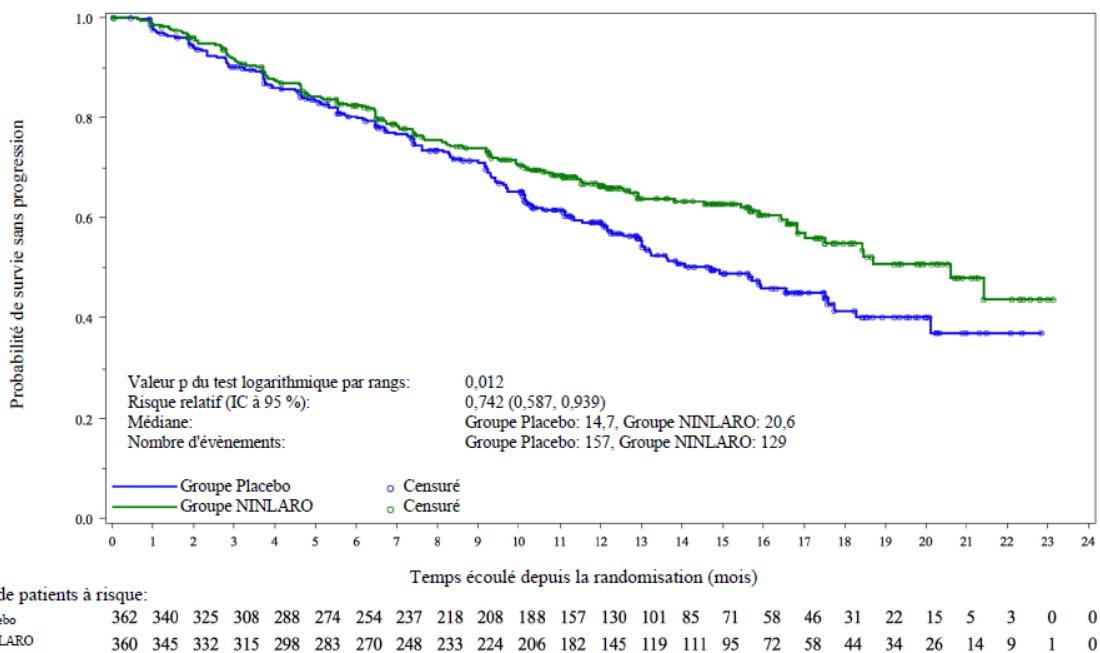
*La valeur p est basée sur le test logarithmique stratifié par rangs.

†Le Hazard Ratio est basé sur un modèle de régression à risques proportionnels de Cox stratifié. Un Hazard Ratio inférieur à 1 indique un avantage pour le traitement par ixazomib.

‡TRG = RC+TBRP+RP

§Données basées sur les répondants de la population évaluée sur le plan de la réponse

