

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

PrTeva-Lenalidomide

Capsules de lénalidomide

Capsules, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg et 25 mg de lénalidomide
(sous forme de chlorhydrate de lénalidomide monohydraté), destinées à la voie orale

Antinéoplasique
Immunomodulateur

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1K 2B9

Date d'autorisation initiale :
Le 13 septembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 236495

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

Sans objet

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration.....	8
4.5 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Cas particuliers	19
7.1.1 Grossesse	19
7.1.2 Allaitement.....	19
7.1.3 Enfants	19
7.1.4 Personnes âgées	19
8 EFFETS INDÉSIRABLES	20
8.1 Aperçu des effets indésirables	20
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	21
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques.....	31
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation du produit.....	33
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	34
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	34
9.3 Aperçu des interactions médicament-comportement.....	34
9.4 Interactions médicament-médicament.....	34
9.5 Interactions médicament-aliments	36
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales	36

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	36
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	36
10.1 Mode d'action	36
10.2 Pharmacodynamie.....	37
10.3 Pharmacocinétique	37
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	41
12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	41
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	42
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	42
14 ESSAIS CLINIQUES	43
14.1 Essais cliniques par indication	43
14.2 Résultats de l'étude.....	44
14.3 Études de biodisponibilité comparatives	56
15 MICROBIOLOGIE	58
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	58
17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	63
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS	64

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

- Teva-Lenalidomide (capsules de lénalidomide) en association avec la dexaméthasone, est indiqué pour le traitement des patients atteints de myélome multiple qui ne sont pas candidats à la greffe de cellules souches.

Restrictions quant à l'utilisation :

- Teva-Lenalidomide n'est ni indiqué ni recommandé pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) à l'extérieur des essais cliniques contrôlés (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Mortalité accrue chez les patients atteints de LLC).

Restrictions quant à la distribution :

Teva-Lenalidomide n'est offert que par l'entremise d'un programme de distribution contrôlée appelé Teva LenAid. En vertu de ce programme, seuls les prescripteurs et pharmaciens inscrits au programme peuvent prescrire et servir le produit. De plus, Teva-Lenalidomide ne peut être servi qu'aux patients inscrits qui répondent à tous les critères d'admissibilité au programme Teva LenAid. Veuillez appeler le 1-800-268-4127, poste 3 ou ouvrir une session au www.tevacanada.com.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas approuvé d'indication pour les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : La lénalidomide a été utilisée dans le cadre d'études cliniques chez des sujets dont l'âge pouvait atteindre 95 ans. La majorité des sujets avaient ≥ 65 ans. On n'a observé aucun effet lié à l'âge sur l'efficacité clinique lors des études cliniques de phase III. On a noté quelques différences sur le plan de l'innocuité clinique entre les sujets âgés et jeunes (*voir 7.1.4 Personnes âgées*).

Étant donné que les patients âgés sont davantage susceptibles de présenter un ralentissement de la fonction rénale et que l'élimination de la lénalidomide est rénale, il est recommandé d'ajuster la dose de départ selon le degré d'insuffisance rénale et de surveiller la fonction rénale tout au long du traitement (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Personnes âgées et *4.1 Considérations posologiques*).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Teva-Lenalidomide est contre-indiqué chez les patients qui sont hypersensibles à ce produit, à la thalidomide, à la pomalidomide, ou à tout ingrédient de la préparation ou toute composante de son contenant. Pour une liste complète, voir *6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT*.
- Teva-Lenalidomide est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les femmes qui risquent de le devenir (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). La lénalidomide est structurellement apparentée à la thalidomide, un agent avéré tératogène chez l'être humain, qui cause des anomalies génétiques graves et potentiellement fatales. La lénalidomide a provoqué chez le singe des malformations

semblables à celles qui ont été décrites avec la thalidomide. Si la lénalidomide est prise durant la grossesse, elle peut causer des anomalies graves chez le fœtus, voire sa mort (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Les femmes en âge de procréer peuvent être traitées au moyen de Teva-Lenalidomide à la condition qu'elles utilisent un mode de contraception adéquat pour prévenir toute exposition du fœtus au médicament, en appliquant simultanément deux méthodes contraceptives efficaces. Le choix des deux méthodes contraceptives efficaces à utiliser simultanément se fera après discussion sur le rapport risques:avantages entre la patiente et un médecin qualifié qui connaît bien la contraception (*voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES*).

- Femmes qui allaitent.
- Patients de sexe masculin qui sont incapables de suivre ou de respecter les mesures contraceptives requises (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Patients de sexe masculin).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Teva-Lenalidomide doit être administré sous la supervision d'un médecin qualifié, qui connaît bien l'utilisation des agents antinéoplasiques.

- Risque d'anomalies congénitales, de mortinatalité et d'avortement spontané chez l'être humain (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Femmes en âge de procréer et Patients de sexe masculin).
- Neutropénie et thrombocytopénie (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, **Fonction hématologique**; **8 EFFETS INDÉSIRABLES** et **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).
- Thromboembolie veineuse et artérielle : Risque accru de thrombose veineuse profonde (TVP), d'embolie pulmonaire (EP), d'infarctus (IM) et d'accident vasculaire cérébral (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Thromboembolie veineuse et artérielle). Une thromboprophylaxie est recommandée.
- Hépatotoxicité, y compris des cas fatals (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Fonction hépatique).
- Anaphylaxie (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Système immunitaire).

Teva-Lenalidomide n'est accessible qu'en vertu d'un programme de distribution contrôlée appelé Teva LenAid.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Modification de la dose de départ recommandée en présence d'insuffisance rénale :

Étant donné que la lénalidomide est principalement excrétée sous forme inchangée par le rein, une modification de la dose de départ est recommandée chez les insuffisants rénaux pour maintenir un taux

efficace et sécuritaire de Teva-Lenalidomide. Aucune modification de la dose n'est nécessaire en présence d'une Cl_{cr} ≥ 60 mL/min. Une modification de la dose de départ de Teva-Lenalidomide est à envisager chez ceux dont la clairance de la créatinine est < 60 mL/min.

Les doses initiales de départ recommandées de Teva-Lenalidomide chez les patients atteints de MM sont les suivantes tout en maintenant un cycle de traitement de 21 jours sur 28 :

Fonction rénale (Cl _{cr})	Dose pour le myélome multiple
Légère Insuffisance rénale (90 > Cl _{cr} ≥ 60 mL/min)	25 mg (dose normale) Toutes les 4 heures
Insuffisance rénale modérée (30 ≤ Cl _{cr} < 60 mL/min)	10 mg ^a Toutes les 24 heures
Maladie rénale terminale (Cl _{cr} < 30 mL/min, ne nécessitant pas de dialyse)	15 mg Toutes les 48 heures
Maladie rénale terminale (Cl _{cr} < 30 mL/min, nécessitant une dialyse)	5 mg Une fois par jour. Les jours de dialyse, la dose doit être administrée après la dialyse

a) La dose peut être augmentée à 15 mg toutes les 24 heures après deux cycles si le patient ne répond pas au traitement et qu'il tolère le médicament.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour les enfants (*voir 1 INDICATIONS*).

Dose de départ recommandée

La dose de départ de Teva-Lenalidomide recommandée pour les patients atteints de myélome multiple est de 25 mg/jour, sous la forme d'une seule capsule de 25 mg des jours 1 à 21 de cycles de 28 jours répétés en association avec la dexaméthasone.

Pour le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez des non-candidats à la greffe (MMND NCG), la dose recommandée de dexaméthasone est de 40 mg par voie orale une fois par semaine (chez les patients > 75 ans, la dose de dexaméthasone devrait être réduite à 20 mg une fois par semaine) aux jours 1, 8, 15 et 22 de cycles répétés de 28 jours.

Pour les patients atteints de myélome multiple ayant déjà été traités, consulter la section Essais Cliniques pour la posologie spécifique de la dexaméthasone. Il faut porter attention à la dose de dexaméthasone utilisée en association avec Teva-Lenalidomide chez les patients ayant déjà été traités pour le myélome multiple (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Généralités). Dans un essai clinique de phase III chez des patients ayant un MM nouvellement diagnostiqué, y compris des patients candidats et non candidats à la greffe (les cas nouvellement diagnostiqués candidats à la greffe constituent une indication non autorisée), les patients assignés aléatoirement au groupe sous lénalidomide /dexaméthasone à la dose standard ont reçu de la lénalidomide à raison de 25 mg/jour, des jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours, plus dexaméthasone à 40 mg/jour, des jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 de chaque cycle de 28 jours pendant les quatre premiers cycles de traitement, puis à 40 mg/jour par voie orale aux jours 1 à 4, tous les 28 jours. Les patients assignés aléatoirement au groupe sous lénalidomide /dexaméthasone à faible dose ont reçu de la lénalidomide à raison de 25 mg/jour, des jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours plus dexaméthasone à 40 mg/jour une fois par semaine, aux jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours.

La posologie de Teva-Lenalidomide en association avec la dexaméthasone est maintenue ou est modifiée selon les résultats cliniques et les résultats des épreuves de laboratoire jusqu'à progression de la maladie ou

intolérance.

Les patients traités pour un myélome multiple doivent subir leurs formules sanguines complètes tous les 7 jours (chaque semaine) pendant les deux premiers cycles (8 semaines), aux jours 1 et 15 du cycle 3 et tous les 28 jours (toutes les 4 semaines) par la suite. Chez certains patients, il faut suspendre et/ou réduire la dose.

Après l'instauration du traitement par Teva-Lenalidomide, les modifications suivantes des doses de Teva-Lenalidomide doivent se fonder sur la tolérance de chaque patient au traitement, comme on le décrit ci-dessous.

Ajustement posologique recommandé

Les directives pour les ajustements posologiques résumées ci-dessous sont recommandées pour la prise en charge de la neutropénie ou de la thrombocytopénie ou d'une autre toxicité de grade 3 ou 4 jugées en lien avec la lénalidomide.

