

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE
MÉDICAMENT

Pr **NINLARO**[®]

ixazomib (sous forme de citrate d'ixazomib)

Capsules de 4 mg, 3 mg et 2,3 mg

Agent antinéoplasique

Takeda Canada Inc.
2201 Bristol Circle, Suite 700
Oakville (Ontario)
L6H 0J8
www.takeda.com/fr-ca

Date de rédaction :
7 décembre 2015

Date de révision :
26 juillet 2018

Numéro de contrôle de la présentation :

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	20
CONSIGNES DE MANIPULATION PARTICULIÈRES	20
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
ESSAIS CLINIQUES	23
TOXICOLOGIE	29
RÉFÉRENCES	31

Pr NINLARO®

ixazomib (sous forme de citrate d'ixazomib)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Capsule de 4, 3 et 2,3 mg	Cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, talc, gélatine, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, gomme-laque, propylèneglycol, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir <i>Pour obtenir la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

NINLARO® (ixazomib [sous forme de citrate d'ixazomib]) en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

Gériatrie (≥ 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 **Populations particulières**).

Pédiatrie (< 18 ans) :

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

CONTRE-INDICATIONS

- Patients hypersensibles à ce médicament ou à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation ou des éléments de son contenant. Pour obtenir une liste complète des

ingrédients, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Le traitement par NINLARO[®] doit être prescrit et surveillé par un médecin qualifié ayant de l'expérience dans l'emploi de médicaments anticancéreux.

- Consulter les monographies de REVLIMID[®] (lénalidomide) et de la dexaméthasone, qui sont administrés 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 **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 **CONSIGNES DE MANIPULATION PARTICULIÈRES**).

Troubles généraux

Œdème périphérique

Des cas d'œdème périphérique ont été signalés chez des patients traités par NINLARO[®] (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Des cas d'œdème périphérique de grade 3 ont été signalés chez 2 % et 1 % des patients du groupe NINLARO[®] et du groupe 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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Appareil gastro-intestinal

Des cas de diarrhée, de vomissements, de nausées et de constipation ont été signalés chez des patients recevant NINLARO[®] (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**); dans certains cas, un ajustement de la dose, des anti-diarrhéiques 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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Réactions hématologiques

Thrombopénie

Des cas de thrombopénie ont été signalés chez des patients traités par NINLARO® (voir **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 28 % des patients du groupe NINLARO® et 14 % des patients du groupe placebo. La fréquence variait dans l'ensemble des grades, y compris pour les cas de thrombopénie de grade 3 et 4 (13 % et 5 % des patients du groupe NINLARO® et du groupe placebo, respectivement). Durant le traitement, le taux de plaquettes a été de $\leq 10\,000/\text{mm}^3$ chez 3 % des patients sous NINLARO® et 1 % des patients sous 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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**) et à des transfusions de plaquettes, conformément aux lignes directrices médicales standards.

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 (6 % dans le groupe NINLARO® et 5 % 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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Infections et infestations

Zona

Des cas de zona ont été signalés chez 4 % des patients du groupe NINLARO® et 2 % des patients du groupe placebo. L'utilisation d'une prophylaxie antivirale était permise, à la discrétion du médecin. La fréquence du zona était plus faible (< 1 %) chez les patients du groupe NINLARO® qui ont reçu une prophylaxie antivirale par rapport aux patients qui n'en ont pas reçu (6 %). Il faut envisager d'administrer une prophylaxie antivirale aux patients traités par NINLARO® pour diminuer le risque de réactivation du zona.

Système nerveux

Neuropathie périphérique

Des cas de neuropathie périphérique ont été signalés chez des patients traités par NINLARO® (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). La majorité de ces cas étaient de grade 1 (18 % et 14 % des patients du groupe NINLARO® et du groupe placebo, respectivement) et de grade 2 (8 % et 5 %

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 (19 % et 14 % 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 3 % 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 **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 1 % 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 **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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Fonction sexuelle/reproduction

Aucune étude sur la fertilité n'a été menée sur 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 **TOXICOLOGIE**).

Populations particulières

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 **TOXICOLOGIE**).

