



MENTIONS LÉGALES

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. **NINLARO 2,3 mg gélules - NINLARO 3 mg gélules - NINLARO 4 mg gélules** **COMPOSITION NINLARO 2,3 mg gélules** : Chaque gélule contient 2,3 mg d'ixazomib (équivalent à 3,3 mg de citrate d'ixazomib) **Excipients** : *Contenu des gélules*: Cellulose microcristalline, Stéarate de magnésium, Talc *Enveloppe des gélules* : Gélatine, Dioxyde de titane (E171), Oxyde de fer rouge (E172) *Encre d'impression* : Gomme laque, Propylène glycol, Hydroxyde de potassium, Oxyde de fer noir (E172) - **NINLARO 3 mg gélules** : Chaque gélule contient 3 mg d'ixazomib (équivalent à 4,3 mg de citrate d'ixazomib) **Excipients** : *Contenu des gélules* : Cellulose microcristalline, Stéarate de magnésium, Talc *Enveloppe des gélules* : Gélatine, Dioxyde de titane (E171), Oxyde de fer noir (E172) *Encre d'impression* : Gomme laque, Propylène glycol, Hydroxyde de potassium, Oxyde de fer noir (E172) - **NINLARO 4 mg gélules** : Chaque gélule contient 4 mg d'ixazomib (équivalent à 5,7 mg de citrate d'ixazomib) **Excipients** : *Contenu des gélules* : Cellulose microcristalline, Stéarate de magnésium, Talc *Enveloppe des gélules* : Gélatine, Dioxyde de titane (E171), Oxyde de fer jaune (E172), Oxyde de fer rouge (E172) *Encre d'impression* : Gomme laque, Propylène glycol, Hydroxyde de potassium, Oxyde de fer noir (E172) **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** 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. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Le traitement doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des myélomes multiples. **Posologie** La dose initiale recommandée d'ixazomib est de 4 mg, administrée par voie orale une fois par semaine, les Jours 1, 8 et 15 d'un cycle de traitement de 28 jours. La dose initiale recommandée de lénalidomide est de 25 mg, administrée une fois par jour, du Jour 1 au Jour 21 d'un cycle de traitement de 28 jours. La dose initiale recommandée de dexaméthasone est de 40 mg, administrée les Jours 1, 8, 15 et 22 d'un cycle de traitement de 28 jours.

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

Cycle de 28 jours (un cycle de 4 semaines)								
	Semaine 1		Semaine 2		Semaine 3		Semaine 4	
	Jour 1	Jours 2 à 7	Jour 8	Jours 9 à 14	Jour 15	Jours 16 à 21	Jour 22	Jours 23 à 28
Ixazomib	✓		✓		✓			
Lénalidomide	✓	✓ Une fois par jour	✓	✓ Une fois par jour	✓	✓ Une fois par jour		
Dexaméthasone	✓		✓		✓		✓	

✓ Prise du médicament

Pour des informations supplémentaires sur le lénalidomide et la dexaméthasone, se référer à leurs Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP). Avant d'initier un nouveau cycle de traitement: Le nombre absolu de neutrophiles doit être $\geq 1\,000/\text{mm}^3$; La numération plaquettaire doit être $\geq 75\,000/\text{mm}^3$; Les toxicités non hématologiques doivent, selon l'avis du médecin, généralement correspondre à nouveau à l'état basal du patient ou être \leq Grade 1. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou

jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. Le traitement par ixazomib en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone pendant plus de 24 cycles doit s'appuyer sur une évaluation individuelle du bénéfice/risque car les données de tolérance et de toxicité de ce traitement au-delà de 24 cycles sont limitées (Cf Propriétés pharmacodynamiques). Doses retardées ou omises Si une dose d'ixazomib a été retardée ou omise, cette dose doit être prise uniquement si la prochaine dose prévue doit être prise ≥ 72 heures plus tard. Une dose omise ne doit pas être prise dans les 72 heures précédant la prochaine dose prévue. Une double dose ne doit jamais être prise afin de compenser une dose omise. Si un patient vomit après avoir pris une dose, ce patient ne doit pas prendre à nouveau cette dose. Il doit reprendre son traitement au moment prévu de l'administration de la dose suivante. Modifications posologiques Les étapes de diminution de la dose d'ixazomib sont présentées dans le Tableau 1 et les modifications posologiques recommandées sont spécifiées dans le Tableau 2.

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

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

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

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

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

Toxicités hématologiques	Actions recommandées
Thrombocytopénie (numération plaquettaire)	
Numération plaquettaire < 30 000/mm ³	<ul style="list-style-type: none">• Interrompre la prise d'ixazomib et de lénalidomide jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit $\geq 30\,000/\text{mm}^3$.• Après rétablissement, reprendre le traitement par lénalidomide au palier de dose immédiatement inférieur, conformément au RCP du médicament, et reprendre le traitement par ixazomib au même palier de dose.• Si la numération plaquettaire est à nouveau < 30 000/mm³, interrompre le traitement par ixazomib et lénalidomide jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit $\geq 30\,000/\text{mm}^3$.• Après rétablissement, reprendre le traitement par ixazomib au palier de dose immédiatement inférieur et reprendre le traitement par lénalidomide au même palier de dose.*