Numération plaquettaire

Thrombocytopénie

Myélome multiple nouvellement diagnostiqué	
<i>Lorsque les plaquettes</i>	<i>Modification recommandée</i>
Diminuent à < 25 000/mcL	Interrompre le traitement par Teva-Lenalidomide, vérifier la FSC chaque semaine
Reviennent à ≥ 50 000/mcL	Reprendre Teva-Lenalidomide à 5 mg de moins que la dose précédente. Si la dernière dose était de 5 mg, reprendre Teva-Lenalidomide à 2,5 mg. Ne pas administrer moins de 2,5 mg par jour.
Myélome multiple ayant déjà été traité	
<i>Lorsque les plaquettes</i>	<i>Modification recommandée</i>
Diminuent à < 30 000/mcL	Interrompre le traitement par Teva-Lenalidomide, vérifier la FSC chaque semaine
Reviennent à ≥ 30 000/mcL	Reprendre Teva-Lenalidomide à 15 mg par jour (si la dose de départ était de 25 mg par jour), ou à 5 mg de moins que la dose de départ ajustée.
À chaque baisse subséquente < 30 000/mcL	Interrompre le traitement par Teva-Lenalidomide
Reviennent à ≥ 30 000/mcL	Reprendre Teva-Lenalidomide à 5 mg de moins que la dose précédente. Ne pas administrer moins de 5 mg par jour

Numération des neutrophiles (NAN)

Neutropénie

Myélome multiple nouvellement diagnostiqué	
<i>Lorsque la NAN</i>	<i>Modification recommandée</i>
Diminue à < 500/mcL ou neutropénie fébrile (NAN < 1000/mcL et fièvre ≥ 8,5 °C)	Interrompre le traitement par Teva-Lenalidomide, ajouter du G-CSF, vérifier la FSC chaque semaine

Revient à ≥ 1000 /mcl et la neutropénie est la seule toxicité	Reprendre Teva-Lenalidomide à la dose de départ
Revient à ≥ 1000 /mcl et présence d'autres toxicité	Reprendre Teva-Lenalidomide à 5 mg de moins que la dose précédente. Si la dernière dose était de 5 mg, reprendre Teva-Lenalidomide à 2,5 mg. Ne pas administrer moins de 2,5 mg par jour.
Pour chaque baisse subséquente < 500 /mcl ou neutropénie fébrile (NAN < 1000 /mcl et fièvre $\geq 38,5$ °C)	Interrompre le traitement par Teva-Lenalidomide
Revient à ≥ 1000 /mcl	Reprendre Teva-Lenalidomide à 5 mg de moins que la dose précédente. Si la dernière dose était de 5 mg, reprendre Teva-Lenalidomide à 2,5 mg. Ne pas administrer moins de 2,5 mg par jour.
Myélome multiple ayant déjà été traité	
Lorsque la NAN	Modification recommandée
Diminue à < 1000 /mcl	Interrompre le traitement par Teva-Lenalidomide, ajouter du G-CSF, vérifier la FSC chaque semaine
Revient à ≥ 1000 /mcl et la neutropénie est la seule toxicité	Reprendre Teva-Lenalidomide à 25 mg par jour (ou à la dose de départ ajustée)
Revient à ≥ 1000 /mcl et présence d'autres toxicités	Reprendre Teva-Lenalidomide à 15 mg (si la dose de départ était de 25 mg par jour), ou à 5 mg de moins que la dose de départ ajustée
Pour chaque baisse subséquente < 1000 /mcl	Interrompre le traitement par Teva-Lenalidomide
Revient à ≥ 1000 /mcl	Reprendre Teva-Lenalidomide à 5 mg de moins que la dose précédente. Ne pas administrer moins de 5 mg par jour

NAN = numération absolue des neutrophiles; FSC = formule sanguine complète; G-CSF = facteur stimulant les colonies de granulocytes

Autres toxicités de grade 3 ou 4

Dans le cas des autres toxicités de grade 3 ou 4 considérées liées à la lénalidomide, on doit suspendre le traitement et lorsque la toxicité a diminué jusqu'à un grade ≤ 2 , reprendre le traitement à une dose moindre.

Il faut envisager la suspension ou l'arrêt de la lénalidomide en présence d'érythème cutané de grade 2 ou 3. Teva-Lenalidomide doit être cessé en présence d'œdème de Quincke, d'érythème cutané de grade 4, d'érythème exfoliatif ou bulleux, ou si on soupçonne un syndrome de Stevens-Johnson, un syndrome de Lyell ou un syndrome DRESS, et il ne doit pas être repris après un arrêt pour de telles réactions ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Système immunitaire).

4.4 Administration

Les capsules Teva-Lenalidomide doivent être prises par voie orale environ à la même heure chaque jour. Les capsules ne doivent être ni brisées, ni mâchées, ni ouvertes ou exagérément manipulées. Les capsules doivent être avalées entières, préférablement avec de l'eau, avec ou sans aliments.

4.5 Dose oubliée

Si moins de 12 heures se sont écoulées depuis la dose oubliée, le patient peut prendre la dose. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis la dose oubliée à l'heure prévue, le patient ne doit pas prendre la dose, mais

plutôt prendre la suivante à l'heure prévue le lendemain. Les patients ne doivent pas prendre deux doses à la fois.

5 SURDOSAGE

On dispose d'informations limitées sur un surdosage de lénalidomide. Aucun cas de surdosage n'a été signalé durant les études cliniques. La dose simple la plus forte de lénalidomide qui a été administrée à des volontaires humains en bonne santé est de 400 mg et la dose multiple la plus élevée est de 200 mg/jour, administrée à raison de 100 mg, deux fois par jour pendant six jours. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu contre le surdosage de lénalidomide et le traitement doit être adapté aux symptômes. En cas de surdosage, il faut surveiller étroitement le patient et vérifier fréquemment ses signes vitaux et ses numérations sanguines au cours des 2 semaines suivantes. Il faut administrer les soins de soutien appropriés.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneurs/composition	Ingrédients non médicinaux	Format
Orale	Capsules de 2,5 mg de lénalidomide Corps blanc avec coiffe verte	AD&C bleu n° 2, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gélatine, oxyde de fer jaune, silice colloïdale anhydre, talc	Plaquettes alvéolées de 21 capsules
Orale	Capsules de 5 mg de lénalidomide Corps blanc avec coiffe blanche	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gélatine, silice colloïdale anhydre, talc	Plaquettes alvéolées de 28 capsules
Orale	Capsules de 10 mg de lénalidomide Corps ivoire avec coiffe verte	AD&C bleu n° 2, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gélatine, oxyde de fer jaune, silice colloïdale anhydre, talc	Plaquettes alvéolées de 28 capsules
Orale	Capsules de 15 mg de lénalidomide Corps blanc avec coiffe	AD&C bleu n° 2, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique,	Plaquettes alvéolées de 21 capsules

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneurs/composition	Ingrédients non médicinaux	Format
	bleue	dioxyde de titane, gélatine, silice colloïdale anhydre, talc	
Orale	Capsules de 20 mg de lénalidomide Corps bleu avec coiffe verte	AD&C bleu n° 2, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gélatine, oxyde de fer jaune, silice colloïdale anhydre, talc	Plaquettes alvéolées de 21 capsules
Orale	Capsules de 25 mg de lénalidomide Corps blanc avec coiffe blanche	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gélatine, silice colloïdale anhydre, talc	Plaquettes alvéolées de 21 capsules

* Inscription à l'encre noire

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Il faut informer les patients qu'ils doivent s'abstenir de donner du sang pendant qu'ils prennent Teva-Lenalidomide et pendant 4 semaines après l'arrêt de Teva-Lenalidomide. Si une femme enceinte reçoit du sang donné par un patient sous lénalidomide, son bébé pourrait être exposé à la lénalidomide et naître avec des anomalies congénitales.

Dans le traitement du myélome multiple qui a déjà été traité, on portera attention à la dose de dexaméthasone utilisée en association avec Teva-Lenalidomide ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), Dose recommandée et ajustement posologique, Myélome multiple). Ceci se fonde sur les données d'innocuité tirées d'une étude de phase III menée auprès de 445 patients porteurs d'un diagnostic récent de myélome multiple y compris des patients candidats et non candidats à la greffe (les cas nouvellement diagnostiqués candidats à la greffe constituent une indication non autorisée). Après un suivi médian de 72,3 semaines, une mortalité accrue a été observée dans le groupe sous lénalidomide/dexaméthasone à dose standard, de l'ordre de 19,3 % (43/223), comparativement au groupe sous lénalidomide/dexaméthasone à faible dose, avec 6,8 % (15/220). Compte tenu que la population des sujets de l'étude incluait des patients candidats à la greffe, ce qui diffère de l'indication autorisée, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Mortalité accrue chez les patients atteints de LLC (indication non approuvée)

Dans un essai clinique prospectif randomisé (1:1) sur le traitement de première intention des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, le traitement par lénalidomide en monothérapie a augmenté le risque de décès comparativement au chlorambucil en monothérapie. La lénalidomide n'est ni indiquée ni recommandée dans la LLC à l'extérieur des essais cliniques contrôlés.

Cancérogénèse et mutagenèse

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée. La lénalidomide n'a donné lieu à aucune mutation lors du test d'Ames, de tests d'aberrations chromosomiques sur des lymphocytes du sang périphérique humain mis en culture ou de tests de mutation du locus de la thymidine kinase (tk) des cellules du lymphome de souris L5178Y. La lénalidomide n'a pas stimulé la transformation morphologique lors du test de transformation des cellules embryonnaires de hamsters syriens ni induit de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques de la moelle osseuse de rats mâles (*voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE*).

Seconds cancers primitifs

Une augmentation des seconds cancers primitifs (SCP) a été observée lors d'études cliniques chez des patients qui avaient déjà été traités pour leur myélome et qui recevaient de la lénalidomide/dexaméthasone (3,98 par 100 années-patients), comparativement aux témoins (1,38 par 100 années-patients). Parmi les SCP non invasifs, on a noté des carcinomes basocellulaires et spinocellulaires. La plupart des SCP invasifs ont été des tumeurs solides.

Lors d'essais cliniques sur le myélome multiple récemment diagnostiqué, on a observé une augmentation des seconds cancers primitifs invasifs (hématologiques principalement et tumeurs solides) chez les patients traités par la lénalidomide.

Lors des essais cliniques sur les patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non candidats à une greffe de cellules souches, on a observé une augmentation selon un facteur de 4,4 du taux de fréquence de SCP hématologiques (LMA, SMD) chez les sujets traités par la lénalidomide en association avec melphalan et prednisone (1,57 par 100 années-personnes) comparativement au melphalan en association avec la prednisone (0,36 par 100 années-personnes). Chez les patients traités par la lénalidomide en association avec la dexaméthasone, le taux de fréquence des SCP hématologiques (0,14 par 100 années-personnes) n'a pas augmenté comparativement à la thalidomide en association avec le melphalan et la prednisone (0,91 par 100 années-personnes).

Lors des essais cliniques sur des patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué admissibles à une greffe de cellules souches, on a observé une augmentation du taux de fréquence de SCP hématologiques chez les sujets traités par la lénalidomide plutôt que par placebo immédiatement après le melphalan à dose élevée et l'autogreffe de cellules souches (AGCS) (1,27 à 1,56 contre 0,46 à 0,53 par 100 années-personnes, respectivement). Les cas de lymphomes B (y compris le lymphome de Hodgkin) observés lors des essais cliniques affectaient des patients ayant reçu la lénalidomide dans un contexte post-AGCS.

Le risque de survenue d'un SCP doit être pris en considération avant d'instaurer un traitement par Teva-Lenalidomide. Les médecins doivent évaluer soigneusement leurs patients avant et durant le traitement au moyen des méthodes standard de dépistage du cancer pour détecter les seconds cancers primitifs et instaurer le traitement qui s'impose.

Appareil cardiovasculaire

Lors des deux études cliniques de phase III sur le myélome multiple ayant déjà été traité, l'utilisation de la lénalidomide a été associée à un risque accru de troubles cardiaques. La fréquence des troubles cardiaques liés au traitement a été de 18 % et de 11 % dans les groupes sous lénalidomide/dexaméthasone et placebo/dexaméthasone, respectivement. Les taux d'événements cardiaques de grade 3 ou 4 (9,1 % p/r à 4,6 %) et d'événements cardiaques graves (7,6 % p/r à 3,4 %) ont été plus élevés dans le groupe sous

lénalidomide/dexaméthasone que dans le groupe témoin. Le traitement par la lénalidomide/dexaméthasone a donné lieu à une augmentation du triple de la fréquence des réactions indésirables graves de fibrillation auriculaire comparativement au traitement par placebo/dexaméthasone.