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 suivants 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.

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

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

Gériatrie (≥ 65 ans) : 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.

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.

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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET 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. NINLARO[®] n'est pas dialysable; il peut donc être administré sans égard au moment de la dialyse (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Surveillance et essais 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.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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[®] les plus fréquemment signalés ($\geq 20\%$) étaient la diarrhée, la constipation, la thrombopénie, la neuropathie périphérique, les nausées, l'œdème périphérique, les vomissements et la dorsalgie. Les effets indésirables graves du médicament signalés chez $\geq 2\%$ des patients du groupe NINLARO[®] comprenaient la thrombopénie (2 %) et la diarrhée (2 %).

Dans l'étude de phase III, l'intensité de dose médiane pour NINLARO[®] et le placebo était élevée et comparable dans les groupes NINLARO[®] et placebo, soit 97,4 % et 98,2 %, 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. Quatre-vingts 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 de dose médiane était élevée et comparable dans les groupes NINLARO[®] et placebo pour la lénalidomide (93,8 % et 95,6 %, respectivement) et pour la dexaméthasone (92,8 % et 95,0 %, respectivement).

Pour chaque effet indésirable, un ou plusieurs des trois médicaments ont été arrêtés chez $\leq 1\%$ des patients sous NINLARO[®]. 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 13 % dans le groupe NINLARO[®] et de 11 % 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, syndrome de lyse tumorale et purpura thrombopénique thrombotique.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

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 = 360) ou un placebo en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone (groupe placebo; N = 360). La durée médiane du

traitement dans le groupe NINLARO[®] et le groupe placebo était de 341 jours et de 334 jours, respectivement.

La fréquence des événements indésirables (tous types confondus) signalés était comparable dans le groupe NINLARO[®] et le groupe placebo (98 % et 99 %, respectivement). Dans la plupart des cas, le pire grade de toxicité chez les patients était le grade 3 (49 % avec NINLARO[®] et 43 % avec le placebo). La fréquence des événements indésirables de grade 4 (15 % et 14 %, respectivement) et de grade 5 (4 % et 5 %, respectivement) était similaire entre les deux groupes.

Le tableau 1 résume les événements indésirables (toutes causes confondues) survenus chez ≥ 10 % des patients du groupe NINLARO[®] ou du groupe placebo.

Tableau 1 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 = 360			Placebo + lénalidomide et dexaméthasone N = 360		
	Tous	Grade 3	Grade 4	Tous	Grade 3	Grade 4
Infections et infestations						
Rhinopharyngite	71 (20)	0	0	66 (18)	0	0
Infection des voies respiratoires supérieures	69 (19)	1 (< 1)	0	52 (14)	2 (< 1)	0
Bronchite	45 (13)	0	0	44 (12)	6 (2)	0
Pneumonie	32 (9)	20 (6)	2 (< 1)	39 (11)	24 (7)	4 (1)
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Neutropénie ^a	109 (30)	57 (16)	16 (4)	96 (27)	51 (14)	20 (6)
Thrombopénie ^b	99 (28)	37 (10)	25 (7)	50 (14)	16 (4)	11 (3)
Anémie ^c	97 (27)	33 (9)	0	94 (26)	45 (13)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Appétit diminué	46 (13)	4 (1)	0	33 (9)	4 (1)	0
Hypokaliémie	40 (11)	9 (3)	6 (2)	33 (9)	3 (< 1)	1 (< 1)
Affections psychiatriques						
Insomnie	70 (19)	7 (2)	0	90 (25)	9 (3)	0
Affections du système nerveux						
Neuropathies périphériques ^d	100 (28)	7 (2)	0	77 (21)	7 (2)	0
Étourdissement	48 (13)	2 (< 1)	0	34 (9)	1 (< 1)	0
Céphalée	38 (11)	1 (< 1)	0	37 (10)	0	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Toux	49 (14)	0	0	54 (15)	0	0
Dyspnée	32 (9)	2 (< 1)	0	35 (10)	4 (1)	0
Affections gastro-intestinales						
Diarrhée	151 (42)	22 (6)	0	130 (36)	8 (2)	0
Constipation	122 (34)	1 (< 1)	0	90 (25)	1 (< 1)	0
Nausées	92 (26)	6 (2)	0	74 (21)	0	0
Vomissement	79 (22)	4 (1)	0	39 (11)	2 (< 1)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Rash ^e	68 (19)	9 (3)	0	38 (11)	5 (1)	0
Prurit	36 (10)	1 (< 1)	0	25 (7)	0	0
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif						
Dorsalgie	74 (21)	2 (< 1)	0	57 (16)	9 (3)	0

