



MYÉLOME MULTIPLE DÈS LA 1^{ÈRE} RECHUTE

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

Guide pratique pour le bon usage de NINLARO®



NINLARO®, 1^{er} et seul inhibiteur du protéasome par voie orale⁽¹⁾

Avant l'initiation du traitement par NINLARO®

INDICATION

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

NINLARO® étant administré en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, se référer à leurs RCP respectifs pour consulter les informations relatives à leur bon usage et notamment les conditions requises par le programme de prévention de la grossesse pour le lénalidomide (effet tératogène à prévoir chez l'humain).

CONTRE-INDICATIONS

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

INTERACTIONS

• Inhibiteurs du CYP

L'administration concomitante de NINLARO® et d'inhibiteurs puissants du CYP3A et/ou du CYP1A2 ne requiert aucune modification posologique.

• Inducteurs du CYP

L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A et de NINLARO® n'est pas recommandée.

• Effet de NINLARO® sur d'autres médicaments

NINLARO® ne devrait entraîner aucune interaction médicamenteuse via l'inhibition ou l'induction du CYP.

• Interactions liées au transporteur

NINLARO® ne devrait entraîner aucune interaction médicamenteuse médiée par le transporteur.

• Contraceptifs oraux

NINLARO® étant administré en association avec la dexaméthasone, 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.

GROSSESSE, ALLAITEMENT ET FERTILITÉ

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. NINLARO® n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.



Grossesse

L'administration de NINLARO® 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 NINLARO®.

NINLARO® est administré en association avec du lénalidomide. En cas de prise de lénalidomide 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. Veuillez vous reporter au RCP actualisé du lénalidomide.



Allaitement

NINLARO® 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 NINLARO®.

Initier le traitement par NINLARO®

- Le traitement doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des myélomes multiples.
- Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.
- Le traitement par NINLARO® 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..

POSOLOGIE

NINLARO®, le lénalidomide et la dexaméthasone sont destinés à une administration par voie orale.

Cycle de 28 jours (un cycle de 4 semaines)

SEMAINE 1	SEMAINE 2	SEMAINE 3	SEMAINE 4
JOURS			
1	2	3	4
5	6	7	8
9	10	11	12
13	14	15	16
17	18	19	20
21	22	23	24
25	26	27	28

NINLARO 4 mg

Lénalidomide 25 mg

Dexaméthasone 40 mg

- Une prophylaxie antivirale doit être envisagée chez les patients traités par NINLARO® afin de diminuer le risque de réactivation du virus varicelle-zona.
- Une thromboprophylaxie est recommandée chez les patients traités par NINLARO® en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone.

AVANT D'INITIER UN NOUVEAU CYCLE DE TRAITEMENT

Nombre absolu de neutrophiles

≥ 1 000/mm³

Numération plaquettaire

≥ 75 000/mm³

Toxicités non hématologiques
(selon l'avis du médecin)

= état basal du patient ou ≤ grade 1

MODE D'ADMINISTRATION

NINLARO® doit être pris environ à la même heure les jours



de chaque cycle de traitement,



au moins **1 heure**
avant un repas*



ou



au moins **2 heures**
après un repas*



La gélule doit être retirée de son étui juste avant la prise du médicament. Elle doit être avalée en entier avec de l'eau. Elle ne doit pas être écrasée, mâchée ou ouverte.

* 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.

Pour une information complète se référer au Résumé des Caractéristiques Produit NINLARO®



Doses retardées ou omises

Si une dose de NINLARO® a été retardée ou omise, cette dose doit être prise UNIQUEMENT si la prochaine dose est prévue AU MOINS 72 HEURES PLUS TARD.

Prochaine dose prévue
≥ 72h

La dose peut être **reprise**



Prochaine dose prévue
< 72h

Ne pas reprendre
la dose



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.

● Précautions particulières de conservation

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

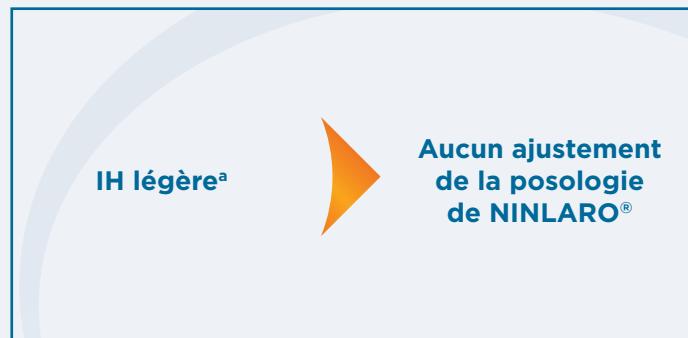
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

POPULATIONS PARTICULIÈRES

Sujets âgés

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

Insuffisance hépatique (IH)



Insuffisance rénale (IR)



NINLARO® n'étant pas dialysable, il peut être administré indépendamment du calendrier de dialyse.