Dans l'étude de phase III sur le myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez des non-candidats à la greffe (MMND NCG), la fréquence des troubles cardiaques liés au traitement a été de 29,1 %, 19,6 % et 23,8 % dans les groupes sous lénalidomide/dexaméthasone à faible dose administré jusqu'à progression (Rd), Rd pendant 18 cycles (Rd18) et melphalan/prednisone/thalidomide (MPT), respectivement. Les taux d'événements cardiaques de grade 3 ou 4 ont été de 11,8 %, 7,2 % et 8,5 % et les taux d'événements cardiaques graves, de 13,2 %, 9,4 % et 8,1 % dans les groupes sous the Rd, Rd18 et MPT, respectivement (*voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques*).

Il faut surveiller étroitement les patients présentant des facteurs de risque à l'égard de la fibrillation auriculaire (p. ex. sujets souffrant déjà de maladie cardiaque, d'anomalies électrolytiques, d'hypertension et d'infections).

Thromboembolie veineuse et artérielle

Lorsqu'ils sont administrés concomitamment, la lénalidomide et la dexaméthasone sont associés à un risque accru de thromboembolie veineuse (principalement de thrombose veineuse profonde [TVP] et d'embolie pulmonaire [EP]) et de thromboembolie artérielle (principalement, infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux) chez les patients atteints de MM. Dans les études sur le myélome multiple ayant déjà été traité, qui utilisaient diverses thromboprophylaxies, le nombre de patients ayant manifesté une TVP grave a été plus élevé dans le groupe sous lénalidomide/dexaméthasone (7,1 %; 25/353) que dans le groupe sous placebo/dexaméthasone (3,1 %; 11/350). Dans l'étude sur le MMND NCG dont presque tous les patients étaient sous thromboprophylaxie, le taux de TVP graves a été de 3,6 %, 20 % et 1,5 % dans les groupes Rd, Rd18 et MPT, respectivement. Le taux d'EP graves a été similaire entre les groupes Rd, Rd18 et MPT (3,8 %, 2,8 % et 3,7 %, respectivement (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*)).

Un infarctus du myocarde a été signalé chez des patients traités par la lénalidomide, surtout chez ceux qui arboraient des facteurs de risque connus et au cours des six premiers mois d'utilisation. Par conséquent, les patients qui présentent des facteurs de risque connus doivent être étroitement surveillés et il faut appliquer des mesures pour atténuer ces facteurs de risque (p. ex. tabagisme, hypertension et hyperlipidémie).

L'administration concomitante d'agents érythropoïétiques ou des antécédents de TVP peuvent exacerber le risque d'événements thrombotiques. C'est pourquoi il faut utiliser avec prudence les agents érythropoïétiques ou autres agents susceptibles d'accroître le risque de thrombose, comme l'hormonothérapie substitutive et les contraceptifs hormonaux chez les patients qui reçoivent Teva-Lenalidomide en association avec la dexaméthasone. On conseille aux patients et aux médecins de rester à l'affût de tout signe et symptôme de thromboembolie. Conformément aux principes de bonne pratique clinique, les médecins décideront à quel moment il convient de cesser le traitement par agent érythropoïétique ou autre agent susceptible d'exacerber le risque de thrombose. Il faut aviser les patients de consulter un médecin s'ils manifestent les symptômes suivants : essoufflement soudain, douleur thoracique, enflure au bras ou à la jambe. On recommande le recours à la thromboprophylaxie, comme l'aspirine à faible dose, les héparines de bas poids moléculaire ou la warfarine, surtout chez les patients présentant d'autres facteurs de risque thrombotiques. La décision d'adopter des mesures thromboprophylactiques sera prise après une évaluation soigneuse des facteurs de risque sous-jacents de chaque patient.

Systeme endocrinien et métabolisme

Troubles de la thyroïde

Des cas d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie ont été rapportés chez des patients traités par lénalidomide. On recommande un contrôle optimal des comorbidités susceptibles d'affecter la fonction thyroïdienne avant de commencer le traitement par Teva-Lenalidomide. On recommande aussi une vérification de la fonction thyroïdienne au départ et régulièrement par la suite ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire et 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Fonction hématologique

La lénalidomide est associé à une neutropénie et à une thrombocytopénie significatives.

Il faut aviser les patients de signaler sans délai les épisodes fébriles puisqu'une réduction de dose pourrait être nécessaire. Dans les cas de thrombocytopénie, les patients et les médecins doivent rester à l'affût de tout signe ou symptôme de saignement, tels que pétéchies et épistaxis.

Dans les études sur des patients atteints de myélome multiple ayant déjà été traités, les toxicités hématologiques de grade 3 et 4, y compris la neutropénie (35,4 %) et la thrombocytopénie (13,0 %) ont été plus fréquentes chez les sujets traités par la lénalidomide et dexaméthasone en association que chez les sujets traités par la dexaméthasone seule. Dans l'étude MMND NCG, la neutropénie de grade 3 ou 4 a été signalée chez 27,8 %, 26,5 % et 44,9 % et la thrombocytopénie de grade 3 ou 4 a été signalée chez 8,3 %, 8,0 % et 11,1 % dans les groupes Rd, Rd18 et MPT, respectivement ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

La formule sanguine complète devrait être vérifiée au départ, tous les 7 jours (chaque semaine) pendant les deux premiers cycles (8 semaines), aux jours 1 et 15 du cycle 3 et tous les 28 jours (toutes les 4 semaines) par la suite ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

L'insuffisance hépatique, dont des cas fatals, a été observée chez des patients traités par la lénalidomide en association avec la dexaméthasone : des cas d'insuffisance hépatique aiguë, d'hépatite toxique, d'hépatite cytolitique, d'hépatite cholestatique et d'hépatite mixte cytolitique/cholestatique ont été signalés ([voir 8.5 Effets signalés après la commercialisation du produit](#)). Le mécanisme à l'origine de l'hépatotoxicité grave induite par le médicament est inconnu. La maladie hépatique virale, l'augmentation des taux d'enzymes hépatiques au départ et la prise concomitante de médicaments pourraient être des facteurs de risque. Surveiller les enzymes hépatiques périodiquement. Il faut cesser l'emploi de Teva-Lenalidomide lorsque les enzymes hépatiques augmentent. Après un retour aux valeurs de départ, on peut envisager une reprise du traitement à une dose moindre.

Système immunitaire

L'œdème de Quincke, l'anaphylaxie et des réactions dermatologiques graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell, ont été signalés en de rares occasions et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (ou DRESS pour *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) a été rapporté très rarement après la mise en marché. Le syndrome DRESS peut se manifester par une réaction cutanée (comme un érythème ou une dermatite exfoliative), de l'éosinophilie, de la fièvre et/ou une lymphadénopathie avec des complications systémiques, telles que l'hépatite, la néphrite, la pneumonite, la myocardite et/ou la péricardite. Ce type de complications peut être fatal. Il faut envisager la suspension ou l'arrêt de Teva-Lenalidomide en présence d'érythème cutané de grade 2 ou 3. Teva-Lenalidomide doit être cessé en présence d'œdème de Quincke, d'anaphylaxie, d'érythème cutané de grade 4, d'érythème exfoliatif ou bulleux, ou si on soupçonne un SSJ, un syndrome de Lyell ou un syndrome DRESS, et il ne doit pas être repris après un arrêt

pour de telles réactions. Les patients qui ont des antécédents d'érythème cutané grave associés au traitement par thalidomide ne devraient pas recevoir de lénalidomide ([voir 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique et 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Réaction du greffon contre l'hôte

La réaction du greffon contre l'hôte (RGH) et d'autres réactions liées à un dérèglement immunitaire peuvent être une complication fréquente de la greffe de cellules souches (GCS) hématopoïétiques et ont été signalées chez des patients traités par lénalidomide qui avaient subi une greffe. **Certains des cas de RGH aiguë ont été fatals**, particulièrement lors de greffes de cellules souches allogéniques (GCS allogénique). La fréquence de la RGH semble plus fréquente et grave quand la lénalidomide est administrée peu de temps (p. ex. dans les six mois) qui suivent la GCS allogénique. La lénalidomide n'est pas indiquée en traitement d'entretien après la GCS.

Rejet de transplantation d'organe solide

Des cas de rejet de transplantation d'organe solide (TOS) ont été signalés lors de l'utilisation de la lénalidomide après sa mise en marché et certains de ces cas ont été fatals. La réaction peut être aiguë dans sa manifestation, apparaissant en un à trois cycles de traitement par la lénalidomide. Dans les cas signalés, les facteurs contribuant potentiellement au rejet de la TOS incluent une maladie sous-jacente (p. ex. amyloïdose), des infections concomitantes et l'interruption récente du traitement immunosuppresseur ou une réduction récente de la posologie du traitement immunosuppresseur. La fréquence du rejet de TOS ne peut être estimée avec précision puisque les données d'innocuité après la mise en marché sont limitées et que les patients ayant eu une TOS ont généralement été exclus des essais cliniques sur la lénalidomide menés par Celgene. Avant d'instaurer Teva-Lenalidomide chez des patients ayant des antécédents de TOS, il faut évaluer les bienfaits du traitement par Teva-Lenalidomide au regard du risque de rejet possible de la TOS. Il faut surveiller étroitement les patients pour détecter des signes cliniques et de laboratoire d'un rejet de la TOS, et interrompre le traitement par Teva-Lenalidomide dans l'éventualité d'un rejet de la TOS ([voir 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale (SLT) ont été observés chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), de myélome multiple (MM) et de lymphome non hodgkinien (indication non autorisée) traités par la lénalidomide.

Des cas de SLT, y compris des cas fatals, ont été signalés. Les patients exposés à un risque de SLT sont ceux qui présentent un lourd fardeau tumoral avant le traitement. La prudence est de rigueur lorsqu'on amorce le traitement par Teva-Lenalidomide chez de tels patients. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, particulièrement durant le premier cycle ou lors d'augmentation de la dose, et des précautions appropriées doivent être prises.

Teva-Lenalidomide n'est ni indiqué ni recommandé dans la LLC à l'extérieur des essais cliniques contrôlés.

Réaction de poussée tumorale

Une réaction de poussée tumorale est survenue durant l'utilisation expérimentale de lénalidomide pour la LLC et le lymphome à cellules du manteau (LCM) (indication non autorisée) et se caractérise par des ganglions lymphatiques enflés et sensibles, une fièvre de bas bruit, la douleur et l'érythème. Des cas de réaction de poussée tumorale, y compris des cas fatals, ont été signalés. Les patients qui présentent un risque de

réaction de poussée tumorale sont ceux dont le fardeau tumoral est élevé avant le traitement. La prudence est de rigueur lorsqu'on amorce le traitement par Teva-Lenalidomide chez de tels patients. La réaction de poussée tumorale peut ressembler à une progression de la maladie chez les patients atteints de LCM. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance et d'une évaluation afin de déceler une réaction de poussée tumorale, particulièrement durant le premier cycle ou lors d'augmentation de la dose, et des précautions appropriées doivent être prises.

Teva-Lenalidomide n'est ni indiqué ni recommandé dans la LLC à l'extérieur des essais cliniques contrôlés.

Réactivation virale

Des cas de réactivation virale ont été signalés chez des patients traités par lénalidomide, y compris des cas graves de réactivation du virus du zona ou de l'hépatite B (VHB).