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



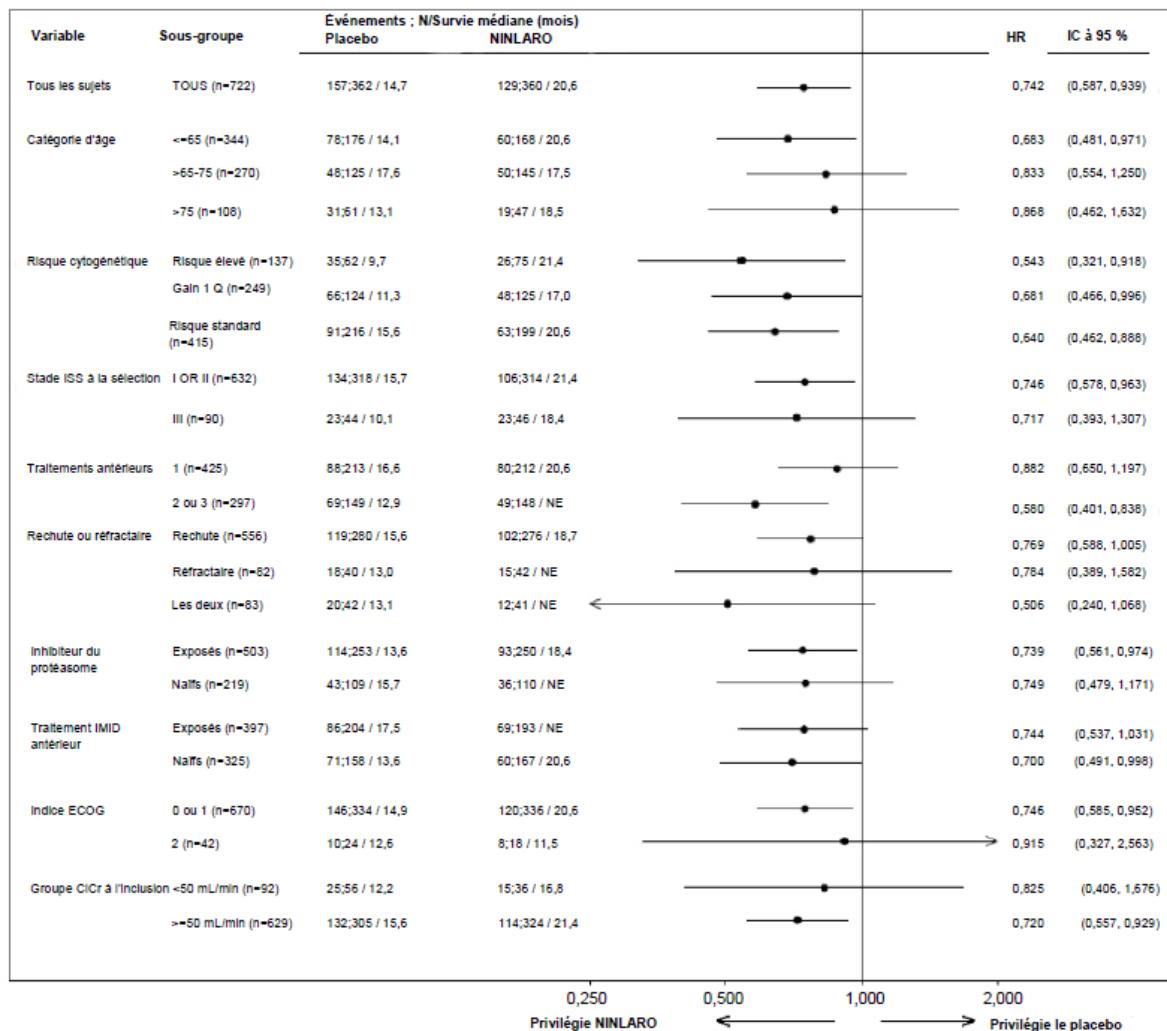
Une deuxième analyse non inférentielle de la SSP a été réalisée avec un suivi médian de 23 mois. Cette analyse a estimé la SSP médiane à 20 mois dans le groupe traité par ixazomib et 15,9 mois dans le groupe traité par placebo ($HR = 0,82$ [IC à 95 % (0,67-1,0)]) dans la population ITT. Chez les patients ayant déjà reçu un traitement antérieur, la SSP médiane était de 18,7 mois dans le groupe traité par ixazomib et de 17,6 mois dans le groupe traité par placebo ($HR = 0,99$). Chez les patients ayant déjà reçu 2 ou 3 traitements antérieurs, la SSP médiane était de 22,0 mois dans le groupe traité par ixazomib et de 13,0 mois dans le groupe traité par placebo ($HR = 0,62$).

À l'analyse finale de la SG à une durée de suivi médiane d'environ 85 mois, la SG médiane dans la population ITT était de 53,6 mois chez les patients du groupe traité par ixazomib et de 51,6 mois chez les patients du groupe traité par placebo ($HR = 0,94$ [IC à 95 % : 0,78, 1,13; $p = 0,495$]). Chez les patients ayant déjà reçu un traitement antérieur, la SG médiane était de 54,3 mois dans le groupe traité par ixazomib et de 58,3 mois dans le groupe traité par placebo ($HR = 1,02$ [IC à 95 % : 0,80, 1,29]). Chez les patients ayant déjà reçu 2 ou 3 traitements antérieurs, la SG médiane était de 53,0 mois dans le groupe traité par ixazomib et de 43,0 mois dans le groupe traité par placebo ($HR = 0,85$ [IC à 95 % : 0,64, 1,11]).

Une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo a été menée en Chine ($n = 115$) avec un plan expérimental et des critères d'éligibilité similaires. De nombreux patients inclus dans l'étude souffraient d'une maladie avancée (stade III selon Durie-Salmon; 69 %) au moment du diagnostic initial, avaient pris au moins deux traitements antérieurs (60 %) et étaient réfractaires au thalidomide (63 %). Lors de l'analyse primaire (suivi médian de 8 mois et médiane de 6 cycles), la SSP médiane était de 6,7 mois dans le groupe traité par ixazomib contre 4 mois dans le groupe traité par placebo (valeur de $p = 0,035$; $HR = 0,60$). Lors de la dernière analyse de la SG après un suivi médian de 19,8 mois, la SG était améliorée chez les patients traités par ixazomib, comparativement à ceux traités par placebo (valeur de $p = 0,0014$, $HR = 0,42$, IC à 95 % : 0,242-0,726).

Le myélome multiple étant une maladie hétérogène, le bénéfice peut varier en fonction des sous-groupes de l'étude de phase 3 (voir Figure 2).