Neutropénie (nombre absolu de neutrophiles)	
Nombre absolu de neutrophiles < 500/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre la prise d'ixazomib et de lénalidomide jusqu'à ce que le nombre absolu de neutrophiles soit $\geq 500/\text{mm}^3$. Envisager également la prise de G-CSF conformément aux recommandations thérapeutiques. • Après rétablissement, reprendre le traitement par lénalidomide au palier de dose immédiatement inférieur, conformément à la posologie du médicament et reprendre le traitement par ixazomib au même palier de dose. • Si le nombre absolu de neutrophiles chute à nouveau < 500/mm³, interrompre la prise d'ixazomib et de lénalidomide jusqu'à ce que le nombre absolu de neutrophiles soit $\geq 500/\text{mm}^3$. • Après rétablissement, reprendre le traitement par ixazomib au palier de dose immédiatement inférieur et reprendre le traitement par lénalidomide au même palier de dose.*
Toxicités non hématologiques	Actions recommandées
Éruption cutanée	
Grade [†] 2 ou 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre la prise de lénalidomide jusqu'à ce que l'éruption cutanée soit \leq Grade 1. • Après rétablissement, reprendre le traitement par lénalidomide au palier de dose immédiatement inférieur conformément au RCP du médicament. • En cas de nouvelle éruption cutanée de Grade 2 ou 3, interrompre la prise d'ixazomib et de lénalidomide jusqu'à ce que l'éruption cutanée soit \leq Grade 1. • Après rétablissement, reprendre le traitement par ixazomib au palier de dose immédiatement inférieur et reprendre le traitement par lénalidomide au même palier de dose.*
Grade 4	Interrompre le traitement.
Neuropathie périphérique	
Neuropathie périphérique de grade 1 avec douleur ou neuropathie périphérique de grade 2	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre la prise d'ixazomib jusqu'à ce que la neuropathie périphérique soit \leq Grade 1 sans douleur ou jusqu'au rétablissement de l'état basal du patient. • Après rétablissement, reprendre le traitement par ixazomib au même palier de dose.
Neuropathie périphérique de grade 2 avec douleur ou neuropathie périphérique de grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par ixazomib. Les toxicités doivent, selon l'avis du médecin, généralement correspondre à nouveau à l'état basal du patient ou être \leq Grade 1 avant la reprise du traitement par ixazomib. • Après rétablissement, reprendre le traitement par ixazomib au palier de dose immédiatement inférieur.

Neuropathie périphérique de grade 4	Interrompre le traitement.
Autres toxicités non hématologiques	
Autres toxicités non hématologiques de grade 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par ixazomib. Les toxicités doivent, à la discrétion du médecin, généralement correspondre à nouveau à l'état basal du patient ou être au maximum de Grade 1 avant la reprise du traitement par ixazomib. • S'il s'avère que ces toxicités sont imputées à ixazomib, reprendre le traitement par ixazomib au palier de dose immédiatement inférieur après rétablissement.

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

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

Médicaments concomitants Une prophylaxie antivirale doit être envisagée chez les patients traités par ixazomib afin de diminuer le risque de réactivation du virus varicelle-zona. Les patients inclus dans des études réalisées avec ixazomib ayant reçu une prophylaxie antivirale ont moins souvent développé une infection par le virus varicelle-zona que les patients n'ayant pas reçu de prophylaxie. Une thromboprophylaxie est recommandée chez les patients traités par ixazomib en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone et doit s'appuyer sur l'évaluation des risques sous-jacents et l'état clinique du patient. Pour les autres médicaments concomitants qui peuvent être requis, se référer aux RCP en vigueur pour le lénalidomide et la dexaméthasone.

Populations particulières

Sujets âgés Aucun ajustement de la posologie d'ixazomib n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans. Des interruptions du traitement chez des patients de plus de 75 ans ont été rapportées chez 13 patients (28 %) dans le groupe traité par ixazomib et chez 10 patients (16 %) dans le groupe traité par placebo. Des arythmies cardiaques chez des patients de plus de 75 ans ont été observées chez 10 patients (21 %) dans le groupe traité par ixazomib et chez 9 patients (15 %) dans le groupe traité par placebo.

Insuffisance hépatique Aucun ajustement de la posologie d'ixazomib n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale \leq limite supérieure de la normale (LSN) et aspartate aminotransférase (AST) $>$ LSN ou bilirubine totale $>$ 1-1,5 x LSN et tout AST). La dose réduite de 3 mg est recommandée chez les patients en insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale $>$ 1,5-3 x LSN) ou grave (bilirubine totale $>$ 3 x LSN). (Cf Propriétés pharmacocinétiques).

Insuffisance rénale Aucun ajustement de la posologie d'ixazomib n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine \geq 30 ml/min). La dose réduite de 3 mg est recommandée chez les patients en insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine $<$ 30 ml/min) ou en insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une dialyse. Ixazomib n'étant pas dialysable, il peut être administré indépendamment du calendrier de dialyse. (Cf Propriétés pharmacocinétiques). Se référer au RCP de lénalidomide pour consulter les adaptations posologiques chez les patients présentant une insuffisance rénale.