Certains cas de réactivation virale ont été fatals.

Certains cas de réactivation du virus du zona ont donné lieu à un zona disséminé, à une méningite zostérienne ou à un zona ophtalmique nécessitant une suspension temporaire ou un arrêt définitif du traitement par lénalidomide et un traitement antiviral adéquat.

La réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) a été signalée très rarement chez des patients traités par la lénalidomide qui étaient déjà porteurs du VHB. Certains de ces cas ont progressé vers une insuffisance hépatique aiguë et ont entraîné l'arrêt définitif de la lénalidomide ou ont été fatals.

La prudence s'impose quand Teva-Lenalidomide est utilisé chez des patients déjà porteurs du VHB. Chez ces patients, il faut surveiller étroitement l'apparition de signes et symptômes d'hépatite B active tout au long du traitement ([voir 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), y compris des cas fatals, ont été signalés relativement à l'association de lénalidomide et de traitements immunosuppresseurs, notamment par la dexaméthasone. Les médecins doivent considérer la LEMP pour le diagnostic différentiel de patients chez qui des signes ou des symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux sont apparus ou se sont aggravés. L'utilisation des mesures diagnostiques appropriées pour la LEMP est recommandée. Si l'on soupçonne une LEMP, on doit suspendre l'administration de la lénalidomide jusqu'à ce que tout soupçon de LEMP ait été écarté. En cas de LEMP confirmée, le traitement par la lénalidomide doit être interrompu de façon permanente.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Au départ, puis tout au long du traitement par Teva-Lenalidomide, il faut vérifier la formule sanguine complète, y compris la numération leucocytaire et différentielle, l'hémoglobine, les plaquettes, la biochimie sanguine, y compris SGOT/AST, SGPT/ALT, la bilirubine directe, la créatinine et la clairance de la créatinine (Cl_{cr}). Des cas d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie ont été signalés avec la lénalidomide. On recommande d'obtenir une maîtrise optimale de la fonction thyroïdienne avant le début du traitement et de la vérifier au départ et régulièrement par la suite.

Les ÉCG à 12 dérivations étaient obligatoires lors des études pivots. Il faut soumettre les patients dont la fréquence cardiaque est irrégulière au moment du suivi à un autre ÉCG et déceler des signes possibles de fibrillation auriculaire. En présence de fibrillation auriculaire, il faut traiter selon les pratiques médicales

actuelles pour prévenir des conséquences potentiellement graves.

Le risque de survenue d'un SCP doit être pris en considération avant d'instaurer un traitement par Teva-Lenalidomide. Les médecins doivent évaluer soigneusement leurs patients avant et durant le traitement au moyen des méthodes de dépistage du cancer standard pour détecter les seconds cancers primitifs et instaurer le traitement qui s'impose.

Chez les patients atteints d'un myélome multiple, il faut surveiller la formule sanguine complète avec différentielle, la numération plaquettaire, l'hémoglobine et l'hématocrite tous les 7 jours (chaque semaine) pendant les 2 premiers cycles (8 semaines), aux jours 1 et 15 du cycle 3 et ensuite tous les 28 jours (toutes les 4 semaines) du traitement par Teva-Lenalidomide ou lorsque jugé nécessaire en cas de cytopénies.

Il faut surveiller étroitement la fonction cardiaque et rénale des patients gériatriques.

Fonction rénale

La lénalidomide est principalement excrétée sous forme inchangée par le rein. Il est recommandé de débiter avec une dose de départ plus faible chez les patients atteints d'insuffisance rénale, afin de maintenir un taux de lénalidomide efficace et sécuritaire. Selon une étude pharmacocinétique, chez des sujets atteints d'une insuffisance rénale attribuable à une maladie non néoplasique, une modification de la dose de départ de Teva-Lenalidomide est à envisager chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave et chez les patients sous dialyse (patients dont la clairance de la créatinine est < 60 mL/min) ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et Insuffisance rénale](#)). Aucune expérience n'a été menée dans des essais de phase III sur l'insuffisance rénale terminale ($Cl_{Cr} < 30$ mL/min, nécessitant la dialyse).

Les patients atteints de myélome multiple, dont la maladie progresse et/ou qui sont âgés, sont plus susceptibles de présenter une fonction rénale réduite. Le risque de troubles rénaux graves et d'insuffisance rénale pourrait être plus important chez les patients qui ont une fonction rénale altérée. On recommande une surveillance périodique de la fonction rénale et des ajustements de dose selon le stade de l'insuffisance rénale.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Fertilité

Femmes en âge de procréer

Toutes les femmes qui ont leurs règles sont fertiles et donc, en âge de procréer, à moins qu'elles soient rendues aménorrhéiques par des traitements antérieurs et/ou qui sont périménopausées ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7.1.1 Grossesse](#)).

Chez les femmes en âge de procréer, Teva-Lenalidomide est contre-indiqué à moins que TOUTES les conditions suivantes ne soient réunies :

- ✓ La patiente est capable de comprendre et de respecter à la lettre les instructions. (Dans certains cas, il faudra recourir à un aidant apte pour veiller au respect des consignes du programme Teva LenAid).
- ✓ La patiente peut et veut s'engager à utiliser simultanément les **deux** méthodes contraceptives efficaces obligatoires ou s'engager à s'abstenir de contact hétérosexuel.

- ✓ La patiente consulte un professionnel de la santé qui connaît bien la contraception pour discuter des **deux** meilleures méthodes contraceptives les plus efficaces à utiliser simultanément.
- ✓ La patiente comprend les risques cumulatifs de thrombose veineuse profonde, y compris notamment, Teva-Lenalidomide, dexaméthasone, cancer et contraception hormonale.
- ✓ La patiente connaît le risque d'échec possible de la contraception.
- ✓ La patiente peut et veut se soumettre aux tests de grossesse obligatoires décrits plus loin. Cela comprend deux tests de grossesse négatifs avant la première remise du médicament et d'autres tests de grossesse pendant toute la durée du traitement.
- ✓ La patiente est informée de la nécessité potentielle d'une contraception d'urgence.
- ✓ La patiente est informée du risque de tératogénicité en cas de grossesse.
- ✓ La patiente connaît et comprend la nécessité de consulter immédiatement son médecin s'il y a un risque de grossesse.
- ✓ La patiente reconnaît l'importance de se conformer à toutes les conditions d'utilisation.

Méthodes contraceptives :

- Toutes les femmes en âge de procréer (y compris celles qui normalement n'utilisent pas de contraception parce qu'elles ont des antécédents d'infertilité ou qu'elles sont aménorrhéiques) doivent utiliser simultanément les deux méthodes de contraception efficaces :
 - pendant au moins 4 semaines avant le début du traitement par Teva-Lenalidomide;
 - durant les interruptions de traitement;
 - durant le traitement par Teva-Lenalidomide;
 - et pendant au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement par Teva-Lenalidomide.
- La patiente qui choisit de s'abstenir de tout contact hétérosexuel comme mesure contraceptive doit s'engager à utiliser simultanément deux méthodes de contraception si l'abstinence est levée.
- L'utilisation de contraceptifs hormonaux est associée à un risque accru de troubles thromboemboliques. Les contraceptifs hormonaux ne sont pas recommandés ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).
- Toute méthode contraceptive peut échouer. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent donc impérativement utiliser simultanément deux méthodes contraceptives efficaces.
- En cas de grossesse durant le traitement, le médicament doit être immédiatement cessé. Dans ces conditions, la patiente doit être adressée à un obstétricien-gynécologue qui connaît bien les problèmes de toxicité reproductive pour une évaluation et un counseling plus approfondis.
- Toute exposition embryofœtale possible à Teva-Lenalidomide doit être signalée immédiatement par téléphone à Teva Canada Limitée au 1-800-268-4127, poste 3 ou par courriel à druginfo@tevacanada.com.
- Les patientes qui ont déjà subi une hystérectomie ou une ovariectomie bilatérale sont exemptées de la contraception durant le traitement par Teva-Lenalidomide.

Tests de grossesse :

- Les patientes fertiles ne doivent pas recevoir Teva-Lenalidomide tant que toute grossesse n'a pas été exclue. Elles doivent avoir des résultats négatifs à deux tests de grossesse avant d'amorcer un traitement par Teva-Lenalidomide et aux tests subséquents tout au long du traitement.
- Le premier test de grossesse doit être effectué de sept à 14 jours avant le début du traitement.
- Le deuxième test de grossesse doit être effectué 24 heures avant de servir le médicament et de débiter le traitement.
- Un test de grossesse doit être effectué toutes les semaines durant le premier mois de traitement, puis une fois par mois durant le traitement (ou toutes les 2 semaines si les menstruations sont irrégulières) et 4 semaines après l'arrêt du traitement.
- Il s'agit de tests de grossesse sanguins qui doivent être effectués par un laboratoire autorisé. Les dates et les résultats des tests de grossesse doivent être consignés au dossier.
- Les tests de grossesse doivent avoir une sensibilité à détecter une concentration d'hCG sérique d'au moins 25 mUI/mL.
- Un test de grossesse et une consultation en obstétrique-gynécologie s'imposent si une patiente n'a pas ses règles ou si elle manifeste des saignements menstruels anormaux.

Patients de sexe masculin

La lénalidomide est présente dans le sperme des patients de sexe masculin qui prennent de la lénalidomide (voir [Distribution](#)). Il y a un risque potentiel d'anomalies congénitales, de mortinatalité et d'avortement spontané si un fœtus est exposé à la lénalidomide présente dans le sperme des patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes en âge de procréer](#) :). Par conséquent, les hommes qui prennent Teva-Lenalidomide doivent toujours utiliser un condom pendant tout rapport sexuel avec une femme en âge de procréer, même s'ils ont subi avec succès une vasectomie. L'homme doit utiliser le condom :

- pendant qu'il prend Teva-Lenalidomide;
- pendant toute interruption du traitement, et;
- pendant au moins 4 semaines après l'arrêt de Teva-Lenalidomide.

Les patients ne doivent pas faire de dons de sperme pendant qu'ils prennent Teva-Lenalidomide et pendant au moins 4 semaines après l'arrêt de Teva-Lenalidomide.

Les patients de sexe masculin doivent informer leurs partenaires sexuelles en âge de procréer de ce qui suit :

- Le patient prend Teva-Lenalidomide.
- Il y a un risque d'anomalies congénitales, de mortinatalité et d'avortement spontané si un fœtus est exposé au sperme du patient.
- Le port du condom est obligatoire lors de tout rapport sexuel.

En cas de grossesse chez la partenaire d'un patient de sexe masculin qui reçoit de la lénalidomide, il est recommandé d'adresser la partenaire à un médecin qui est spécialiste ou qui connaît bien la tératologie, pour évaluation et conseils.

- **Risque tératogène**

La lénalidomide est un analogue de la thalidomide, un agent avéré tératogène chez l'être humain, qui cause des anomalies congénitales graves et à potentiel fatal. Une étude sur le développement embryofœtal chez des primates (non humains) indique que la lénalidomide a entraîné des malformations chez les rejetons de guenons à qui le médicament a été administré pendant la gestation, semblables aux anomalies congénitales observées chez l'être humain après une exposition à la thalidomide durant la grossesse. L'effet tératogène de la lénalidomide chez l'être humain ne peut être écarté. La lénalidomide peut causer du tort au bébé à naître lorsqu'elle est administrée à une femme enceinte.