Figure 2 : Forest plot de la survie sans progression dans les sous-groupes



Dans l'étude de phase 3 (C16010), 10 patients (5 dans chaque bras de traitement) présentaient une insuffisance rénale sévère à l'état basal. Parmi les 5 patients du bras ixazomib, un patient avait une réponse partielle confirmée et 3 une stabilisation de la maladie confirmée (mais 2 avaient une réponse partielle non confirmée et 1 une très bonne réponse partielle non confirmée). Parmi les 5 patients du bras placebo, 2 avaient une très bonne réponse partielle.

La qualité de vie, évaluée à partir des scores (EORTC QLQ-C30 et MY-20) a été maintenue durant le traitement et s'est avérée similaire dans les deux groupes de traitement dans l'étude de phase 3 (C16010).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ixazomib dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique en présence d'un myélome multiple (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales d'ixazomib ont été atteintes environ une heure après la prise du traitement. La biodisponibilité orale absolue moyenne est de 58 %.

L'ASC d'ixazomib augmente de manière proportionnelle à la dose pour une gamme posologique variant de 0,2 à 10,6 mg.

L'administration du traitement avec un repas riche en matières grasses a entraîné une diminution de 28 % de l'ASC d'ixazomib comparativement à une administration après une nuit de jeûne (voir rubrique 4.2).

Distribution

L'ixazomib est lié à 99 % aux protéines plasmatiques et se diffuse dans les globules selon un ratio ASC sang-plasma égal à 10. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 543 l.

Biotransformation

Après administration orale d'une dose radiomarquée, 70 % de la substance totale liée au médicament ixazomib était présente dans le plasma. Le métabolisme par plusieurs enzymes CYP et protéines non-CYP devrait être le principal mécanisme de clairance d'ixazomib. À des concentrations d'ixazomib cliniquement significatives, des études *in vitro* menées avec des isoenzymes du cytochrome P450 humain exprimées par l'ADNC indiquent qu'aucune isoenzyme CYP spécifique ne contribue de manière prédominante au métabolisme d'ixazomib et que les protéines non CYP contribuent au métabolisme global. À des concentrations supérieures à celles observées cliniquement, l'ixazomib a été métabolisé par plusieurs isoformes CYP avec des contributions relatives estimées de 3A4 (42,3 %), 1A2 (26,1 %), 2B6 (16,0 %), 2C8 (6,0 %), 2D6 (4,8 %), 2C19 (4,8 %) et 2C9 (< 1 %).

Élimination

L'ixazomib présente un profil d'élimination multi-exponentiel. D'après les résultats d'une analyse sur la population pharmacocinétique, la clairance systémique (CL) était d'environ 1,86 l/h avec une variabilité interindividuelle de 44 %. La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) d'ixazomib était de 9,5 jours. Une accumulation quasi double dans l'ASC a été observée le Jour 15 dans le cadre d'une prise hebdomadaire par voie orale.

Excrétion

Après administration d'une seule dose orale de ^{14}C -ixazomib à 5 patients atteints d'un cancer à un stade avancé, 62 % de la radioactivité administrée était excrétée dans l'urine et 22 % dans les selles. Moins de 3,5 % de la dose administrée récupérée dans l'urine étaient constitués de la forme inchangée d'ixazomib.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

D'après les résultats d'une analyse sur la population pharmacocinétique, les propriétés pharmacocinétiques d'ixazomib sont similaires chez les patients présentant une fonction hépatique normale et chez les patients en insuffisance hépatique légère (bilirubine totale \leq LSN et AST $>$ LSN ou bilirubine totale $>$ 1-1,5 x LSN et tout AST).

Les propriétés pharmacocinétiques de l'ixazomib ont été caractérisées à une dose de 4 mg chez les patients présentant une fonction hépatique normale (N = 12), à 2,3 mg chez les patients en insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale $>$ 1,5-3 x LSN, N = 13) ou à 1,5 mg chez les patients en insuffisance hépatique grave (bilirubine totale $>$ 3 x LSN, N = 18). L'ASC normalisée en fonction de la dose et non liée était 27 % plus importante chez les patients en insuffisance hépatique modérée ou grave que chez les patients présentant une fonction hépatique normale (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

D'après les résultats d'une analyse sur la population pharmacocinétique, les propriétés pharmacocinétiques d'ixazomib sont similaires chez les patients présentant une fonction rénale normale et chez les patients en insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine $\geq 30 \text{ ml/min}$).