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

Mode d'administration Ixazomib est destiné à une administration par voie orale. Ixazomib doit être pris environ à la même heure les jours 1,

8 et 15 de chaque cycle de traitement, au moins 1 heure avant ou au moins 2 heures après un repas (Cf Propriétés pharmacocinétiques). La gélule doit être avalée en entier avec de l'eau. Elle ne doit pas être écrasée, mâchée ou ouverte (Cf Précautions particulières d'élimination et manipulation).

CONTRE-INDICATIONS Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Ixazomib étant administré en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, se référer à leurs RCP pour consulter les contre-indications supplémentaires.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI Ixazomib étant administré en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, se référer à leur RCP pour consulter les mises en garde spéciales et précautions d'emploi supplémentaires.

Thrombocytopénie Une thrombocytopénie a été rapportée avec ixazomib (Cf Effets indésirables) 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 (Cf Effets indésirables). Durant le traitement par ixazomib, les numérations plaquettaires doivent être surveillées au moins une fois par mois. Une surveillance plus fréquente doit être envisagée durant les trois premiers cycles, conformément au RCP du lénalidomide. La thrombocytopénie peut être traitée à l'aide de modifications posologiques (Cf Posologie et mode d'administration) et de transfusions de plaquettes, conformément aux recommandations thérapeutiques standards.

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

Neuropathie périphérique Des cas de neuropathie périphérique ont été rapportés avec ixazomib (Cf Effets indésirables). Le patient doit être surveillé en vue de détecter d'éventuels symptômes de neuropathie périphérique. Les patients qui présentent une neuropathie périphérique récente ou aggravée peuvent nécessiter une modification de la dose (Cf Posologie et mode d'administration).

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

Réactions cutanées Des cas d'éruption cutanée ont été rapportés avec ixazomib (Cf Effets indésirables). 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 (Cf Posologie et mode d'administration).

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

Grossesse Les femmes doivent éviter toute grossesse durant leur traitement par ixazomib. Si ixazomib est pris durant la grossesse ou si une grossesse survient durant le traitement par ixazomib, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement par ixazomib et jusqu'à 90 jours après l'arrêt du traitement (Cf Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Fertilité, grossesse et allaitement). Les femmes utilisant des

contraceptifs hormonaux doivent également utiliser une méthode de contraception dite de barrière. **Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible** Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) sont apparus chez des patients traités par ixazomib. Le SEPR est un syndrome neurologique rare et réversible qui peut se traduire par des convulsions, une hypertension artérielle, des céphalées, une perte de connaissance et des troubles visuels. L'imagerie cérébrale, de préférence l'imagerie par résonance magnétique, est utilisée pour confirmer le diagnostic. Interrompre le traitement par ixazomib chez les patients qui développent un SEPR. **Inducteurs puissants du CYP3A** L'utilisation d'inducteurs puissants pouvant avoir pour effet de réduire l'efficacité d'ixazomib, l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A, tels que la carbamazépine, la phénytoïne, la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*), doit être évitée (Cf Interactions avec d'autres médicaments et Propriétés pharmacocinétiques). 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. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS**

Interactions pharmacocinétiques

Inhibiteurs du CYP L'administration concomitante d'ixazomib et de clarithromycine, un inhibiteur puissant du CYP3A, n'a entraîné aucune modification cliniquement significative de l'exposition systémique d'ixazomib. La C_{max} d'ixazomib a diminué de 4 % et l'ASC a augmenté de 11 %. Par conséquent, l'administration concomitante d'ixazomib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A ne requiert aucune modification posologique. D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique (PK) en population, l'administration concomitante d'ixazomib et d'inhibiteurs puissants du CYP1A2 n'a entraîné aucune modification cliniquement significative de l'exposition systémique d'ixazomib. Par conséquent, l'administration concomitante d'ixazomib et d'inhibiteurs puissants du CYP1A2 ne requiert aucune modification posologique.

Inducteurs du CYP L'administration concomitante d'ixazomib et de rifampicine a eu pour effet de diminuer la C_{max} d'ixazomib de 54 % et l'ASC de 74 %. Par conséquent, l'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A et d'ixazomib n'est pas recommandée (Cf Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

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

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

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

Ixazomib étant administré en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, se référer à leurs RCP pour consulter les informations supplémentaires sur la fertilité, la grossesse et l'allaitement. **Femmes en âge de procréer / Contraception chez l'homme et la femme** Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et jusqu'à 90 jours après l'arrêt du traitement.

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

Grossesse L'administration d'ixazomib n'est pas recommandée pendant la grossesse car il peut exercer des effets nocifs sur le fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Par conséquent, les femmes doivent éviter toute grossesse durant leur traitement par ixazomib. Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'ixazomib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (Cf Données de sécurité préclinique). Ixazomib est administré en association avec du lénalidomide. Le lénalidomide est structurellement lié au thalidomide. Le thalidomide est une substance active tératogène connue qui provoque des malformations de naissance graves et potentiellement mortelles. 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, sauf en présence de données fiables confirmant que la patiente ne peut pas tomber enceinte. Veuillez vous reporter au RCP actualisé du lénalidomide.

Allaitement On ne sait pas si ixazomib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Aucune donnée relative à des études menées chez l'animal n'est disponible. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu, c'est pourquoi l'allaitement doit être interrompu. Ixazomib sera administré en association avec du lénalidomide et l'allaitement devra être interrompu en raison de l'utilisation du lénalidomide.