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

- Teva-Lenalidomide est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui peuvent le devenir.
- Teva-Lenalidomide est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas simultanément les deux méthodes contraceptives efficaces obligatoires ou qui ne s'abstiennent pas de tout contact hétérosexuel.
- En cas de grossesse durant le traitement, le médicament doit être immédiatement cessé. Dans ces conditions, la patiente doit être adressée à un obstétricien-gynécologue qui connaît bien les problèmes de toxicité reproductive pour une évaluation et un counseling plus approfondis.
- Toute exposition embryofœtale possible à Teva-Lenalidomide doit être signalée immédiatement par téléphone à Teva Canada Limitée au 1-800-268-4127, poste 3 ou par courriel à druginfo@tevacanada.com.

7.1.2 Allaitement

Teva-Lenalidomide ne doit pas être utilisé durant l'allaitement. (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'innocuité de Teva-Lenalidomide durant l'allaitement n'a pas été établie.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas approuvé d'indication pour les enfants. Chez **TOUTES** les femmes en âge de procréer sexuellement actives, l'utilisation simultanée de deux méthodes contraceptives efficaces est obligatoire.

7.1.4 Personnes âgées

Les patients âgés étant davantage susceptibles de présenter un ralentissement de la fonction rénale, le risque de réactions indésirables à Teva-Lenalidomide peut donc être plus marqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Selon le stade de l'insuffisance rénale, il est recommandé de débiter avec une dose de départ moins élevée de Teva-Lenalidomide (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4.1 Considérations posologiques](#)).

Chez les patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué non candidats à la greffe, la dose de dexaméthasone concomitante devrait être réduite de moitié pour les sujets > 75 ans (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Dans l'essai clinique sur des patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué non-candidats à la greffe, la lénalidomide en association avec la dexaméthasone a été utilisée chez des patients âgés de jusqu'à 91 ans. Le pourcentage de patients ≥ 65 ans était similaire entre les groupes traités (94 % - 95 %), tout comme

le pourcentage de patients de plus de 75 ans (34 % - 36 %). Dans l'ensemble, pour tous les groupes traités, la fréquence de la plupart des catégories d'EI (p. ex. tous les EI, EI de grade 3 ou 4, EI graves) a été plus élevée chez les patients plus âgés (> 75 ans) que chez les patients plus jeunes (≤ 75 ans). Les EILT de grade 3 ou 4 appartenant à la catégorie Troubles généraux et au point d'administration (CSO) ont été signalés plus fréquemment (avec une différence d'au moins 5 %) chez les patients plus âgés que chez les patients plus jeunes dans tous les groupes traités. Les EITL de grade 3 ou 4 des catégories Infections et infestations, troubles cardiaques (y compris insuffisance cardiaque et insuffisance cardiaque congestive), troubles des tissus cutanés et sous-cutanés et troubles rénaux et urinaires (y compris insuffisance rénale) (CSO) ont aussi été signalés légèrement mais constamment plus fréquemment (différence < 5 %), chez les patients plus âgés que chez les patients plus jeunes dans tous les groupes traités.

Lors des essais cliniques sur le myélome multiple préalablement traité, la lénalidomide en association avec la dexaméthasone a été utilisée chez des patients dont l'âge pouvait atteindre 86 ans. Dans le groupe sous lénalidomide/dexaméthasone (n = 353), les patients > 65 ans étaient plus susceptibles que les patients ≤ 65 ans de manifester des événements indésirables graves de troubles cardiaques (15,8 % vs 4,3 %), y compris la fibrillation auriculaire (6,8 % p/r à 1,9 %), de même que de la diarrhée (4,1 % p/r à 2,4 %), de la fatigue (9,6 % p/r à 4,3 %), l'embolie pulmonaire (6,2 % p/r à 2,4 %) et la syncope (3,4 % p/r à 2,4 %).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Étude ouverte randomisée de phase III sur le myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez les non-candidats à la greffe

On a analysé les données provenant de 1613 patients d'une étude ouverte, randomisée de phase III, qui ont reçu au moins une dose de lénalidomide avec dexaméthasone à faible dose (Rd) administré pendant des périodes de deux durées différentes (c.-à-d., jusqu'à progression de la maladie [groupe Rd; N = 532] ou pendant un maximum de 18 cycles de 28 jours [groupe Rd18; N = 540]), ou qui ont reçu un schéma de melphalan, prednisone et thalidomide (groupe MPT; N = 541) pendant un maximum de 12 cycles de 42 jours (72 semaines). La durée médiane du traitement a différé entre les groupes traités et cela doit entrer en ligne de compte lorsque l'on compare la fréquence des réactions indésirables entre les groupes traités. La durée médiane du traitement a été de 80,2 semaines (éventail 0,7-246,7) dans le groupe Rd, de 72 semaines (éventail 0,9- 102,6) dans le groupe Rd18 et de 67,1 semaines (éventail 0,1-110) dans le groupe MPT.

Les effets indésirables les plus souvent signalés ont été comparables dans les groupes Rd et Rd18 et ont inclus : diarrhée, anémie, constipation, œdème périphérique, neutropénie, fatigue, dorsalgie, nausées, asthénie et insomnie. Les événements de grade 3 ou 4 les plus souvent signalés ont inclus : neutropénie, anémie, thrombocytopenie, pneumonie, asthénie, fatigue, dorsalgie, hypokaliémie, érythème, cataracte, lymphopénie, dyspnée, TVP et hyperglycémie.

Dans l'ensemble, les infections ont été plus fréquemment signalées dans le groupe Rd (74,8 %) comparativement au groupe MPT (56,4 %). Les infections de grade 3 ou 4 et les infections graves respectivement, ont été plus fréquemment signalées dans le groupe Rd (28,9 %, 30,6 %) que dans le groupe MPT (17,2 %, 16,5 %).

Études de phase III randomisées, à double insu, avec témoins sous placebo chez des patients atteints de myélome multiple ayant déjà été traité

Selon les données regroupées de deux études, tous les sujets ont présenté au moins une réaction indésirable lorsqu'ils prenaient lénalidomide/dexaméthasone en association. Une proportion plus grande de patients du groupe sous lénalidomide/dexaméthasone que du groupe sous placebo/dexaméthasone ont présenté des réactions indésirables de grade 3 ou 4 (83,3 % p/r à 69,7 %) et graves (57,2 % p/r à 46,6 %). Un plus grand nombre de patients sous lénalidomide/dexaméthasone avaient manifesté une réaction indésirable justifiant une réduction de dose ou la suspension du médicament (76,5 % p/r à 57,7 %) ou l'arrêt du médicament (24,9 % p/r à 18,0 %). Les fréquences d'événements cardiaques graves ou de TVP ont été de 7,6 % et de 7,1 % dans le groupe sous lénalidomide/dexaméthasone, contre 3,4 % et 3,1 % dans le groupe sous placebo/dexaméthasone, respectivement ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Les troubles cardiaques liés au traitement, quels qu'ils soient, ont été signalés plus souvent chez les sujets traités par la lénalidomide/dexaméthasone (18,1 %; 64/353) que chez les sujets sous placebo/dexaméthasone (11,1 %, 39/350). En tout, 33 événements cardiaques graves ont été signalés chez 27 sujets du groupe sous lénalidomide/dexaméthasone, par rapport à 15 événements chez 12 sujets sous placebo/dexaméthasone. Les troubles cardiaques graves ont été notamment la fibrillation auriculaire (12 p/r à 2 sujets), l'insuffisance cardiaque congestive (5 p/r à 0 sujets), l'infarctus aigu du myocarde (3 p/r à 0 sujets), la coronaropathie (3 p/r à 0 sujets), le flutter auriculaire (2 p/r à 0 sujets), le spasme coronarien (1 p/r à 0 sujets), le syndrome coronarien aigu (1 p/r à 0 sujets) et l'œdème pulmonaire SAI (1 p/r à 4 sujets). Dans les cas d'événements graves de fibrillation auriculaire, la densité de la fréquence ajustée selon l'exposition était trois fois plus élevée dans le groupe sous lénalidomide/dexaméthasone que dans le groupe sous placebo/dexaméthasone (0,033 p/r à 0,010 événement par personne par année). Si on détecte la présence de fibrillation auriculaire, il faut traiter le patient conformément aux normes thérapeutiques actuelles afin de prévenir des conséquences potentiellement graves.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

Étude ouverte randomisée de phase III sur le myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez les non-candidats à la greffe

Dans le groupe Rd, les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une interruption de la dose de lénalidomide ont été : neutropénie (21,8 %), pneumonie (7,5 %) et érythème (6,6 %); dans l'ensemble, l'intervalle médian avant la première interruption de la dose de lénalidomide a été de 7 semaines. Les événements indésirables les plus fréquents ayant entraîné une réduction de la dose de lénalidomide dans le groupe Rd ont été : neutropénie (7,5 %), érythème (4,5 %), fatigue (3,6 %) et diarrhée (3,2 %); dans l'ensemble, l'intervalle médian avant la première réduction de la dose de lénalidomide a été de 16 semaines. Dans le groupe Rd, les réactions indésirables les plus fréquentes ayant entraîné un arrêt de la lénalidomide ont été les infections (3,4 %).

Le myélome multiple a été la plus fréquente cause de décès dans les trois groupes traités durant l'étude (phases de traitement actif et de suivi). Pour les groupes sous lénalidomide, durant la phase de traitement actif, la plus fréquente cause de décès a été les infections (3,8 %, 2,0 % et 1,8 % dans les groupes Rd, Rd18 et MPT respectivement), suivie des troubles cardiaques (1,9 %, 1,7 % et 0,7 % dans les groupes Rd, Rd18 et MPT respectivement).

Dans les groupes Rd et Rd18, la fréquence d'apparition des réactions indésirables a été généralement plus élevée au cours des six premiers mois de traitement, puis la fréquence a diminué avec le temps ou est demeurée stable tout au long du traitement, sauf en ce qui concerne les cataractes. La fréquence des cataractes a augmenté avec le temps, soit 0,7 % durant les six premiers mois et jusqu'à 9,6 % à la fin de la deuxième année de traitement par Rd.

En ce qui concerne l'âge, la fréquence de la plupart des catégories d'EI (c.-à-d. tous les EI, EI de grade 3 ou 4, EI graves) a été plus élevée chez les patients plus âgés (> 75 ans) que chez les plus jeunes (≤ 75 ans) (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées*).

Les effets indésirables liés au traitement observés chez les patients ayant reçu Rd et Rd18 sont énumérés au Tableau 1 et classés par système et organe pour tous les effets indésirables ≥ 5 % et /ou de grade 3 ou 4 ≥ 1 %.