Les propriétés pharmacocinétiques d'ixazomib ont été caractérisées à une dose de 3 mg chez les patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine $\geq 90 \text{ ml/min}$, N = 18), une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine $< 30 \text{ ml/min}$, N = 14) ou une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une dialyse (N = 6). L'ASC non liée était 38 % plus importante chez les patients en insuffisance rénale grave ou en IRT nécessitant une dialyse que chez les patients présentant une fonction rénale normale. Les concentrations pré- et post-dialyse d'ixazomib mesurées durant la séance d'hémodialyse se sont avérées similaires, ce qui suggère qu'ixazomib n'est pas dialysable (voir rubrique 4.2).

Âge, sexe, race

Les résultats d'une analyse sur la population pharmacocinétique n'ont révélé aucun effet cliniquement significatif de l'âge (23-91 ans), du sexe, de la surface corporelle ($1,2\text{-}2,7 \text{ m}^2$) ou de la race sur la clairance d'ixazomib. L'ASC médiane était supérieure de 35 % chez les patients asiatiques. Cependant, un chevauchement des ASC d'ixazomib des patients blancs et asiatiques a été observé.

5.3 Données de sécurité préclinique

Mutagénicité

L'ixazomib ne s'est avéré ni mutagène dans le cadre d'un essai de mutation réverse sur des bactéries (essai d'Ames) ni clastogène dans le cadre d'un test du micronoyau sur la moelle osseuse chez la souris. L'ixazomib s'est avéré positif dans le cadre d'un test de clastogénicité *in vitro* réalisé sur des lymphocytes du sang périphérique humain. Cependant, l'ixazomib s'est avéré négatif dans le cadre d'un test des comètes *in vivo* chez la souris durant lequel le pourcentage d'ADN présent dans la queue des comètes a été évalué au niveau de l'estomac et du foie. Ixazomib n'est donc pas considéré comme présentant un risque génotoxique.

Fonction reproductrice et développement embryo-foetal

L'ixazomib a entraîné une toxicité embryo-foetale chez des rates et des lapines gravides uniquement à des doses toxiques pour la mère et à des valeurs d'exposition légèrement supérieures aux valeurs observées chez les patients recevant la dose recommandée. Aucune étude portant sur la fertilité, le développement embryonnaire précoce et la toxicologie pré- et post-natale n'a été réalisée avec l'ixazomib mais une évaluation des tissus reproducteurs a été effectuée dans le cadre des études de toxicité générale. Dans le cadre d'études menées sur une période maximale de 6 mois chez le rat ou de 9 mois chez le chien, l'ixazomib n'a montré aucun effet sur les organes reproducteurs mâles et femelles.

Toxicologie et/ou pharmacologie animale(s)

Dans le cadre d'études de toxicité multi-cycles à doses répétées, menées chez le rat et le chien, les principaux organes cibles étaient le tractus gastro-intestinal, les tissus lymphoïdes et le système nerveux. Dans le cadre d'une étude d'une durée de 9 mois (10 cycles) menée chez le chien en administration orale du traitement selon un calendrier posologique imitant le régime clinique (cycle de 28 jours), les effets neuronaux microscopiques occasionnés se sont avérés généralement minimes et ont été observés uniquement à une dose de 0,2 mg/kg (4 mg/m²). La majorité des effets observés au niveau des organes cibles ont disparu partiellement ou totalement suite à l'arrêt du traitement, à l'exception des effets neuronaux observés dans le ganglion de la racine dorso-lombaire et la colonne dorsale.

Une étude de distribution tissulaire menée chez le rat après administration orale a révélé que le cerveau et la moelle épinière présentaient les niveaux les plus faibles, ce qui suggère un passage à priori limité d'ixazomib à travers la barrière hémato-encéphalique. Cependant, la pertinence de ces résultats chez l'homme n'est pas connue.

Les études de pharmacologies de sécurité non cliniques menées *in vitro* (sur les canaux hERG) et *in vivo* (sur des chiens télémétrés suite à une administration orale unique) n'ont révélé aucun effet d'ixazomib sur les fonctions cardiovasculaire ou respiratoire à une ASC supérieure à 8 fois la valeur clinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

NINLARO 2,3 mg gélules

Contenu des gélules

Cellulose microcristalline
Stéarate de magnésium
Talc

Enveloppe des gélules

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)

Encre d'impression

Gomme laque
Propylène glycol
Hydroxyde de potassium
Oxyde de fer noir (E172)

NINLARO 3 mg gélules

Contenu des gélules

Cellulose microcristalline
Stéarate de magnésium
Talc

Enveloppe des gélules

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer noir (E172)

Encre d'impression

Gomme laque
Propylène glycol
Hydroxyde de potassium
Oxyde de fer noir (E172)