Spasme musculaire	63 (18)	0	0	91 (25)	2 (< 1)	0
Extrémités douloureuses	38 (11)	1 (< 1)	0	30 (8)	2 (< 1)	0
Arthralgie	37 (10)	5 (1)	0	34 (9)	1 (< 1)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Fatigue	102 (28)	12 (3)	0	95 (26)	9 (3)	0
Œdème périphérique	91 (25)	8 (2)	0	66 (18)	4 (1)	0
Asthénie	54 (15)	7 (2)	0	54 (15)	3 (< 1)	0
Fièvre	46 (13)	3 (< 1)	0	69 (19)	5 (1)	0

Remarque : Les termes employés pour désigner les événements indésirables sont les termes privilégiés selon la version 16.0 de la classification MedDRA.

- (a) Les termes « neutropénie » et « neutrophiles diminués » ont été combinés pour déterminer la fréquence de la neutropénie.
- (b) Les termes « thrombopénie » et « numération plaquettaire diminuée » ont été combinés pour déterminer la fréquence de la thrombopénie.
- (c) Les termes « anémie » et « hémoglobine diminuée » ont été combinés pour déterminer la fréquence de l'anémie.
- (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 26 % chez les patients du groupe NINLARO[®] et de 16 % chez les patients du groupe placebo. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les suivants : vision trouble (6 % des patients du groupe NINLARO[®] et 3 % du groupe placebo), sécheresse oculaire (5 % des patients du groupe NINLARO[®] et 1 % du groupe placebo) et conjonctivite (6 % des patients du groupe NINLARO[®] et 1 % du groupe placebo). Des effets indésirables de grade 3 ont été signalés chez 2 % des patients du groupe NINLARO[®] et 1 % des patients du groupe placebo.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 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.

Interactions médicament-médicament

Effets des autres médicaments sur NINLARO[®]

Puissants inducteurs du CYP3A

L'administration concomitante de NINLARO[®] avec la rifampicine a réduit la C_{\max} de l'ixazomib de 54 % et l'ASC de 74 %. L'administration concomitante de NINLARO[®] avec des inducteurs puissants du CYP3A (comme la rifampine, la phénytoïne, la carbamazépine et le millepertuis) n'est pas recommandée.

Puissants inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante de NINLARO[®] avec la clarithromycine n'a pas entraîné de modification cliniquement significative de l'exposition générale de l'ixazomib. La C_{\max} de l'ixazomib a diminué de 4 % et l'ASC a augmenté 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

L'administration concomitante de NINLARO[®] avec de puissants inhibiteurs du CYP1A2 n'a pas entraîné de modification cliniquement significative de l'exposition générale de l'ixazomib selon les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population. Aucune modification de la dose n'est requise lorsque NINLARO[®] est administré en concomitance avec de puissants inhibiteurs du CYP1A2.

Effets de NINLARO[®] sur les autres médicaments

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.

Interactions fondées sur les transporteurs

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.

Interactions médicament-aliments

L'administration de NINLARO[®] avec un repas riche en graisses a réduit l'ASC_{0-216h} et la C_{\max} de l'ixazomib de 28 % et de 69 % (respectivement), en plus de prolonger d'une heure à

quatre heures le délai 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.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies. Il faut éviter d'administrer du millepertuis (un puissant inducteur du CYP3A) en concomitance avec NINLARO[®].

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

Interactions médicament-mode de vie

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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 **MODE D'ACTION ET 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 **CONSIGNES DE MANIPULATION PARTICULIÈRES**).