Fertilité Aucune étude de fertilité n'a été menée avec ixazomib (Cf Données de sécurité préclinique).

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

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

Résumé du profil de tolérance Les données présentées ci-dessous correspondent aux données de tolérance compilées de l'étude pivot internationale de phase 3 C16010 (n = 720) et de l'étude C16010 de suivi en Chine, menée en double aveugle et contrôlée contre placebo (n = 115). Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 20 %) parmi les 417 patients du groupe traité par ixazomib et les 418 patients du groupe traité par placebo étaient les suivants : diarrhée (39 % contre 32 %), thrombocytopénie (33 % contre 21 %), neutropénie (33 % contre 30 %), constipation (30 % contre 22 %), neuropathie périphérique (25 % contre 20 %), nausées (23 % contre 18 %), œdème périphérique (23 % contre 17 %), vomissements (20 % contre 10 %), et infections des voies respiratoires supérieures (21 % contre 16 %). Les événements indésirables graves rapportés chez ≥ 2 % des patients étaient les suivants : thrombocytopénie (2 %) et diarrhée (2 %).

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

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité.

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

Classe de système d'organes / Effet indésirable	Effets indésirables (tous grades)	Effets indésirables de grade 3	Effets indésirables de grade 4
Infections et infestations			
Infection des voies respiratoires supérieures	Très fréquent	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.

*Représente un groupe de termes privilégiés

Description de certains effets indésirables Interruptions du traitement Pour chaque effet indésirable, la prise d'au moins un des trois médicaments a été interrompue chez ≤ 1 % des patients dans le groupe traité par ixazomib. Thrombocytopénie Trois pour cent des patients du groupe traité par ixazomib et 1 % des patients du groupe traité par placebo ont présenté une numération plaquettaire $\leq 10\,000/\text{mm}^3$ durant le traitement. Moins de 1 % des patients, dans les deux groupes de traitement, ont présenté une numération plaquettaire $\leq 5000/\text{mm}^3$ durant le traitement. La thrombocytopénie a entraîné une interruption d'au moins un des trois médicaments chez < 1 % des patients du groupe traité par ixazomib et 1 % des patients du groupe traité par placebo. La thrombocytopénie n'a entraîné aucune augmentation des événements hémorragiques ou des transfusions de plaquettes. Toxicités gastro-intestinales La diarrhée a entraîné une interruption d'au moins un des trois médicaments chez 1 % des patients du groupe traité par ixazomib et < 1 % des patients du groupe traité par placebo. Éruption cutanée Une éruption cutanée a été observée chez 18 % des patients du groupe de traitement par ixazomib, contre 10 % des patients dans le groupe traité par placebo. Le type d'éruption

cutanée le plus fréquemment rapporté dans les deux groupes de traitement était l'éruption cutanée maculopapuleuse ou maculeuse. Une éruption cutanée de grade 3 a été observée chez 2 % des patients du groupe de traitement par ixazomib, contre 1 % des patients dans le groupe traité par placebo. L'éruption cutanée a entraîné une interruption d'au moins un des trois médicaments chez < 1 % des patients, dans les deux groupes de traitement. Neuropathie périphérique Une neuropathie périphérique a été observée chez 25 % des patients du groupe de traitement par ixazomib, contre 20 % des patients dans le groupe traité par placebo. Une neuropathie périphérique de grade 3 a été rapportée chez 2 % des patients, dans les deux groupes de traitement. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était une neuropathie sensorielle périphérique (chez 16 % des patients du groupe traité par ixazomib et 12 % des patients du groupe traité par placebo). Une neuropathie motrice périphérique n'a pas été fréquemment rapportée dans les deux groupes de traitement (< 1 %). La neuropathie périphérique a entraîné une interruption d'au moins un des trois médicaments chez 1 % des patients dans le groupe traité par ixazomib, contre < 1 % des patients du groupe traité par placebo. Affections oculaires Des affections oculaires ont été rapportées avec différents termes privilégiés mais dans l'ensemble, la fréquence était de 24 % chez les patients du groupe traité par ixazomib et 15 % chez les patients du groupe traité par placebo. Les effets indésirables les plus fréquents incluaient : vision trouble (chez 5 % des patients du groupe traité par ixazomib et 4 % des patients du groupe traité par placebo), sécheresse oculaire (chez 4 % des patients du groupe traité par ixazomib et 1 % des patients du groupe traité par placebo) et conjonctivite (chez 5 % des patients du groupe traité par ixazomib et 1 % des patients du groupe traité par placebo) et cataracte (chez 4 % des patients du groupe traité par ixazomib et 5 % des patients du groupe traité par placebo). Des effets indésirables de grade 3 ont été rapportés chez 2 % des patients des deux groupes de traitement. Autres effets indésirables En dehors de l'étude de Phase 3, les effets indésirables graves suivants ont été rarement rapportés : dermatose neutrophilique fébrile aiguë (syndrome de Sweet), syndrome de Stevens-Johnson, myélite transverse, encéphalopathie postérieure réversible, syndrome de lyse tumorale et purpura thrombocytopénique thrombotique. Dans les données compilées de l'étude pivot internationale de phase 3, C16010 (n = 720) et de l'étude C16010 de suivi en Chine, menée en double aveugle et contrôlée contre placebo (n = 115), les effets indésirables suivants ont été observés à une fréquence similaire dans le groupe de traitement par ixazomib et le groupe de traitement par placebo : fatigue (26 % contre 24 %), perte d'appétit (12 % contre 9 %), hypotension (4 % dans chaque groupe), insuffisance cardiaque[†] (3 % dans chaque groupe), arythmie[†] (12 % contre 11 %), et atteinte hépatique incluant des modifications enzymatiques[†] (8 % contre 6 %). La fréquence des événements à type d'hypokaliémie sévère (Grade 3-4) était plus élevée dans le bras ixazomib (5 %) que dans le bras placebo (\leq 1 %). Des pneumonies fongiques et virales ayant entraîné la mort ont été rarement rapportées chez des patients traités par ixazomib, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone. [†]Requêtes MedDRA standardisées (SMQ) Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance Site internet : www.ansm.sante.fr. **SURDOSAGE** Il n'existe pas d'antidote spécifique connu pour un surdosage d'ixazomib. Les données cliniques sont limitées, mais des doses jusqu'à 12 mg ont été rapportées dans le cadre de l'essai contrôlé