NINLARO 4 mg gélules

Contenu des gélules

Cellulose microcristalline
Stéarate de magnésium
Talc

Enveloppe des gélules

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

Encre d'impression

Gomme laque
Propylène glycol
Hydroxyde de potassium
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette alvéolée en PVC-aluminium/aluminium contenant trois gélules, scellée dans un étui blister.
Un étui est emballé dans un carton.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ixazomib est cytotoxique. La gélule doit être retirée de son étui juste avant la prise du médicament. Les gélules ne doivent être ni ouvertes ni écrasées. Éviter tout contact direct avec le contenu des gélules. En cas de rupture d'une gélule, éviter le dégagement de poussières lors du nettoyage. En cas de contact, laver minutieusement au savon et à l'eau.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danemark
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1094/001

EU/1/16/1094/002

EU/1/16/1094/003

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE
L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 21 novembre 2016

Date du dernier renouvellement: 01 septembre 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Takeda Ireland Limited
Grange Castle Business Park
Nangor Road
Dublin 22
D22 XR57
Irlande

Takeda GmbH
Takeda (Werk Singen)
Robert Bosch Strasse 8
78224 Singen
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- À la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- Dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**SUREMBALLAGE CARTONNÉ CONTENANT L'ETUI UNITAIRE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NINLARO 2,3 mg gélule
ixazomib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque gélule contient 2,3 mg d'ixazomib (équivalent à 3,3 mg de citrate d'ixazomib).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule

1 étui de 3 gélules

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danemark

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1094/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

NINLARO 2,3 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE**ÉTUI BLISTER****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NINLARO 2,3 mg gélule
ixazomib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule

3 gélules

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Ne pas écraser, ouvrir ou mâcher les gélules. Prendre chaque gélule de NINLARO en entier avec de l'eau, à la même heure chaque semaine, au moins une heure avant ou au plus tôt deux heures après un repas.

La gélule doit être retirée de son étui juste avant la prise du médicament.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE**

Cytotoxique

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharma A/S

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1094/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Pour accéder à la capsule, appuyez doucement sur la languette bleue.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE THERMOFORMÉE POUR ÉTUI BLISTER

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NINLARO 2,3 mg
ixazomib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda

3. DATE DE PÉREMPCTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**SUREMBALLAGE CARTONNÉ CONTENANT L'ETUI UNITAIRE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NINLARO 3 mg gélule
ixazomib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque gélule contient 3 mg d'ixazomib (équivalent à 4,3 mg de citrate d'ixazomib).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule

1 étui de 3 gélules

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danemark

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1094/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

NINLARO 3 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE**ÉTUI BLISTER****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NINLARO 3 mg gélule
ixazomib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule

3 gélules

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Ne pas écraser, ouvrir ou mâcher les gélules. Prendre chaque gélule de NINLARO en entier avec de l'eau, à la même heure chaque semaine, au moins une heure avant ou au plus tôt deux heures après un repas.

La gélule doit être retirée de son étui juste avant la prise du médicament.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE**

Cytotoxique

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharma A/S

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1094/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Pour accéder à la capsule, appuyez doucement sur la languette bleue.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE THERMOFORMÉE POUR ÉTUI BLISTER

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NINLARO 3 mg
ixazomib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda

3. DATE DE PÉREMPCTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**SUREMBALLAGE CARTONNÉ CONTENANT L'ETUI BLISTER UNITAIRE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NINLARO 4 mg gélules
ixazomib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque gélule contient 4 mg d'ixazomib (équivalent à 5,7 mg de citrate d'ixazomib).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule

1 étuis de 3 gélules

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danemark

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1094/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

NINLARO 4 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE**ÉTUI BLISTER****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NINLARO 4 mg gélule
ixazomib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule

3 gélules

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Ne pas écraser, ouvrir ou mâcher les gélules. Prendre chaque gélule de NINLARO en entier avec de l'eau, à la même heure chaque semaine, au moins une heure avant ou au plus tôt deux heures après un repas.

La gélule doit être retirée de son étui juste avant la prise du médicament.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE**

Cytotoxique

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharma A/S

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1094/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Pour accéder à la capsule, appuyez doucement sur la languette bleue.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE THERMOFORMÉE POUR ÉTUI BLISTER

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NINLARO 4 mg
ixazomib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda

3. DATE DE PÉREMPCTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information du patient

**NINLARO 2,3 mg gélules
NINLARO 3 mg gélules
NINLARO 4 mg gélules
ixazomib**

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que NINLARO et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre NINLARO
3. Comment prendre NINLARO
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver NINLARO
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que NINLARO et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que NINLARO ?

NINLARO est un médicament anticancéreux qui contient de l'ixazomib, un 'inhibiteur du protéasome'.

NINLARO est utilisé dans le traitement d'un cancer de la moelle osseuse appelé myélome multiple. Sa substance active, l'ixazomib, agit en bloquant l'action des protéasomes. Les protéasomes sont des structures présentes à l'intérieur de la cellule qui digèrent les protéines dans les cellules et jouent un rôle important dans la survie cellulaire. Dans la mesure où les cellules myélomateuses produisent beaucoup de protéines, elles peuvent être tuées par les inhibiteurs du protéasome.