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 2 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 médecin

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

Modifications posologiques

Les étapes de réduction de la dose de NINLARO® sont présentées au tableau 3, alors que les lignes directrices de modification posologique sont fournies au tableau 4.

Tableau 3 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 4. 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 4 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 $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$. • 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 < 30 000/mm³, interrompre le traitement par NINLARO® et par la lénalidomide jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$. • 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 inférieure à 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	
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.

	<ul style="list-style-type: none"> • 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 médecin. • 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 médecin. • 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

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 **MODE D'ACTION ET 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 **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

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

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 dans au moins 72 heures. 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.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Selon des données limitées, les événements indésirables suivants ont été signalés dans les cas de surdosage : syncope, polyneuropathie, névralgie, convulsions, AST augmentée, neuropathie périphérique et hypotension. Il n'existe pas d'antidote déterminé en cas de surdosage d'ixazomib. S'il y a un surdosage, il faut surveiller le patient pour déceler l'apparition d'effets indésirables (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**) et fournir les soins de soutien appropriés.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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 xéno greffe 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*.

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.

Pharmacocinétique

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 tableau 5 ci-dessous montre la C_{max} et l' ASC_{0-168h} 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_{0-216h} 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 délai avant l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (T_{max}).

Tableau 5 Paramètres pharmacocinétiques de l'ixazomib après l'administration du traitement chez des patients au jour 15

Matrice	C _{max} (ng/mL)	ASC _{0-168 h} (ng•h/mL)
Plasma	40,7 (66)	990 (42)
Sang total	125 (17)	9 780 (20)

Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne géométrique (pourcentage du coefficient de variation)

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 tableau 5 ci-dessus). Selon une analyse pharmacocinétique de population, le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 543 L.

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 2 fois plus élevée de l'ASC a été observée après l'administration orale hebdomadaire au jour 15.

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 : Après l'administration d'une dose orale unique de ¹⁴C-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 particulières et affections

Âge, sexe, race : L'âge (23-91 ans), le sexe, la surface corporelle (1,2-2,7 m²) et la race n'ont 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 \leq LSN et AST $>$ LSN ou bilirubine totale $>$ 1-1,5 x LSN et toute valeur 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 \geq 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 \geq 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.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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.

CONSIGNES DE MANIPULATION PARTICULIÈRES

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.

Toute quantité inutilisée du produit médicamenteux ou tout déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

NINLARO[®] est présenté sous forme de capsules, selon les formes posologiques 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 de 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, ainsi que les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, stéarate de magnésium et talc. En outre, l'enveloppe de la capsule contient les ingrédients inactifs suivants : gélatine, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge et jaune (4 mg), oxyde de fer noir (3 mg), oxyde de fer rouge (2,3 mg). L'encre contient les ingrédients suivants : gomme-laque, propylèneglycol, hydroxyde de potassium et oxyde de fer noir.

Les capsules de 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.

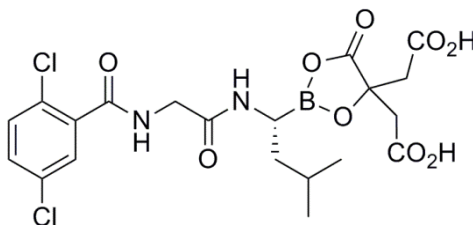
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	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 :	$C_{20}H_{23}BCl_2N_2O_9$ 517,12

Formule développée :



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.

ESSAIS CLINIQUES

Étude C16010

Aspects démographiques et méthodologie des essais

L'efficacité et l'innocuité de NINLARO[®] en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, menée chez des patients atteints d'un myélome multiple récidivant et/ou réfractaire qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Les patients réfractaires à la lénalidomide 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 lénalidomide ou d'un inhibiteur du protéasome.

Au total, 722 patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir NINLARO[®] en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone (N = 360; groupe NINLARO[®]) ou un placebo en association avec la lénalidomide 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 lénalidomide (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 6 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 6 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

Race, n (%)		
Blanche	310 (86)	301 (83)
Noire	7 (2)	6 (2)
Asiatique	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)
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 globale; durée de la réponse; délai 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.