Tableau 1 : Sommaire des effets indésirables signalés chez ≥ 5 % et effets indésirables de grade 3 ou 4 chez ≥ 1 % des patients des groupes Rd et Rd18 dans l'étude sur le myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez des non-candidats à la greffe

Classe de système d'organe / Termes préférés ^a	Rd (n = 532)		Rd18 (n = 540)		MPT (n = 541)	
	Tous grades ^b n (%)	Grade ^b 3-4 n (%)	Tous grades ^b n (%)	Grade ^b 3-4 n (%)	Tous grades ^b n (%)	Grade ^b 3-4 n (%)
Troubles généraux et au point d'administration	437 (82,1)	132 (24,8)	430 (79,6)	126 (23,3)	422 (78,0)	106 (19,6)
Œdème périphérique	211 (39,7)	18 (3,4)	169 (31,3)	10 (1,9)	215 (39,7)	16 (3,0)
Fatigue	173 (32,5)	39 (7,3)	177 (32,8)	46 (8,5)	154 (28,5)	31 (5,7)
Asthénie	150 (28,2)	41 (7,7)	123 (22,8)	33 (6,1)	124 (22,9)	32 (5,9)
Pyrexie	114 (21,4)	13 (2,4)	102 (18,9)	7 (1,3)	76 (14,0)	7 (1,3)
Œdème	38 (7,1)	5 (0,9)	28 (5,2)	0 (0,0)	32 (5,9)	4 (0,7)
Douleur thoracique non cardiaque	29 (5,5)	2 (0,4)	31 (5,7)	4 (0,7)	18 (3,3)	1 (0,2)
Détérioration de l'état physique général	23 (4,3)	16 (3,0)	24 (4,4)	16 (3,0)	16 (3,0)	12 (2,2)
Troubles gastro-intestinaux	434 (81,6)	75 (14,1)	411 (76,1)	58 (10,7)	412 (76,2)	67 (12,4)
Diarrhée	242 (45,5)	21 (3,9)	208 (38,5)	18 (3,3)	89 (16,5)	8 (1,5)
Constipation	229 (43,0)	12 (2,3)	212 (39,3)	10 (1,9)	285 (52,7)	29 (5,4)
Nausées	152 (28,6)	5 (0,9)	128 (23,7)	4 (0,7)	165 (30,5)	13 (2,4)
Vomissements	93 (17,5)	4 (0,8)	68 (12,6)	2 (0,4)	109 (20,1)	10 (1,8)
Douleur abdominale	69 (13,0)	7 (1,3)	41 (7,6)	6 (1,1)	30 (5,5)	3 (0,6)
Dyspepsie	57 (10,7)	2 (0,4)	28 (5,2)	1 (0,2)	36 (6,7)	0 (0,0)
Douleur abdominale haute	45 (8,5)	0 (0,0)	37 (6,9)	2 (0,4)	29 (5,4)	0 (0,0)
Sécheresse de la bouche	37 (7,0)	0 (0,0)	38 (7,0)	0 (0,0)	62 (11,5)	1 (0,2)

Classe de système d'organe / Termes préférés ^a	Rd (n = 532)		Rd18 (n = 540)		MPT (n = 541)	
	Tous grades ^b n (%)	Grade ^b 3-4 n (%)	Tous grades ^b n (%)	Grade ^b 3-4 n (%)	Tous grades ^b n (%)	Grade ^b 3-4 n (%)
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	408 (76,7)	102 (19,2)	367 (68,0)	91 (16,9)	311 (57,5)	77 (14,2)
Dorsalgie	170 (32,0)	37 (7,0)	145 (26,9)	34 (6,3)	116 (21,4)	28 (5,2)
Spasmes musculaires	109 (20,5)	3 (0,6)	102 (18,9)	3 (0,6)	61 (11,3)	4 (0,7)
Arthralgie	101 (19,0)	9 (1,7)	71 (13,1)	8 (1,5)	66 (12,2)	8 (1,5)
Douleur osseuse	87 (16,4)	16 (3,0)	77 (14,3)	15 (2,8)	62 (11,5)	14 (2,6)
Douleur aux membres	79 (14,8)	8 (1,5)	66 (12,2)	8 (1,5)	61 (11,3)	7 (1,3)
Douleur musculo-squelettique	67 (12,6)	2 (0,4)	59 (10,9)	5 (0,9)	36 (6,7)	2 (0,4)
Douleur musculo-squelettique thoracique	60 (11,3)	6 (1,1)	51 (9,4)	5 (0,9)	39 (7,2)	3 (0,6)
Faiblesse musculaire	43 (8,1)	5 (0,9)	35 (6,5)	8 (1,5)	29 (5,4)	5 (0,9)
Douleur au cou	40 (7,5)	3 (0,6)	19 (3,5)	1 (0,2)	10 (1,8)	1 (0,2)
Myalgie	27 (5,1)	1 (0,2)	19 (3,5)	1 (0,2)	17 (3,1)	0 (0,0)
Infections et infestations	398 (74,8)	154 (28,9)	377 (69,8)	118 (21,9)	305 (56,4)	93 (17,2)
Bronchite	90 (16,9)	9 (1,7)	59 (10,9)	6 (1,1)	43 (7,9)	3 (0,6)
Nasopharyngite	80 (15,0)	0 (0,0)	54 (10,0)	0 (0,0)	33 (6,1)	0 (0,0)
Infection urinaire	76 (14,3)	8 (1,5)	63 (11,7)	8 (1,5)	41 (7,6)	3 (0,6)
Infection des voies respiratoires hautes	69 (13,0)	3 (0,6)	53 (9,8)	8 (1,5)	31 (5,7)	3 (0,6)
Pneumonie	66 (12,4)	43 (8,1)	68 (12,6)	45 (8,3)	40 (7,4)	31 (5,7)
Infection respiratoire	35 (6,6)	7 (1,3)	25 (4,6)	4 (0,7)	21 (3,9)	1 (0,2)
Grippe	33 (6,2)	5 (0,9)	23 (4,3)	4 (0,7)	15 (2,8)	0 (0,0)
Gastro-entérite	32 (6,0)	0 (0,0)	17 (3,1)	1 (0,2)	13 (2,4)	2 (0,4)
Infection des voies respiratoires basses	29 (5,5)	10 (1,9)	14 (2,6)	3 (0,6)	16 (3,0)	3 (0,6)
Rhinite	29 (5,5)	0 (0,0)	24 (4,4)	0 (0,0)	14 (2,6)	0 (0,0)
Cellulite	22 (4,1)	8 (1,5)	16 (3,0)	3 (0,6)	6 (1,1)	2 (0,4)
Septicémie	17 (3,2)	14 (2,6)	10 (1,9)	8 (1,5)	9 (1,7)	7 (1,3)
Troubles du système nerveux	371 (69,7)	85 (16,0)	333 (61,7)	58 (10,7)	429 (79,3)	164 (30,3)
Neuropathie sensorielle périphérique	109 (20,5)	6 (1,1)	92 (17,0)	2 (0,4)	191 (35,3)	51 (9,4)
Paresthésie	85 (16,0)	0 (0,0)	74 (13,7)	0 (0,0)	103 (19,0)	14 (2,6)
Étourdissements	84 (15,8)	4 (0,8)	70 (13,0)	4 (0,7)	114 (21,1)	16 (3,0)
Céphalées	75 (14,1)	3 (0,6)	52 (9,6)	2 (0,4)	56 (10,4)	5 (0,9)
Tremblements	75 (14,1)	5 (0,9)	73 (13,5)	4 (0,7)	100 (18,5)	9 (1,7)
Hypoesthésie	44 (8,3)	0 (0,0)	24 (4,4)	3 (0,6)	41 (7,6)	4 (0,7)
Dysgueusie	39 (7,3)	1 (0,2)	45 (8,3)	0 (0,0)	22 (4,1)	1 (0,2)
Neuropathie	34 (6,4)	12 (2,3)	22 (4,1)	5 (0,9)	62 (11,5)	21 (3,9)

Classe de système d'organe / Termes préférés ^a	Rd (n = 532)		Rd18 (n = 540)		MPT (n = 541)	
	Tous grades ^b n (%)	Grade ^b 3-4 n (%)	Tous grades ^b n (%)	Grade ^b 3-4 n (%)	Tous grades ^b n (%)	Grade ^b 3-4 n (%)
périphérique						
Somnolence	31 (5,8)	4 (0,8)	21 (3,9)	1 (0,2)	51 (9,4)	7 (1,3)
Neuropathie périphérique motrice	25 (4,7)	7 (1,3)	15 (2,8)	5 (0,9)	27 (5,0)	9 (1,7)
Syncope	22 (4,1)	10 (1,9)	17 (3,1)	8 (1,5)	27 (5,0)	21 (3,9)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	346 (65,0)	224 (42,1)	325 (60,2)	214 (39,6)	423 (78,2)	315 (58,2)
Anémie	233 (43,8)	97 (18,2)	193 (35,7)	85 (15,7)	229 (42,3)	102 (18,9)
Neutropénie	186 (35,0)	148 (27,8)	178 (33,0)	143 (26,5)	328 (60,6)	243 (44,9)
Thrombocytopénie	104 (19,5)	44 (8,3)	100 (18,5)	43 (8,0)	135 (25,0)	60 (11,1)
Leucopénie	63 (11,8)	24 (4,5)	60 (11,1)	30 (5,6)	94 (17,4)	53 (9,8)
Lymphopénie	59 (11,1)	30 (5,6)	43 (8,0)	18 (3,3)	71 (13,1)	37 (6,8)
Neutropénie fébrile	7 (1,3)	6 (1,1)	17 (3,1)	16 (3,0)	15 (2,8)	14 (2,6)
Pancytopénie	5 (0,9)	1 (0,2)	6 (1,1)	3 (0,6)	7 (1,3)	5 (0,9)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	306 (57,5)	87 (16,4)	259 (48)	53 (9,8)	246 (45,5)	54 (10,0)
Tous	121 (22,7)	4 (0,8)	94 (17,4)	1 (0,2)	68 (12,6)	3 (0,6)
Dyspnée	117 (22,0)	30 (5,6)	89 (16,5)	22 (4,1)	113 (20,9)	18 (3,3)
Toux productive	33 (6,2)	2 (0,4)	24 (4,4)	0 (0,0)	16 (3,0)	0 (0,0)
Épistaxis	32 (6,0)	2 (0,4)	31 (5,7)	2 (0,4)	17 (3,1)	0 (0,0)
Dysphonie	30 (5,6)	0 (0,0)	22 (4,1)	0 (0,0)	9 (1,7)	0 (0,0)
Douleur oropharyngée	30 (5,6)	0 (0,0)	22 (4,1)	0 (0,0)	14 (2,6)	0 (0,0)
Dyspnée à l'effort	27 (5,1)	6 (1,1)	29 (5,4)	2 (0,4)	23 (4,3)	0 (0,0)
Embolie pulmonaire	21 (3,9)	20 (3,8)	18 (3,3)	16 (3,0)	23 (4,3)	20 (3,7)
Œdème pulmonaire	15 (2,8)	8 (1,5)	4 (0,7)	0 (0,0)	6 (1,1)	4 (0,7)
Maladie pulmonaire obstructive chronique	11 (2,1)	11 (2,1)	8 (1,5)	4 (0,7)	3 (0,6)	2 (0,4)
Insuffisance respiratoire	9 (1,7)	8 (1,5)	7 (1,3)	4 (0,7)	5 (0,9)	3 (0,6)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	298 (56,0)	120 (22,6)	274 (50,7)	87 (16,1)	192 (35,5)	62 (11,5)
Baisse de l'appétit	123 (23,1)	14 (2,6)	115 (21,3)	7 (1,3)	72 (13,3)	5 (0,9)
Hypokaliémie	91 (17,1)	35 (6,6)	62 (11,5)	20 (3,7)	38 (7,0)	11 (2,0)
Hyperglycémie	62 (11,7)	28 (5,3)	52 (9,6)	23 (4,3)	19 (3,5)	9 (1,7)
Hypocalcémie	57 (10,7)	23 (4,3)	56 (10,4)	19 (3,5)	31 (5,7)	8 (1,5)
Déshydratation	25 (4,7)	8 (1,5)	29 (5,4)	13 (2,4)	17 (3,1)	9 (1,7)
Goutte	18 (3,4)	8 (1,5)	13 (2,4)	0 (0,0)	9 (1,7)	0 (0,0)
Diabète sucré	15 (2,8)	8 (1,5)	8 (1,5)	4 (0,7)	4 (0,7)	2 (0,4)
Hypophosphatémie	15 (2,8)	7 (1,3)	10 (1,9)	3 (0,6)	1 (0,2)	1 (0,2)
Hyponatrémie	13 (2,4)	7 (1,3)	15 (2,8)	13 (2,4)	11 (2,0)	6 (1,1)
Troubles de la peau	285 (53,6)	52 (9,8)	276 (51,1)	47 (8,7)	217 (40,1)	38 (7,0)