Dans quel cas NINLARO est-il utilisé ?

NINLARO est utilisé dans le traitement des adultes atteints d'un myélome multiple. NINLARO vous sera administré en association avec le léanalidomide et la dexaméthasone qui sont d'autres médicaments utilisés dans le traitement du myélome multiple.

Ce qu'est le myélome multiple

Le myélome multiple est un cancer du sang affectant un type de cellule appelé plasmocyte. Un plasmocyte est une cellule sanguine qui produit normalement des protéines destinées à combattre les infections. Les personnes souffrant d'un myélome multiple présentent des plasmocytes cancéreux, également appelés cellules myélomateuses et capables d'endommager les os. Les protéines produites par les cellules myélomateuses peuvent endommager les reins. Le traitement du myélome multiple consiste à tuer les cellules myélomateuses et réduire les symptômes de la maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre NINLARO ?

Ne prenez jamais NINLARO

- si vous êtes allergique à l'ixazomib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous n'êtes pas sûr(e) d'être concerné(e) par l'une des pathologies susmentionnées, veuillez consulter votre médecin, votre pharmacien ou un(e) infirmier/ère avant de prendre NINLARO.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre ou pendant le traitement par NINLARO si :

- vous avez des antécédents d'hémorragie
- vous souffrez de nausées, de vomissements ou de diarrhées persistantes
- vous avez des antécédents de troubles nerveux, notamment des picotements et des engourdissements
- vous avez des antécédents d'œdème
- vous souffrez d'une éruption cutanée persistante ou d'une éruption cutanée sévère accompagnée d'une desquamation cutanée et d'aphites buccaux (syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique, voir rubrique 4)
- vous souffrez ou avez souffert de problèmes hépatiques ou rénaux car votre dose pourrait devoir être ajustée.
- vous avez ou avez eu des lésions des plus petits vaisseaux sanguins, appelées microangiopathie thrombotique ou purpura thrombotique thrombocytopénique. En cas de fatigue, de fièvre, d'ecchymoses, de saignements, de diminution de la miction, de gonflement, de confusion, de perte de la vision et de convulsions, parlez-en à votre médecin.

Votre médecin vous examinera et vous serez étroitement surveillé(e) durant le traitement. Avant de commencer votre traitement par NINLARO et durant le traitement, une analyse de sang sera réalisée afin de vérifier que vous avez suffisamment de cellules sanguines.

Enfants et adolescents

NINLARO n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Autres médicaments et NINLARO

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Il s'agit notamment des médicaments obtenus sans ordonnance tels que les vitamines ou les remèdes à base de plantes. En effet, certains médicaments peuvent affecter le mécanisme d'action de NINLARO. En particulier, veuillez contacter votre médecin, votre pharmacien ou un(e) infirmier/ère si vous prenez l'un des médicaments suivants : carbamazépine, phénytoïne, rifampicine et millepertuis (*Hypericum perforatum*). Ces médicaments doivent être évités car ils peuvent diminuer l'efficacité de NINLARO.

Grossesse et allaitement

L'administration de NINLARO n'est pas recommandée pendant la grossesse car il peut avoir des effets nocifs sur votre bébé à naître. L'allaitement doit être interrompu pendant la prise de NINLARO.

Évitez toute grossesse ou d'allaiter durant votre traitement par NINLARO. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Si vous êtes une femme ou un homme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et jusqu'à 90 jours après l'arrêt du traitement. Les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent également utiliser une méthode de contraception dite de barrière. Si une grossesse survient durant le traitement par NINLARO, veuillez le signaler immédiatement à votre médecin.

Dans la mesure où NINLARO est administré en association avec le lénalidomide, vous devez observer le programme de prévention des grossesses du lénalidomide car le lénalidomide peut s'avérer nocif pour l'enfant à naître.

Veuillez-vous reporter aux notices du lénalidomide et de la dexaméthasone pour de plus amples informations sur la grossesse et l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

NINLARO peut affecter votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est possible que vous ressentiez une fatigue et des sensations vertigineuses pendant la prise de NINLARO. Si vous développez ces effets secondaires, ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machine.

3. Comment prendre NINLARO ?

NINLARO doit vous être prescrit par un médecin expérimenté dans le traitement du myélome multiple. Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien.

NINLARO est utilisé en association avec le ‘lénalidomide’ (un médicament affectant le fonctionnement de votre système immunitaire) et la ‘dexaméthasone’ (un médicament anti-inflammatoire).