Résultats de l'étude

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 (ITT), 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 7.

Tableau 7 Résultats relatifs à la survie sans progression

	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†	
Risque relatif‡ (IC à 95 %)	0,74 (0,59, 0,94)	

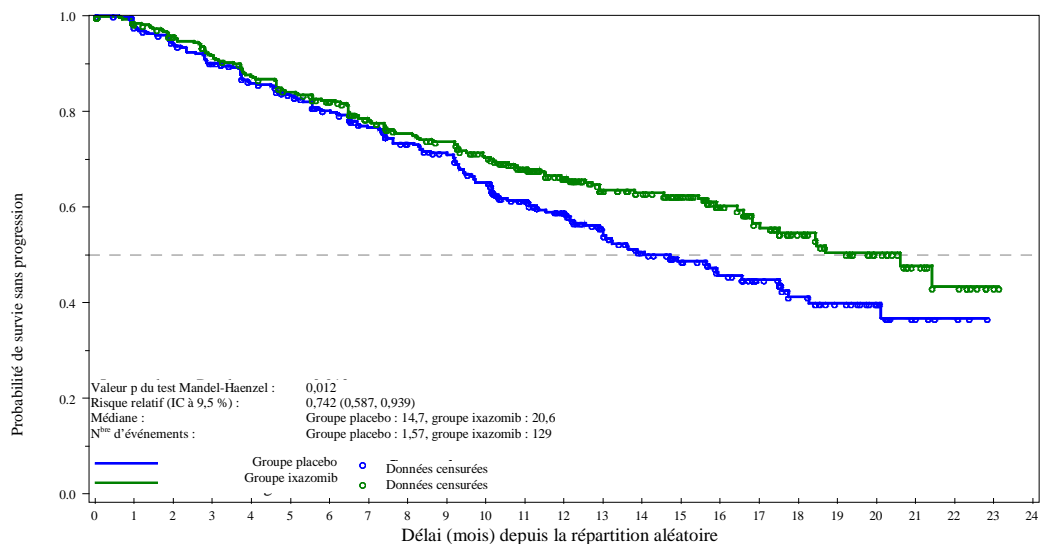
* Non estimable

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

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

‡ Le risque relatif est fondé sur un modèle des risques proportionnels de Cox stratifié. Un risque relatif 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