Population pédiatrique

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

a = bilirubine totale ≤ limite supérieure de la normale (LSN) et aspartate aminotransférase (AST) > LSN ou bilirubine totale > 1,5 x LSN et tout AST

b = modérée : bilirubine totale > 1,5-3 x LSN. Grave : bilirubine totale > 3 x LSN.

Pour une information complète se référer au Résumé des Caractéristiques Produit NINLARO®

ClCr = Clairance de la créatinine

Pendant le traitement par NINLARO®

- Résumé du profil de tolérance
- Adaptations posologiques et surveillance pendant le traitement

RÉSUMÉ DU PROFIL DE TOLÉRANCE

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

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 $< 1/100$).

Classe de système d'organes	Effets indésirables (tous grades)	Effets indésirables de grade 3	Effets indésirables de grade 4
Infections et infestations			
Infection des voies respiratoires supérieures	Très fréquent	Peu fréquent	
Virus varicelle-zona	Fréquent	Fréquent	
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Thrombocytopénie*	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent
Neutropénie*	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux			
Neuropathies périphériques*	Très fréquent	Fréquent	
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée	Très fréquent	Fréquent	
Nausées	Très fréquent	Fréquent	
Vomissements	Très fréquent	Peu fréquent	
Constipation	Très fréquent	Peu fréquent	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Éruption cutanée*	Très fréquent	Fréquent	
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Douleurs dorsales	Très fréquent	Peu fréquent	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Œdème périphérique	Très fréquent	Fréquent	

Remarque : Les effets indésirables inclus comme termes privilégiés s'appuient sur la terminologie MedDRA version 16.0.

Adaptations posologiques et surveillance pendant le traitement

ÉTAPES DE DIMINUTION DE LA DOSE DE NINLARO®

Dose initiale recommandée* **4 mg**



Première diminution à **3 mg**



Deuxième diminution à **2,3 mg**



Arrêter

* 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.

THROMBOCYTOPÉNIE

(numération plaquettaires : NP)

Une thrombocytopenie a été rapportée 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.

Conduite à tenir

1^{ère} chute NP
 $< 30\,000/\text{mm}^3$



Interrompre
la prise de NINLARO® et de lénalidomide

Quand NP
 $\geq 30\,000/\text{mm}^3$



Reprendre NINLARO®
au même palier de dose

2^{ème} chute NP
 $< 30\,000/\text{mm}^3$



Reprendre lénalidomide
au palier de dose
immédiatement inférieur

Quand NP
 $\geq 30\,000/\text{mm}^3$



Reprendre NINLARO®
au palier de dose* immédiatement inférieur

Reprendre lénalidomide
au même palier de dose*

- Au cours du traitement : surveillance mensuelle à minima de la numération plaquettaires
- Pendant les 3 premiers cycles : surveillance plus fréquente des numérations plaquettaires (voir RCP du lénalidomide)

* En présence d'autres événements, modifier la dose de lénalidomide et la dose de NINLARO® par alternance.

NEUTROPÉNIE

(PNN = Numération des Polynucléaires Neutrophiles)

ÉRUPTION CUTANÉE

Conduite à tenir

1^{ère} chute PNN
< 500/mm³

Interrompre
la prise de NINLARO® et de lénalidomide
Envisager également la prise de G-CSF conformément aux recommandations thérapeutiques.

Quand
PNN
≥ 500/mm³

Reprendre NINLARO® au même palier de dose
Reprendre lénalidomide au palier de dose immédiatement inférieur

2^{ème} chute
PNN
< 500/mm³

Interrompre la prise de NINLARO® et de lénalidomide

Quand
PNN
≥ 500/mm³

Reprendre NINLARO® au palier de dose* immédiatement inférieur
Reprendre lénalidomide au même palier de dose*

Des cas d'éruption cutanée ont été rapportés. 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.