NINLARO, le lénalidomide et la dexaméthasone sont pris dans le cadre de cycles de traitement de 4 semaines. NINLARO est pris une fois par semaine (le même jour) durant les 3 premières semaines de ce cycle. La dose recommandée est d'une gélule de 4 mg, administrée par voie orale.

La dose recommandée de lénalidomide est de 25 mg et est administrée une fois par jour, durant les 3 premières semaines du cycle de 4 semaines. La dose recommandée de dexaméthasone est de 40 mg et est administrée une fois par semaine, le même jour, pendant toute la durée du cycle de 4 semaines.

Calendrier posologique : NINLARO en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone

✓ Prenez le médicament

Cycle de 28 jours (un 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	✓	✓ Une fois par jour	✓	✓ Une fois par jour	✓	✓ Une fois par jour		
Dexaméthasone	✓		✓		✓		✓	

Pour de plus amples informations sur l'utilisation et les effets de ces autres médicaments, veuillez lire les notices de ces médicaments.

Si vous souffrez de problèmes de foie ou de rein, votre médecin peut vous prescrire des gélules de NINLARO de 3 mg. En cas d'effet indésirable, votre médecin peut vous prescrire des gélules de NINLARO de 3 mg ou 2,3 mg. Le médecin peut également ajuster la dose des autres médicaments.

Comment et quand prendre NINLARO ?

- Prenez NINLARO au moins une heure avant ou au moins deux heures après un repas.
- Avalez la gélule en entier avec de l'eau. Ne pas écraser, mâcher ou ouvrir la gélule.

- Évitez tout contact direct de votre peau avec le contenu de la gélule. En cas de contact accidentel avec votre peau, lavez-vous minutieusement la peau au savon et à l'eau. En cas de rupture d'une gélule, nettoyez la poudre en veillant à éviter le dégagement de poussières lors du nettoyage.

Si vous avez pris plus de NINLARO que vous n'auriez dû

Un surdosage accidentel peut entraîner des effets indésirables graves. Si vous avez pris plus de NINLARO que vous n'auriez dû, signalez-le immédiatement à un médecin ou rendez-vous immédiatement à l'hôpital. Emportez l'emballage du médicament avec vous.

Durée du traitement par NINLARO

Vous devrez continuer le traitement jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter.

Si vous oubliez de prendre NINLARO

Si vous oubliez ou retardez une dose, vous devez prendre cette dose si la prochaine dose prévue doit être prise plus de 3 jours ou 72 heures plus tard. Ne prenez pas la dose oubliée si la prochaine dose prévue doit être prise dans les 3 jours ou 72 heures.

Si vous vomissez après avoir pris une dose, ne prenez pas de nouvelle dose. Reprenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Cessez d'utiliser ixazomib et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes suivants :

- plaques rougeâtres plates, circulaires ou semblables à une cible sur le torse, souvent avec une cloque au centre, desquamation de la peau, ulcères au niveau de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux. Ces éruptions cutanées graves peuvent être précédées de fièvre et de symptômes pseudo-grippaux (syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 1 000).

Si vous ressentez l'un de ces effets secondaires graves pouvant concerter plus d'1 personne sur 10, parlez-en immédiatement à votre médecin ou votre pharmacien :

- numération plaquettaire faible (thrombocytopénie) pouvant accroître le risque de saignements de nez et favoriser l'apparition d'ecchymoses
- nausées, vomissements et diarrhée
- engourdissement, fourmillements ou sensations de brûlure au niveau des mains ou des pieds (neuropathie périphérique)
- gonflement des jambes ou des pieds (œdème périphérique)
- éruption cutanée, locale ou affectant tout le corps, pouvant s'accompagner de démangeaisons
- toux, sensibilité ou douleur à la poitrine, ou congestion nasale (bronchite)

Par ailleurs, si vous ressentez l'un de ces effets secondaires rares pouvant concerter jusqu'à 1 personne sur 1 000, parlez-en immédiatement à votre médecin ou votre pharmacien :

- éruption cutanée grave pouvant se traduire par l'apparition de petites papules rouges à violettes (syndrome de Sweet)
- faiblesse musculaire, perte de sensations au niveau des orteils et des pieds ou perte du mouvement des jambes (myélite transverse)

- altération de la vision, de l'état mental ou crise convulsive (syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible)
- mort rapide des cellules cancéreuses pouvant entraîner des vertiges, diminution de la miction, confusion, vomissements, nausée, gonflement, essoufflement, ou troubles du rythme cardiaque (syndrome de lyse tumorale)
- maladie du sang rare due à des caillots sanguins pouvant entraîner une fatigue, une fièvre, des ecchymoses, des saignements, par ex. des saignements de nez, une diminution de la miction, un gonflement, une confusion, une perte de la vision et des convulsions (microangiopathie thrombotique, purpura thrombotique thrombocytopénique)
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficultés à respirer ou à déglutir, respiration sifflante, oppression thoracique ou vertiges, démangeaisons cutanées et urticaire (angioédème ou réaction anaphylactique)