randomisé. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé, en particulier pour détecter les effets indésirables (rubrique Effets indésirables) et lui dispenser les soins de support appropriés.

PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES Classe pharmacothérapeutique: Agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, code ATC : L01XX50

Mécanisme d'action Le citrate d'ixazomib, une prodrogue, est une substance qui s'hydrolyse rapidement dans des conditions physiologiques pour constituer sa forme biologiquement active, l'ixazomib. L'ixazomib est un inhibiteur du protéasome oral, hautement sélectif et réversible. L'ixazomib se lie de façon préférentielle et inhibe l'activité chymotrypsique de la sous-unité bêta 5 du protéasome 20S. L'ixazomib a induit l'apoptose de plusieurs types de cellules tumorales *in vitro*. L'ixazomib a montré une cytotoxicité *in vitro* vis-à-vis des cellules myélomateuses de patients ayant connu une récurrence après plusieurs traitements antérieurs, dont des traitements par bortézomib, légalidomide et dexaméthasone. L'association ixazomib/légalidomide a montré des effets cytotoxiques synergiques dans plusieurs lignées de cellules myélomateuses. *In vivo*, l'ixazomib a montré une activité dans différents modèles de xénogreffes tumorales dont des modèles de myélome multiple. *In vitro*, l'ixazomib a affecté des types de cellules présents dans le microenvironnement de la moelle osseuse, dont les cellules endothéliales vasculaires, les ostéoclastes et les ostéoblastes.

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

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

administrés aux patients à la discrétion du médecin à des fins prophylactiques et/ou pour la prise en charge des symptômes. Les patients ont reçu ixazomib 4 mg ou le placebo les Jours 1, 8, et 15 plus le lénalidomide (25 mg) du Jour 1 au Jour 21 et la dexaméthasone (40 mg) les Jours 1, 8, 15 et 22 d'un cycle de 28 jours. Les patients en insuffisance rénale ont reçu une dose de départ de lénalidomide, conformément au RCP du médicament. Le traitement a continué jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. Les caractéristiques de la maladie et démographiques basales étaient équilibrées et comparables dans les deux groupes de traitement. L'âge médian était de 66 ans (écart : 38-91 ans) et 58 % des patients avaient plus de 65 ans. Cinquante-sept pour cent des patients étaient des hommes. Quatre-vingt-cinq pour cent de la population était blanche, 9 % asiatique et 2 % noire. Quatre-vingt-treize pour cent des patients présentaient un indice de performance ECOG de 0-1 et 12 % des patients avaient une maladie avec stade ISS III à l'état basal (N = 90). Vingt-cinq pour cent des patients présentaient une clairance de la créatinine < 60 ml/min. Vingt-trois pour cent des patients souffraient d'une maladie des chaînes légères et 12 % des patients souffraient d'une maladie uniquement évaluable à l'aide d'un dosage des chaînes légères libres. Dix-neuf pour cent des patients présentaient des anomalies cytogénétiques à haut risque (del[17], t[4;14], t[14;16] ; N = 137), 10 % d'entre eux présentaient une anomalie del(17) (N = 69) et 34 % présentaient une amplification 1q (1q21 ; N = 247). Les patients ont reçu un à trois traitements antérieurs (médiane égale à 1) dont un traitement antérieur par bortézomib (69 %), carfilzomib (< 1 %), thalidomide (45 %), lénalidomide (12 %), melphalan (81 %). Cinquante-sept pour cent des patients avaient déjà subi une greffe de cellules souches. Soixante-dix-sept pour cent des patients ont connu une rechute suite à ces traitements antérieurs et 11 % des patients étaient réfractaires à ces traitements. Une maladie réfractaire primaire, définie comme la meilleure réponse étant une maladie stable ou une progression de la maladie suite à tous les traitements antérieurs, a été documentée chez 6 % des patients. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP) selon les critères de réponse de l'International Myeloma Working Group (IMWG) de 2011 et évaluée par un comité d'examen indépendant (CEI) en aveugle basé sur des résultats de laboratoire centralisé. La réponse a été évaluée toutes les 4 semaines jusqu'à progression de la maladie. À la première analyse (suivi médian de 14,7 mois et médiane de 13 cycles), la SSP affichait une différence statistiquement significative entre les bras de traitement. Les résultats de SSP sont synthétisés dans le Tableau 4 et la Figure 1. L'amélioration de la SSP dans le groupe de traitement par ixazomib est appuyée par des améliorations du taux de réponse globale.