Nombre de patients à risque

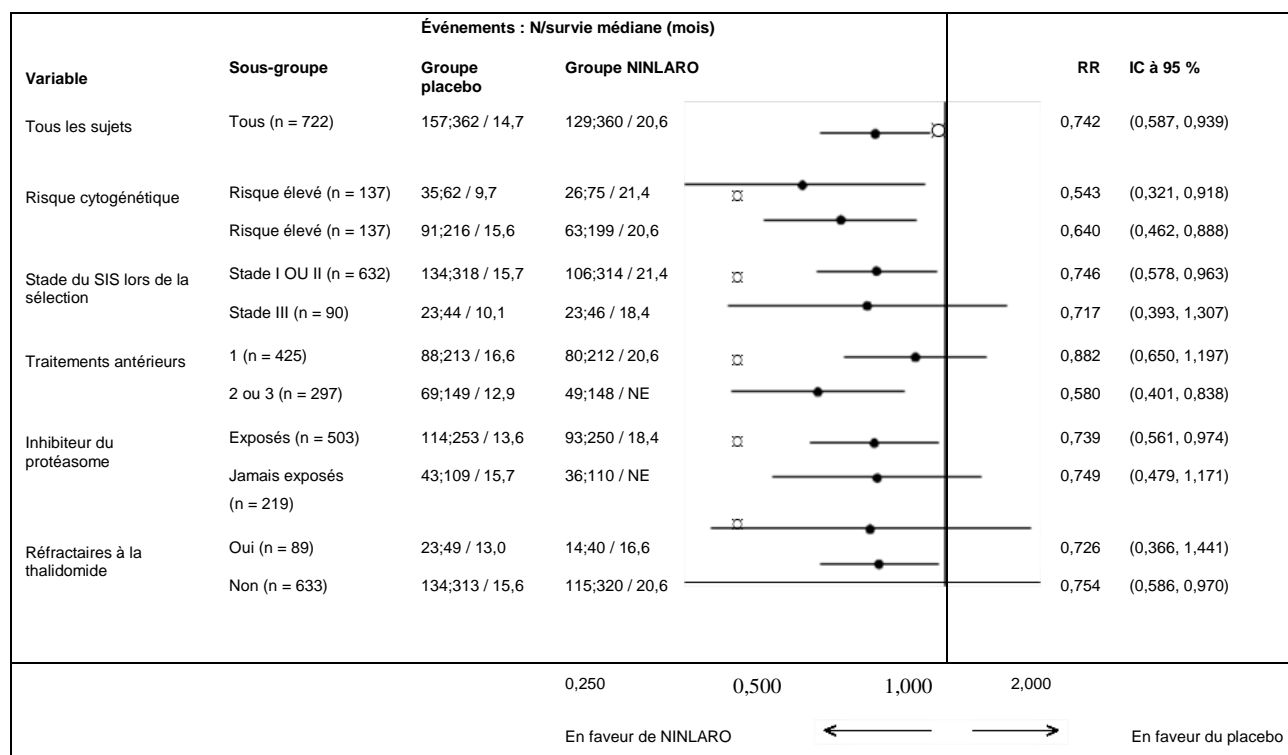
Groupe placebo	362	340	325	308	288	274	254	237	218	208	188	157	130	101	85	71	58	46	31	22	15	5	3	0	0
Groupe ixazomib	360	345	332	315	298	283	270	248	233	224	206	182	145	119	111	95	72	58	44	34	26	14	9	1	0

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 risque relatif 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 même moment, une analyse intérimaire prévue a été réalisée avec 35 % du nombre de décès requis pour l'analyse finale de la SG; 81 décès sont survenus dans le groupe NINLARO[®] et 90 dans le groupe placebo. Aucun bienfait sur la SG n'a été démontré.

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 risque relatif 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



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 8.

Tableau 8 Données sur la réponse

	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)
Délai de réponse, mois		
Médiane	1,1	1,9
Durée de la réponse†, mois		
Médiane	20,5	15,0

* TRG = RC + RP + TBRP

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

Dans l'étude de phase III, l'ajout de NINLARO® à la lénalidomide et à la dexaméthasone a semblé n'avoir aucun effet négatif sur les résultats signalés par les patients. La qualité de vie est demeurée stable au cours du traitement et était comparable pour les deux schémas. On a observé une tendance vers une amélioration des capacités fonctionnelles physiques, du fonctionnement affectif et des scores de la fatigue dans le groupe NINLARO® par rapport au groupe placebo. Par contre, la diarrhée a semblé s'aggraver dans le groupe NINLARO® durant les cycles de traitements ultérieurs.

TOXICOLOGIE

Carcinogénèse et mutagenèse

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. Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée pour l'ixazomib.

Toxicité liée à la reproduction et au 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 h} = 1 081 ng hr/mL) et des lapines (1,0 mg/kg; ASC_{0-72 h} = 1 340 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, ≥ 0,25 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 ≥ 0,3 mg/kg (ASC_{0-72 h} = 792 ng hr/mL), qui étaient également associées à une toxicité maternelle. Une dose de 0,1 mg/kg (ASC_{0-72 h} = 497 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.

Toxicologie chez l'animal

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 gastro-intestinaux 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 à 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 pharmacoinnocuité 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).

RÉFÉRENCES

1. Kumar SK, Bensinger WI, Zimmerman TM *et al.* Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2014;124:1047-1055.
2. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R *et al.* Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1503-1512.
3. Richardson PG, Baz R, Wang M *et al.* Phase 1 study of twice-weekly ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Blood* 2014;124:1038-1046.

NINLARO[®] est une marque de commerce de Millennium Pharmaceuticals, Inc. utilisée sous licence par Takeda Canada Inc.