Autres effets secondaires possibles

Si l'un des effets secondaires ci-dessous devient grave, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Très fréquents : pouvant concerter plus d'1 personne sur 10

- constipation
- douleurs dorsales
- symptômes pseudo-grippaux (infection des voies respiratoires supérieures)
- sensation de fatigue ou de faiblesse
- fièvre (pyrexie)
- douleurs articulaires (arthralgie)
- réduction du nombre de globules blancs, également appelés neutrophiles (neutropénie), pouvant accroître le risque d'infection
- perte d'appétit
- rythme cardiaque irrégulier (arythmie)
- troubles visuels dont vue brouillée, sécheresse oculaire et œil rouge (conjonctivite)

Fréquents : pouvant concerter jusqu'à 1 personne sur 10

- réactivation du virus de la varicelle (zona) pouvant entraîner une éruption cutanée et une douleur (herpès zoster)
- diminution de la pression artérielle (hypotension)
- essoufflement ou toux ou respiration sifflante persistante (insuffisance cardiaque)
- décoloration jaune des yeux et de la peau (jaunissement pouvant être un symptôme d'insuffisance hépatique)
- faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver NINLARO ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette, l'étui et le carton après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

La gélule doit être retirée de son étui juste avant la prise du médicament.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez tout dommage ou signe d'altération sur l'emballage du médicament.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient NINLARO

NINLARO 2,3 mg gélule :

- La substance active est l'ixazomib. Chaque gélule contient 2,3 mg d'ixazomib (sous forme de 3,3 mg de citrate d'ixazomib).
- Les excipients sont :
 - Dans la gélule : cellulose microcristalline, magnésium stéarate et talc.
 - L'enveloppe de la gélule contient : de la gélatine, du dioxyde de titane (E171), et de l'oxyde de fer rouge (E172)
 - L'encre d'impression contient : de la gomme laque, du propylène glycol, de l'hydroxyde de potassium et de l'oxyde de fer noir (E172).

NINLARO 3 mg gélule :

- La substance active est l'ixazomib. Chaque gélule contient 3 mg d'ixazomib (sous forme de 4,3 mg de citrate d'ixazomib).
- Les excipients sont :
 - Dans la gélule : cellulose microcristalline, magnésium stéarate et talc.
 - L'enveloppe de la gélule contient : de la gélatine, du dioxyde de titane (E171) et de l'oxyde de fer noir (E172)
 - L'encre d'impression contient : de la gomme laque, du propylène glycol, de l'hydroxyde de potassium et de l'oxyde de fer noir (E172).

NINLARO 4 mg gélule :

- La substance active est l'ixazomib. Chaque gélule contient 4 mg d'ixazomib (sous forme de 5,7 mg de citrate d'ixazomib).
- Les excipients sont :
 - Dans la gélule : cellulose microcristalline, magnésium stéarate et talc.
 - L'enveloppe de la gélule contient : de la gélatine, du dioxyde de titane (E171), de l'oxyde de fer jaune (E172) et de l'oxyde de fer rouge (E172)
 - L'encre d'impression contient : de la gomme laque, du propylène glycol, de l'hydroxyde de potassium et de l'oxyde de fer noir (E172).

Qu'est-ce que NINLARO et contenu de l'emballage extérieur

NINLARO 2,3 mg gélule : Rose clair, taille 4, marquée « Takeda » sur la coiffe et « 2,3 mg » sur le corps à l'encre noire.

NINLARO 3 mg gélule : Gris clair, taille 4, marquée « Takeda » sur la coiffe et « 3 mg » sur le corps à l'encre noire.

NINLARO 4 mg gélule : Orange clair, taille 3, marquée « Takeda » sur la coiffe et « 4 mg » sur le corps à l'encre noire.

Chaque emballage contient trois gélules (trois blisters sur une plaquette alvéolée contenue dans un étui. Chaque blister contient une gélule).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danemark

Fabricants

Takeda Ireland Limited
Grange Castle Business Park
Nangor Road
Dublin 22
D22 XR57
Irlande

Takeda GmbH
Takeda (Werk Singen)
Robert Bosch Strasse 8
78224 Singen
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: + 359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0) 800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti
Takeda Pharma OÜ
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα
Takeda ΕΛΛΑΣ A.E.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España
Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France
Takeda France SAS
Tél : + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska
Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland
Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia
Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος
A. POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Norge
Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich
Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska
Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal
Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România
Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija
Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba
d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika
Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland
Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige
Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMEA@takeda.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>.