Conduite à tenir

Grade[†] **2 ou 3**

Interrompre la prise de lénalidomide

Après
rétablissement
grade ≤ 1

Reprendre lénalidomide au palier de dose immédiatement inférieur

Si nouvelle
éruption cutanée
grade 2 ou 3

Interrompre la prise de NINLARO® et de lénalidomide

Après
rétablissement
grade ≤ 1

Reprendre NINLARO® au palier de dose* immédiatement inférieur

Reprendre lénalidomide au même palier de dose*

Grade 4

Interrompre le traitement

* En présence d'autres événements, modifier la dose de lénalidomide et la dose de NINLARO® par alternance.

Pour une information complète se référer au Résumé des Caractéristiques Produit NINLARO®

* En présence d'autres événements, modifier la dose de lénalidomide et la dose de NINLARO® par alternance.

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

NEUROPATHIE PÉRIPHÉRIQUE

AUTRES TOXICITÉS NON HÉMATOLOGIQUES

Des cas de neuropathie périphérique ont été rapportés.
Le patient doit être surveillé en vue de détecter
d'éventuels symptômes de neuropathie périphérique.

Conduite à tenir

Grade
**1 avec douleur
ou 2**

Interrompre
la prise de NINLARO®

Après
rétablissement
 \leq grade 1 sans douleur
ou rétablissement
de l'état basal

Reprendre NINLARO®
au même palier de dose

Grade
**2 avec douleur
ou 3**

Interrompre
la prise de NINLARO®

Après
rétablissement
état basal ou \geq grade 1

Reprendre NINLARO®
au palier de dose
immédiatement inférieur

Grade 4

Interrompre
le traitement

Conduite à tenir

Grade 3 ou 4

Interrompre
le traitement par NINLARO®

Après
rétablissement
état basal du
patient ou \leq grade 1
et s'il s'avère
que ces toxicités
sont imputées
à NINLARO®

Reprendre le traitement
par NINLARO®
au palier de dose
immédiatement inférieur

TOXICITÉS GASTRO-INTESTINALES

Des diarrhées, une constipation, des nausées et des vomissements ont été rapportés, des épisodes ayant occasionnellement nécessité l'administration de médicaments anti-émétiques et antidiarrhéiques ainsi que des soins de support.

Conduite à tenir

En cas de symptômes graves (de Grade 3-4), la dose doit être ajustée. **En cas d'événements gastro-intestinaux sévères, une surveillance du taux de potassium sérique est recommandée.**

ŒDÈME PÉRIPHÉRIQUE

SYNDROME D'ENCÉPHALOPATHIE POSTÉRIEURE RÉVERSIBLE (SEPR)

Des cas d'œdème périphérique ont été rapportés. Le patient doit être examiné afin de déterminer les causes sous-jacentes et prodiguer les soins d'accompagnement si nécessaire.

↳ Conduite à tenir

La dose de dexaméthasone doit être ajustée en fonction des informations relatives à la prescription de NINLARO® en présence de symptômes de grade 3 ou 4.

Des cas de SEPR sont apparus chez des patients traités par NINLARO®. 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.

↳ Conduite à tenir

Interrompre le traitement par NINLARO® chez les patients qui développent un SEPR.

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.

↳ Conduite à tenir

Les enzymes hépatiques doivent être surveillées régulièrement et la dose doit être ajustée en présence de symptômes de grade 3 ou 4.

INDUCTEURS PUISSANTS DU CYP3A

L'utilisation d'inducteurs puissants pouvant avoir pour effet de réduire l'efficacité de NINLARO®, l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A, tels que la carbamazépine, la phénytoïne, la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*), doit être évitée. 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.

SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu pour un surdosage de NINLARO®. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé, en particulier pour détecter les effets indésirables et lui dispenser les soins de support appropriés.

Mentions légales
à coller

Retrouvez également
l'ensemble des informations
en flashant ce code :



ou directement sur le site internet de Takeda France :
[https://www.takeda.com/fr-fr/que-faisons-nous/
domaines-therapeutiques--medicaments/Nos-
Medicaments-Commercialises/](https://www.takeda.com/fr-fr/que-faisons-nous/domaines-therapeutiques--medicaments/Nos-Medicaments-Commercialises/)



NINLARO[®], 1^{er} et seul inhibiteur du protéasome par voie orale⁽¹⁾

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

(1) Site ANSM – répertoire des spécialités.