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT

NINLARO®

Capsules d'ixazomib (sous forme de citrate d'ixazomib)

Lisez ceci attentivement avant de commencer à prendre NINLARO® et chaque fois que vous obtenez un renouvellement d'ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de NINLARO®. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il existe 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 médecin ayant de l'expérience dans l'emploi de médicaments anticancéreux.

- NINLARO® est utilisé en association avec deux autres médicaments appelés REVLIMID® et dexaméthasone. Nous vous recommandons de lire le feuillet de renseignements pour les patients sur REVLIMID®. Demandez aussi à votre professionnel de la santé de vous fournir des renseignements additionnels sur l'utilisation appropriée et les effets secondaires de ce médicament.
- 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®.

Quelles sont les indications de NINLARO®?

NINLARO® est utilisé en association avec REVLIMID® 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.

Quel est le mode d'action de NINLARO®?

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®?

Ingrédient médicamenteux : 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), propylène glycol, stéarate de magnésium, talc

NINLARO® est offert sous les formes posologiques suivantes :

Capsules de 2,3 mg, 3 mg et 4 mg

N'utilisez pas NINLARO® 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 de prendre NINLARO® afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous 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 ou de rein;
- vous êtes enceinte ou pensez l'être, ou si vous prévoyez le devenir. 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).
 - 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 vous devenez enceinte ou si votre partenaire devient enceinte pendant le traitement par NINLARO[®].
- vous allaitez ou prévoyez allaiter. On ignore si l'ixazomib passe dans le lait maternel. Vous et votre professionnel de la santé devrez choisir entre prendre NINLARO[®] ou allaiter. Vous ne devez pas faire les deux.

Autres mises en garde à connaître :

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.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les suivants : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, médicaments de la médecine parallèle.

Les produits suivants peuvent interagir avec NINLARO[®] :

- un antibiotique utilisé pour traiter des infections bactériennes (rifampine);
- des médicaments utilisés pour prévenir des 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 prendre NINLARO[®] :

Dose habituelle chez l'adulte :

- 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.
- NINLARO[®] est administré en fonction de « cycles ». Chaque cycle dure 4 semaines (28 jours).
 - La dose habituelle de NINLARO[®] est de 1 capsule 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.
 - Prenez REVLIMID[®] et la dexaméthasone exactement de la manière prescrite par votre professionnel de la santé.
 - Prenez REVLIMID[®] 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 REVLIMID[®] 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 [®]	✓		✓		✓			
REVLIMID [®]	✓	✓ Dose quotidienne	✓	✓ Dose quotidienne	✓	✓ Dose quotidienne		
Dexaméthasone	✓		✓		✓		✓	

- 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 de 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 de NINLARO[®] avec votre peau, lavez la zone concernée à fond avec de l'eau et du savon. En cas de contact accidentel de la poudre contenue dans la capsule de 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.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris trop de NINLARO[®], consultez immédiatement votre professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

En cas de retard ou d'oubli d'une dose de NINLARO[®], vous pouvez la prendre à condition que la prochaine dose soit prévue dans plus de 3 jours (72 heures). Ne prenez pas une dose oubliée si la prochaine dose est prévue dans moins de 3 jours (72 heures). Ne prenez pas deux doses à la fois pour compenser une dose oubliée.

Si vous vomissez après avoir pris une dose de NINLARO[®], n'en prenez pas une autre. Prenez votre prochaine dose de NINLARO[®] au jour et à l'heure prévus.

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

Cette liste ne contient pas tous les effets secondaires susceptibles de survenir lors de la prise de NINLARO[®]. Avisez votre professionnel de la santé si un des effets secondaires mentionnés ci-dessous vous incommode ou ne disparaît pas. Si vous présentez des symptômes incommodes ou des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans cette liste, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires touchant plus de 1 personne sur 10 (≥ 10 %) :

- diarrhée;
- nausées;
- vomissements;
- constipation;
- faible nombre de globules blancs (mesuré par des analyses de sang);
- faible nombre de plaquettes (mesuré par des analyses de sang);
- faible nombre de globules rouges (mesuré par des analyses de sang);