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

	Ixazomib + lénalidomide et dexaméthasone (N = 360)	Placebo + lénalidomide et dexaméthasone (N = 362)
Survie sans progression		
Évènements, n (%)	129 (36)	157 (43)
Médiane (mois)	20,6	14,7
Valeur p*	0,012	

Hazard Ratio [†] (IC à 95 %)	0,74 (0,59, 0,94)	
Taux de réponse global [‡] , n (%)	282 (78,3)	259 (71,5)
Catégorie de réponse, n (%)		
Réponse complète	42 (11,7)	24 (6,6)
Très bonne réponse partielle	131 (36,4)	117 (32,3)
Réponse partielle	109 (30,3)	118 (32,6)
Délai de réponse, mois		
Médiane	1,1	1,9
Durée de la réponse [§] , mois		
Médiane	20,5	15,0

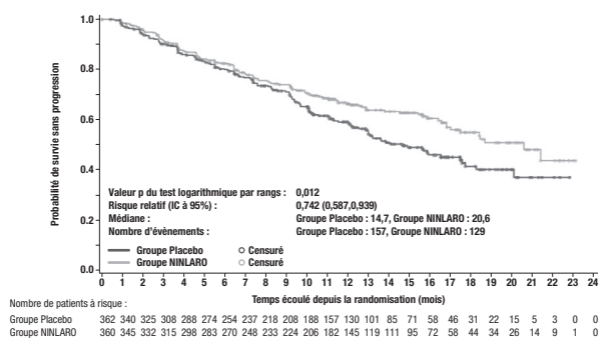
*La valeur p est basée sur le test logarithmique stratifié par rangs.

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

‡TRG = RC+TBRP+RP

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

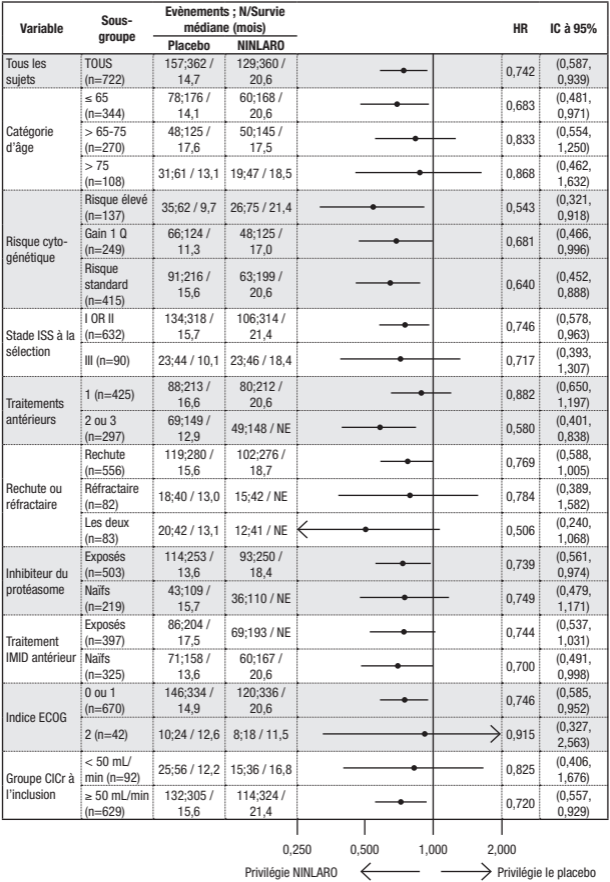
Figure 1 : Représentation de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans la population en intention de traiter



Une analyse intérimaire planifiée de la survie globale (SG) à un suivi médian de 23 mois a été réalisée avec 35 % du nombre de décès requis pour l’analyse finale de la SG dans la population ITT. Quarante-vingt-un décès ont été constatés dans le groupe de traitement par ixazomib et 90 dans le groupe de traitement par placebo. La survie globale médiane n’a été atteinte dans aucun groupe de traitement. Cette analyse a estimé la SSP médiane à 20 mois dans le groupe de traitement par ixazomib et 15,9 mois dans le groupe de traitement par placebo (HR = 0,82 [IC à 95 % (0,67-1,0)]) dans la population ITT. Une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo a été menée en Chine (n = 115) avec un plan expérimental et des critères d’éligibilité similaires. De nombreux patients inclus dans l’étude souffraient d’une maladie avancée (stade III selon Durie-Salmon ; 69 %) au moment du diagnostic initial, avaient pris au moins deux traitements antérieurs (60 %) et étaient réfractaires au thalidomide (63 %). Lors de l’analyse primaire (suivi médian de 8 mois et médiane de 6 cycles), la SSP médiane était de 6,7 mois dans le groupe traité par ixazomib contre 4 mois dans le

groupe traité par placebo (valeur de $p = 0,035$; $HR = 0,60$). Lors de la dernière analyse de la SG après un suivi médian de 19,8 mois, la SG était améliorée chez les patients traités par ixazomib, comparativement à ceux traités par placebo (valeur de $p = 0,0014$, $HR = 0,42$, IC à 95% : 0,242-0,726). Le myélome multiple étant une maladie hétérogène, le bénéfice peut varier en fonction des sous-groupes de l'étude de phase 3 (voir Figure 2).