Classe de système d'organe / Termes préférés ^a	Rd (n = 532)		Rd18 (n = 540)		MPT (n = 541)	
	Tous grades ^b n (%)	Grade ^b 3-4 n (%)	Tous grades ^b n (%)	Grade ^b 3-4 n (%)	Tous grades ^b n (%)	Grade ^b 3-4 n (%)
et des tissus sous-cutanés						
Éruption cutanée	114 (21,4)	33 (6,2)	131 (24,3)	28 (5,2)	93 (17,2)	28 (5,2)
Prurit	47 (8,8)	2 (0,4)	49 (9,1)	2 (0,4)	24 (4,4)	2 (0,4)
Érythème	33 (6,2)	0 (0,0)	27 (5,0)	0 (0,0)	18 (3,3)	0 (0,0)
Sécheresse de la peau	30 (5,6)	1 (0,2)	30 (5,6)	0 (0,0)	36 (6,7)	0 (0,0)
Troubles psychiatriques	255 (47,9)	37 (7,0)	234 (43,3)	34 (6,3)	167 (30,9)	14 (2,6)
Insomnie	147 (27,6)	4 (0,8)	127 (23,5)	6 (1,1)	53 (9,8)	0 (0,0)
Dépression	58 (10,9)	10 (1,9)	46 (8,5)	4 (0,7)	30 (5,5)	1 (0,2)
Anxiété	41 (7,7)	2 (0,4)	36 (6,7)	2 (0,4)	41 (7,6)	2 (0,4)
État confusionnel	38 (7,1)	14 (2,6)	29 (5,4)	11 (2,0)	25 (4,6)	4 (0,7)
Troubles vasculaires	189 (35,5)	58 (10,9)	148 (27,4)	35 (6,5)	138 (25,5)	35 (6,5)
Thrombose veineuse profonde	54 (10,2)	29 (5,5)	36 (6,7)	20 (3,7)	20 (3,7)	14 (2,6)
Hypotension	51 (9,6)	11 (2,1)	35 (6,5)	8 (1,5)	36 (6,7)	6 (1,1)
Hypertension	37 (7,0)	7 (1,3)	27 (5,0)	2 (0,4)	36 (6,7)	6 (1,1)
Blessures, empoisonnement et complications des interventions	180 (33,8)	43 (8,1)	127 (23,5)	29 (5,4)	126 (23,3)	30 (5,5)
Chute	43 (8,1)	5 (0,9)	25 (4,6)	6 (1,1)	25 (4,6)	6 (1,1)
Contusion	33 (6,2)	1 (0,2)	24 (4,4)	1 (0,2)	15 (2,8)	0 (0,0)
Fractures par tassement vertébral	19 (3,6)	8 (1,5)	10 (1,9)	1 (0,2)	15 (2,8)	6 (1,1)
Troubles oculaires	171 (32,1)	45 (8,5)	126 (23,3)	22 (4,1)	86 (15,9)	7 (1,3)
Cataracte	73 (13,7)	31 (5,8)	31 (5,7)	14 (2,6)	5 (0,9)	3 (0,6)
Vision trouble	29 (5,5)	1 (0,2)	20 (3,7)	2 (0,4)	24 (4,4)	2 (0,4)
Cataracte sous-capsulaire	11 (2,1)	7 (1,3)	2 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Résultats d'analyses	169 (31,8)	47 (8,8)	173 (32,0)	36 (6,7)	141 (26,1)	30 (5,5)
Perte de poids	72 (13,5)	11 (2,1)	78 (14,4)	4 (0,7)	48 (8,9)	4 (0,7)
Augmentation de la créatinine sanguine	35 (6,6)	8 (1,5)	25 (4,6)	5 (0,9)	24 (4,4)	6 (1,1)
Troubles cardiaques	155 (29,1)	63 (11,8)	106 (19,6)	39 (7,2)	129 (23,8)	46 (8,5)
Fibrillation auriculaire	37 (7,0)	13 (2,4)	25 (4,6)	9 (1,7)	25 (4,6)	6 (1,1)
Insuffisance cardiaque	17 (3,2)	10 (1,9)	16 (3,0)	8 (1,5)	14 (2,6)	9 (1,7)
Insuffisance cardiaque congestive	14 (2,6)	8 (1,5)	7 (1,3)	6 (1,1)	9 (1,7)	6 (1,1)
Infarctus aigu du myocarde	6 (1,1)	6 (1,1)	1 (0,2)	1 (0,2)	4 (0,7)	4 (0,7)
Troubles rénaux et urinaires	145 (27,3)	46 (8,6)	108 (20,0)	39 (7,2)	88 (16,3)	39 (7,2)
Insuffisance rénale	28 (5,3)	12 (2,3)	33 (6,1)	18 (3,3)	22 (4,1)	16 (3,0)
Insuffisance rénale aiguë	23 (4,3)	18 (3,4)	22 (4,1)	16 (3,0)	15 (2,8)	13 (2,4)
Atteinte rénale	15 (2,8)	6 (1,1)	6 (1,1)	0 (0,0)	7 (1,3)	2 (0,4)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	58 (10,9)	3 (0,6)	45 (8,3)	2 (0,4)	77 (14,2)	4 (0,7)
Vertiges	27 (5,1)	2 (0,4)	20 (3,7)	1 (0,2)	35 (6,5)	1 (0,2)
Néoplasie bénigne,	54 (10,2)	26 (4,9)	42 (7,8)	26 (4,8)	22 (4,1)	9 (1,7)

Classe de système d'organe / Termes préférés ^a	Rd (n = 532)		Rd18 (n = 540)		MPT (n = 541)	
	Tous grades ^b n (%)	Grade ^b 3-4 n (%)	Tous grades ^b n (%)	Grade ^b 3-4 n (%)	Tous grades ^b n (%)	Grade ^b 3-4 n (%)
maligne et non spécifiée (y compris kystes et polypes)						
Érythème	33 (6,2)	0 (0,0)	27 (5,0)	0 (0,0)	18 (3,3)	0 (0,0)
Sécheresse de la peau	30 (5,6)	1 (0,2)	30 (5,6)	0 (0,0)	36 (6,7)	0 (0,0)
Troubles psychiatriques	255 (47,9)	37 (7,0)	234 (43,3)	34 (6,3)	167 (30,9)	14 (2,6)
Insomnie	147 (27,6)	4 (0,8)	127 (23,5)	6 (1,1)	53 (9,8)	0 (0,0)
Dépression	58 (10,9)	10 (1,9)	46 (8,5)	4 (0,7)	30 (5,5)	1 (0,2)
Anxiété	41 (7,7)	2 (0,4)	36 (6,7)	2 (0,4)	41 (7,6)	2 (0,4)
État confusionnel	38 (7,1)	14 (2,6)	29 (5,4)	11 (2,0)	25 (4,6)	4 (0,7)
Troubles vasculaires	189 (35,5)	58 (10,9)	148 (27,4)	35 (6,5)	138 (25,5)	35 (6,5)
Thrombose veineuse profonde	54 (10,2)	29 (5,5)	36 (6,7)	20 (3,7)	20 (3,7)	14 (2,6)
Hypotension	51 (9,6)	11 (2,1)	35 (6,5)	8 (1,5)	36 (6,7)	6 (1,1)
Hypertension	37 (7,0)	7 (1,3)	27 (5,0)	2 (0,4)	36 (6,7)	6 (1,1)
Blessures, empoisonnement et complications des interventions	180 (33,8)	43 (8,1)	127 (23,5)	29 (5,4)	126 (23,3)	30 (5,5)
Chute	43 (8,1)	5 (0,9)	25 (4,6)	6 (1,1)	25 (4,6)	6 (1,1)
Contusion	33 (6,2)	1 (0,2)	24 (4,4)	1 (0,2)	15 (2,8)	0 (0,0)
Fractures par tassement vertébral	19 (3,6)	8 (1,5)	10 (1,9)	1 (0,2)	15 (2,8)	6 (1,1)
Troubles oculaires	171 (32,1)	45 (8,5)	126 (23,3)	22 (4,1)	86 (15,9)	7 (1,3)
Cataracte	73 (13,7)	31 (5,8)	31 (5,7)	14 (2,6)	5 (0,9)	3 (0,6)
Vision trouble	29 (5,5)	1 (0,2)	20 (3,7)	2 (0,4)	24 (4,4)	2 (0,4)
Cataracte sous-capsulaire	11 (2,1)	7 (1,3)	2 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Résultats d'analyses	169 (31,8)	47 (8,8)	173 (32,0)	36 (6,7)	141 (26,1)	30 (5,5)
Perte de poids	72 (13,5)	11 (2,1)	78 (14,4)	4 (0,7)	48 (8,9)	4 (0,7)
Augmentation de la créatinine sanguine	35 (6,6)	8 (1,5)	25 (4,6)	5 (0,9)	24 (4,4)	6 (1,1)
Troubles cardiaques	155 (29,1)	63 (11,8)	106 (19,6)	39 (7,2)	129 (23,8)	46 (8,5)
Fibrillation auriculaire	37 (7,0)	13 (2,4)	25 (4,6)	9 (1,7)	25 (4,6)	6 (1,1)
Insuffisance cardiaque	17 (3,2)	10 (1,9)	16 (3,0)	8 (1,5)	14 (2,6)	9 (1,7)
Insuffisance cardiaque congestive	14 (2,6)	8 (1,5)	7 (1,3)	6 (1,1)	9 (1,7)	6 (1,1)
Infarctus aigu du myocarde	6 (1,1)	6 (1,1)	1 (0,2)	1 (0,2)	4 (0,7)	4 (0,7)
Troubles rénaux et urinaires	145 (27,3)	46 (8,6)	108 (20,0)	39 (7,2)	88 (16,3)	39 (7,2)
Insuffisance rénale	28 (5,3)	12 (2,3)	33 (6,1)	18 (3,3)	22 (4,1)	16 (3,0)
Insuffisance rénale aiguë	23 (4,3)	18 (3,4)	22 (4,1)	16 (3,0)	15 (2,8)	13 (2,4)
Atteinte rénale	15 (2,8)	6 (1,1)	6 (1,1)	0 (0,0)	7 (1,3)	2 (0,4)

Classe de système d'organe / Termes préférés ^a	Rd (n = 532)		Rd18 (n = 540)		MPT (n = 541)	
	Tous grades ^b n (%)	Grade ^b 3-4 n (%)	Tous grades ^b n (%)	Grade ^b 3-4 n (%)	Tous grades ^b n (%)	Grade ^b 3-4 n (%)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	58 (10,9)	3 (0,6)	45 (8,3)	2 (0,4)	77 (14,2)	4 (0,7)
Vertiges	27 (5,1)	2 (0,4)	20 (3,7)	1 (0,2)	35 (6,5)	1 (0,2)
Néoplasie bénigne, maligne et non spécifiée (y compris kystes et polypes)	54 (10,2)	26 (4,9)	42 (7,8)	26 (4,8)	22 (4,1)	9 (1,7)
Carcinome épidermoïde	14 (2,6)	8 (1,5)	5 (0,9)	4 (0,7)	1 (0,2)	0 (0,0)

a) Les classes par système et organe et les termes préférés sont encodés selon MedDRA

b) Les grades de gravité se fondent sur la version 3.0 des US National Cancer Institute Common Toxicity Criteria.