- engourdissement, picotement, sensation de brûlure ou douleur dans les mains ou les pieds, faiblesse des bras ou des jambes;
- sensation de fatigue ou de faiblesse;
- enflure des bras, des mains, des jambes, des chevilles ou des pieds, prise de poids soudaine;
- fièvre;
- dorsalgie, douleur aux bras ou aux jambes, douleur articulaire;
- 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;
- pneumonie accompagnée d'une toux, d'une fièvre et de frissons;
- perte d'appétit;
- faible concentration de potassium dans le sang (mesuré par des analyses de sang);
- difficultés à dormir;
- étourdissements;
- maux de tête;
- toux;
- essoufflements.

Effets secondaires touchant jusqu'à 1 personne sur 10 ($\geq 1\%$ et $< 10\%$) :

- vision trouble, sécheresse oculaire, coloration rouge ou rose du blanc des yeux.

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé	Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
TRÈS FRÉQUENT Saignements de nez, des gencives ou d'autres parties du corps, saignements anormaux ou tendance aux ecchymoses/faible nombre de plaquettes	√	
Fièvre/faible nombre de globules blancs	√	
Fatigue/faible nombre de globules rouges	√	
Diarrhée	√	
Nausées	√	
Vomissements	√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre

Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé	Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
<p>Constipation</p> <p>Engourdissement, picotement, sensation de brûlure ou douleur dans les mains ou les pieds, faiblesse des bras ou des jambes/troubles nerveux</p> <p>Enflure des bras, des mains, des jambes, des chevilles ou des pieds, prise de poids soudaine/rétention d'eau</p> <p>Éruption cutanée rouge sur le visage et/ou le corps</p> <p>Toux, fièvre, frissons/pneumonie</p>	<p align="center">√</p> <p align="center">√</p> <p align="center">√</p> <p align="center">√</p> <p align="center">√</p>	
<p>FRÉQUENT</p> <p>Cloques douloureuses sur une petite zone de peau située d'un côté du visage ou du corps/zona</p> <p>Jaunissement de la peau et des yeux, gonflement ou douleurs gastriques, nausées ou vomissements/problèmes de foie</p>	<p align="center">√</p> <p align="center">√</p>	
<p>RARE</p> <p>Bosses de couleur rouge à violet sur la peau ou des éruptions cutanées accompagnées de desquamation de la peau et d'ulcères de la bouche</p> <p>Faiblesse musculaire, perte de sensation dans les orteils et les pieds ou perte de mouvement dans les jambes</p> <p>Modifications de la vue et de l'état mental ou convulsions</p>	<p align="center">√</p> <p align="center">√</p> <p align="center">√</p>	

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé	Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
Étourdissements, diminution de la miction, confusion, vomissements, nausées, enflure, essoufflements ou perturbations du rythme cardiaque/mort rapide des cellules cancéreuses	√	
Fatigue, fièvre, ecchymoses, saignements de nez, diminution de la miction/maladie du sang rare causée par des caillots sanguins	√	

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sûre des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration pourrait contribuer à déceler de nouveaux effets secondaires et à modifier les renseignements liés à l'innocuité des produits.

Trois façons de déclarer :

- En ligne sur le site Web de [MedEffet](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php) (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345;
- En envoyant un formulaire de déclaration des effets secondaires du patient :
 - Par télécopieur, au numéro sans frais : 1-866-678-6789, ou
 - Par la poste à l'adresse : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, indice postal 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles sur le site Web de [MedEffet](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php) (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit 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 ce produit hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage sur NINLARO® :

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur le médicament. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada](http://www.hc-sc.gc.ca/index-fra.php) (<http://www.hc-sc.gc.ca/index-fra.php>); on peut aussi se le procurer en visitant le site Web du fabricant (<http://www.takedacanada.com/>) ou en téléphonant au 1-866-295-4636.

Le présent dépliant a été rédigé par Takeda Canada Inc, Oakville (Ontario) L6H 0J8.

NINLARO[®] est une marque déposée de Millennium Pharmaceuticals, Inc. utilisée sous licence par Takeda Canada Inc.

Dernière révision : 26 juillet 2018