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



Dans l'étude de phase 3 (C16010), 10 patients (5 dans chaque bras de traitement) présentaient une insuffisance rénale sévère à l'état basal. Parmi les 5 patients du bras ixazomib, un patient avait une réponse partielle confirmée et 3 une stabilisation de la maladie confirmée (mais 2 avaient une réponse partielle non confirmée et 1 une très bonne réponse partielle non confirmée). Parmi les 5 patients du bras placebo, 2 avaient une très bonne réponse partielle. La qualité de vie, évaluée à partir des scores (EORTC QLQ-C30 et MY-20) a été maintenue durant le traitement et s' st avérée similaire dans les deux groupes de traitement dans l'étude de phase 3 (C16010). **Population pédiatrique** L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ixazomib

dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique en présence d'un myélome multiple (Cf Posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique). **PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES**

Absorption Après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales d'ixazomib ont été atteintes environ une heure après la prise du traitement. La biodisponibilité orale absolue moyenne est de 58 %. L'ASC d'ixazomib augmente de manière proportionnelle à la dose pour une gamme posologique variant de 0,2 à 10,6 mg. L'administration du traitement avec un repas riche en matières grasses a entraîné une diminution de 28 % de l'ASC d'ixazomib comparativement à une administration après une nuit de jeûne (Cf Posologie et mode d'administration). **Distribution** L'ixazomib est lié à 99 % aux protéines plasmatiques et se diffuse dans les globules selon un ratio ASC sang-plasma égal à 10. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 543 l. **Biotransformation** Après administration orale d'une dose radiomarkée, 70 % de la substance totale liée au médicament ixazomib était présente dans le plasma. Le métabolisme par plusieurs enzymes CYP et protéines non-CYP devrait être le principal mécanisme de clairance d'ixazomib. À des concentrations d'ixazomib cliniquement significatives, des études *in vitro* menées avec des isoenzymes du cytochrome P450 humain exprimées par l'ADNc indiquent qu'aucune isoenzyme CYP spécifique ne contribue de manière prédominante au métabolisme d'ixazomib et que les protéines non CYP contribuent au métabolisme global. À des concentrations supérieures à celles observées cliniquement, l'ixazomib a été métabolisé par plusieurs isoformes CYP avec des contributions relatives estimées de 3A4 (42,3 %), 1A2 (26,1 %), 2B6 (16,0 %), 2C8 (6,0 %), 2D6 (4,8 %), 2C19 (4,8 %) et 2C9 (<1 %). **Élimination** L'ixazomib présente un profil d'élimination multi-exponentiel. D'après les résultats d'une analyse sur la population pharmacocinétique, la clairance systémique (CL) était d'environ 1,86 l/h avec une variabilité interindividuelle de 44 %. La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) d'ixazomib était de 9,5 jours. Une accumulation quasi double dans l'ASC a été observée le Jour 15 dans le cadre d'une prise hebdomadaire par voie orale. **Excrétion** Après administration d'une seule dose orale de ^{14}C -ixazomib à 5 patients atteints d'un cancer à un stade avancé, 62 % de la radioactivité administrée était excrétée dans l'urine et 22 % dans les selles. Moins de 3,5 % de la dose administrée récupérée dans l'urine étaient constitués de la forme inchangée d'ixazomib. **Populations particulières** Insuffisance hépatique D'après les résultats d'une analyse sur la population pharmacocinétique, les propriétés pharmacocinétiques d'ixazomib sont similaires chez les patients présentant une fonction hépatique normale et chez les patients en insuffisance hépatique légère (bilirubine totale \leq LSN et AST $>$ LSN ou bilirubine totale > 1 -1,5 x LSN et tout AST). Les propriétés pharmacocinétiques de l'ixazomib ont été caractérisées à une dose de 4 mg chez les patients présentant une fonction hépatique normale (N=12), à 2,3 mg chez les patients en insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale $> 1,5$ -3 x LSN, N=13) ou à 1,5 mg chez les patients en insuffisance hépatique grave (bilirubine totale > 3 x LSN, N=18). L'ASC normalisée en fonction de la dose et non liée était 27 % plus importante chez les patients en insuffisance hépatique modérée ou grave que chez les patients présentant une fonction hépatique normale (Cf Posologie et mode d'administration). Insuffisance rénale D'après les résultats d'une analyse sur la population pharmacocinétique, les propriétés pharmacocinétiques d'ixazomib sont similaires chez les patients présentant une fonction rénale normale et chez les patients en insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min). Les propriétés pharmacocinétiques d'ixazomib ont été caractérisées à une dose de 3 mg chez les patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥ 90 ml/min, N=18), une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min,

N=14) ou une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une dialyse (N=6). L'ASC non liée était 38 % plus importante chez les patients en insuffisance rénale grave ou en IRT nécessitant une dialyse que chez les patients présentant une fonction rénale normale. Les concentrations pré- et post-dialyse d'ixazomib mesurées durant la séance d'hémodialyse se sont avérées similaires, ce qui suggère qu'ixazomib n'est pas dialysable (Cf Posologie et mode d'administration). **Âge, sexe, race** Les résultats d'une analyse sur la population pharmacocinétique n'ont révélé aucun effet cliniquement significatif de l'âge (23-91 ans), du sexe, de la surface corporelle (1,2--2,7 m²) ou de la race sur la clairance d'ixazomib. L'ASC médiane était supérieure de 35 % chez les patients asiatiques. Cependant, un chevauchement des ASC d'ixazomib des patients blancs et asiatiques a été observé.

DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE

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

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

Toxicologie et/ou pharmacologie animale(s) Dans le cadre d'études de toxicité multi-cycles à doses répétées, menées chez le rat et le chien, les principaux organes cibles étaient le tractus gastro-intestinal, les tissus lymphoïdes et le système nerveux. Dans le cadre d'une étude d'une durée de 9 mois (10 cycles) menée chez le chien en administration orale du traitement selon un calendrier posologique imitant le régime clinique (cycle de 28 jours), les effets neuronaux microscopiques occasionnés se sont avérés généralement minimes et ont été observés uniquement à une dose de 0,2 mg/kg (4 mg/m²). La majorité des effets observés au niveau des organes cibles ont disparu partiellement ou totalement suite à l'arrêt du traitement, à l'exception des effets neuronaux observés dans le ganglion de la racine dorso-lombaire et la colonne dorsale. Une étude de distribution tissulaire menée chez le rat après administration orale a révélé que le cerveau et la moelle épinière présentaient les niveaux les plus faibles, ce qui suggère un passage à priori limité d'ixazomib à travers la barrière hémato-encéphalique. Cependant, la pertinence de ces résultats chez l'homme n'est pas connue. Les études de pharmacologies de sécurité non cliniques menées *in vitro* (sur les canaux hERG) et *in vivo* (sur des chiens télémétrés suite à une administration orale unique) n'ont révélé aucun effet d'ixazomib sur les fonctions cardiovasculaire ou respiratoire à une ASC supérieure à 8 fois la valeur clinique.

CONSERVATION 3 ans. 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.

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET DE MANIPULATION Ixazomib est cytotoxique. La gélule doit être retirée de son étui juste avant la prise du médicament. Les gélules ne doivent être ni ouvertes ni écrasées.

sées. Éviter tout contact direct avec le contenu des gélules. En cas de rupture d'une gélule, éviter le dégagement de poussières lors du nettoyage. En cas de contact, laver minutieusement au savon et à l'eau. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Takeda Pharma A/S Dybendal Alle 10 2630 Taastrup Danemark **REPRESENTANT LOCAL** Takeda France, 11-13 cours Valmy, Immeuble Pacific, 92800 PUTEAUX. Tél : 01 46 25 16 16. Information médicale et pharmacovigilance. Tél : 01 46 25 12 00. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** NINLARO 2,3 mg, gélule 34009 300 776 9 6 : Plaquette thermoformée (PVC-alu/alu) – boîte de 3 gélules – NINLARO 3 mg, gélule 34009 300 777 1 9 : Plaquette thermoformée (PVC-alu/alu) – boîte de 3 gélules – NINLARO 4 mg, gélule 34009 300 777 2 6 : Plaquette thermoformée (PVC-alu/alu) – boîte de 3 gélules. Prix public TTC : 4086,66 € **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Agrée collect. Remboursé Séc. Soc. 65%. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 12/12/2018

*Conformément à la réglementation applicable en matière de protection des données personnelles, nous vous invitons à retrouver sur notre site internet www.takeda.fr la **Déclaration générale de confidentialité à l'intention des professionnels de santé** détaillant les modalités de traitements de vos données à caractère personnel par Takeda. Vous détenez des droits relatifs à vos données personnelles : (i) le droit d'accès à vos données personnelles, de les rectifier et/ou de les supprimer; (ii) le droit d'exiger la limitation du traitement des données personnelles ou de s'opposer à leur traitement; et (iii) le droit à la portabilité des données. Vous avez également le droit de déposer une plainte relative au traitement de vos données personnelles auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Si vous souhaitez exercer l'un des droits susmentionnés et/ou demander des informations ou faire une réclamation relative aux pratiques de confidentialité de Takeda, veuillez contacter le Délégué à la Protection des Données de Takeda : dataprivacy@takeda.com ou Data Protection Officer, Legal Department, Takeda Pharmaceuticals International AG, Thurgauerstrasse 130, CH-8152 Glattpark-Opfikon (Zürich), Suisse.*

Retrouvez sur notre site www.takeda.fr notre engagement au respect des exigences de la Charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments ainsi que les règles de déontologie auxquelles sont astreints nos visiteurs médicaux. Vous pouvez faire part de votre appréciation sur la visite que vous avez reçue, notamment en termes de qualité scientifique, d'objectivité, de qualité des informations délivrées ainsi que du respect des règles déontologiques, auprès du Pharmacien Responsable de notre laboratoire ou en envoyant un e-mail à qualite@takeda.com.