D = dexaméthasone à faible dose; M = melphalan; P = prednisone; R = lénalidomide; T = thalidomide

Quand un effet indésirable était signalé à plusieurs reprises pour un terme préféré donné, seul le plus grave était comptabilisé par sujet. Date d'arrêt de la collecte des données = le 24 mai 2013.

Études de phase III randomisées, à double insu, avec témoins sous placebo chez des patients atteints de myélome multiple ayant déjà été traité

Les données ont été analysées à partir de 703 patients qui ont reçu au moins une dose de lénalidomide/dexaméthasone (353 patients) ou de placebo/dexaméthasone (350 patients). Dans l'ensemble, les données sur les réactions indésirables indiquent que l'ajout de lénalidomide à la dexaméthasone ne s'est accompagné que d'une augmentation minime de la toxicité. Les fréquences de léthargie, neutropénie, thrombocytopenie, anémie SAI, leucopénie SAI, lymphopénie, diarrhée SAI, constipation, sécheresse de la bouche, érythème SAI, sécheresse cutanée, tremblements, étourdissements, dysgueusie, crampes musculaires, dorsalgie, dyspnée SAI, nasopharyngite, pharyngite, infections respiratoires supérieures SAI, pneumonie SAI, anorexie, hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, vision trouble et TVP ont été plus grandes dans le groupe sous lénalidomide/dexaméthasone que dans le groupe sous placebo/dexaméthasone.

Les réactions indésirables cardiaques ayant entraîné l'arrêt du médicament à l'étude ont été la fibrillation auriculaire (2/353) et l'infarctus aigu du myocarde (2/353) dans le groupe sous lénalidomide/dexaméthasone et l'œdème pulmonaire SAI (3/350) dans le groupe sous placebo/dexaméthasone.

Environ 39 % des sujets du groupe sous lénalidomide/dexaméthasone ont eu besoin d'une réduction de leur dose de lénalidomide et environ 31 % des sujets ont eu besoin d'une réduction de leur dose de dexaméthasone. Environ 11 % des sujets du groupe sous placebo/dexaméthasone ont eu besoin d'une réduction de leur dose de placebo et environ 16 % ont eu besoin d'une réduction de leur dose de dexaméthasone.

Dix décès ont été jugés en lien avec lénalidomide/dexaméthasone : 3 par accident vasculaire cérébral, un par pneumonie, un par leucoencéphalopathie, un par embolie pulmonaire, un par arrêt cardiaque, un par pneumonie SAI/insuffisance respiratoire, un par pancytopenie/pneumonie SAI/sepsis SAI et un par mort subite de cause inconnue.

Quatre décès ont été jugés en lien avec placebo/dexaméthasone : un par œdème cérébral/pulmonaire SAI, un par œdème pulmonaire SAI, un par pneumonie SAI et un de cause inconnue.

Un cas de syndrome de type pneumonie d'hypersensibilité a été signalé avec l'utilisation de lénalidomide. Le patient recevait de la lénalidomide à raison de cycles de 25 mg/j des jours 1 à 21, suivi de sept jours de congé thérapeutique. La dexaméthasone était administrée à raison de cycles de 40 mg/j des jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20, suivi de sept jours de congé thérapeutique. Les cycles thérapeutiques étaient répétés tous les 28 jours. Dans le cas de symptômes respiratoires imprévus, comme la dyspnée à l'effort, les crépitements à l'auscultation, les opacités en verre dépoli bilatérales à la radiographie et la pneumonie rebelle, il faut cesser la lénalidomide jusqu'à ce que des examens plus approfondis puissent écarter un syndrome de type pneumonie d'hypersensibilité.

Le tableau 2 résume le nombre et le pourcentage de sujets présentant une réaction indésirable de grade 1 à 4 signalé chez $\geq 5\%$ des sujets de l'un ou l'autre des groupes traités.

Tableau 2 : Sommaire des réactions indésirables signalées chez $\geq 5\%$ des sujets des études contrôlées sur le myélome multiple

Classe de système d'organe / Termes préférés	Lénalidomide / dexaméthasone (n = 353)	PLACEBO / dexaméthasone (n = 350)
Sujets ayant présenté au moins une réaction indésirable	353 (100,0)	350 (100,0)
Troubles généraux et problèmes au point d'administration	303 (85,8)	278 (79,4)
Fatigue	161 (45,6)	147 (42,0)
Asthénie	103 (29,2)	94 (26,9)
Pyrexie	100 (28,3)	83 (23,7)
Œdème périphérique	95 (26,9)	75 (21,4)
Œdème SAI	37 (10,5)	33 (9,4)
Douleurs thoraciques	30 (8,5)	21 (6,0)
Léthargie	26 (7,4)	8 (2,3)
Douleurs SAI	25 (7,1)	27 (7,7)
Troubles gastro-intestinaux	284 (80,5)	244 (69,7)
Constipation	149 (42,2)	77 (22,0)
Diarrhée SAI	137 (38,8)	98 (28,0)
Nausées	92 (26,1)	76 (21,7)
Dyspepsie	59 (16,7)	51 (14,6)
Vomissements SAI	42 (11,9)	32 (9,1)
Douleurs abdominales SAI	37 (10,5)	22 (6,3)
Douleurs abdominales hautes	29 (8,2)	20 (5,7)
Sécheresse de la bouche	27 (7,6)	13 (3,7)
Stomatite	22 (6,2)	19 (5,4)
Flatulences	20 (5,7)	16 (4,6)
Distension abdominale	15 (4,2)	20 (5,7)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	282 (79,9)	246 (70,3)
Crampes musculaires	121 (34,3)	76 (21,7)
Dorsalgie	91 (25,8)	67 (19,1)
Arthralgie	63 (17,8)	63 (18,0)
Faiblesse musculaire SAI	56 (15,9)	56 (16,0)
Douleurs osseuses	51 (14,4)	40 (11,4)
Douleurs aux membres	41 (11,6)	33 (9,4)
Myalgie	37 (10,5)	38 (10,9)
Douleurs à la paroi thoracique	28 (7,9)	21 (6,0)

Classe de système d'organe / Termes préférés	Lénalidomide / dexaméthasone (n = 353)	PLACEBO / dexaméthasone (n = 350)
Troubles du système nerveux	275 (77,9)	221 (63,1)
Céphalées	94 (26,6)	85 (24,3)
Étourdissements	83 (23,5)	59 (16,9)
Tremblements	75 (21,2)	26 (7,4)
Dysgueusie	54 (15,3)	34 (9,7)
Paresthésie	51 (14,4)	47 (13,4)
Hypoesthésie	37 (10,5)	26 (7,4)
Neuropathie périphérique SAI	31 (8,8)	23 (6,6)
Neuropathie SAI	23 (6,5)	14 (4,0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	258 (73,1)	213 (60,9)
Tous	90 (25,5)	86 (24,6)
Dyspnée SAI	85 (24,1)	60 (17,1)
Nasopharyngite	65 (18,4)	31 (8,9)
Pharyngite	53 (15,0)	34 (9,7)
Bronchite SAI	41 (11,6)	30 (8,6)
Épistaxis	28 (7,9)	29 (8,3)
Enrouement	22 (6,2)	17 (4,9)
Hoquet	21 (5,9)	17 (4,9)
Dyspnée d'effort	18 (5,1)	18 (5,1)
Infections et infestations	243 (68,8)	200 (57,1)
Infection des voies respiratoires supérieures SAI	87 (24,6)	55 (15,7)
Pneumonie SAI	49 (13,9)	30 (8,6)
Infection urinaire SAI	31 (8,8)	19 (5,4)
Sinusite SAI	30 (8,5)	17 (4,9)
Candidose buccale	22 (6,2)	19 (5,4)
Herpès Simplex	21 (5,9)	18 (5,1)
Infection respiratoire SAI	18 (5,1)	11 (3,1)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	224 (63,5)	120 (34,3)
Neutropénie	152 (43,1)	23 (6,6)
Anémie SAI	119 (33,7)	83 (23,7)
Thrombocytopénie	80 (22,7)	37 (10,6)
Leucopénie SAI	30 (8,5)	7 (2,0)
Lymphopénie	20 (5,7)	6 (1,7)
Troubles psychiatriques	209 (59,2)	207 (59,1)
Insomnie	129 (36,5)	133 (38,0)
Dépression	45 (12,7)	37 (10,6)
Anxiété	35 (9,9)	33 (9,4)
Confusion	33 (9,3)	24 (6,9)
Irritabilité	24 (6,8)	16 (4,6)
Altération de l'humeur SAI	10 (2,8)	28 (8,0)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	202 (57,2)	158 (45,1)
Érythème SAI	76 (21,5)	35 (10,0)
Diaphorèse accrue	34 (9,6)	25 (7,1)
Sécheresse de la peau	33 (9,3)	16 (4,6)
Prurit	26 (7,4)	18 (5,1)
Contusion	21 (5,9)	17 (4,9)
Diaphorèse nocturne	18 (5,1)	17 (4,9)
Œdème du visage	15 (4,2)	20 (5,7)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	188 (53,3)	148 (42,3)
Anorexie	57 (16,1)	36 (10,3)
Hyperglycémie SAI	57 (16,1)	50 (14,3)
Hypokaliémie	52 (14,7)	21 (6,0)
Hypocalcémie	34 (9,6)	10 (2,9)

Classe de système d'organe / Termes préférés	Lénalidomide / dexaméthasone (n = 353)	PLACEBO / dexaméthasone (n = 350)
Hypomagnésémie	27 (7,6)	10 (2,9)
Inappétence SAI	25 (7,1)	14 (4,0)
Déshydratation	25 (7,1)	14 (4,0)
Résultats d'analyses	156 (44,2)	129 (36,9)
Perte de poids	68 (19,3)	53 (15,1)
Gain de poids	20 (5,7)	29 (8,3)
Troubles vasculaires	127 (36,0)	80 (22,9)
Thrombose veineuse profonde	32 (9,1)	15 (4,3)
Hypertension SAI	30 (8,5)	22 (6,3)
Hypotension SAI	26 (7,4)	16 (4,6)
Troubles oculaires	121 (34,3)	91 (26,0)
Vision trouble	60 (17,0)	40 (11,4)
Troubles endocriniens	32 (9,1)	22 (6,3)
De type syndrome cushinoïde	21 (5,9)	16 (4,6)

Les classes de système et d'organe et les termes préférés sont encodés selon le dictionnaire MedDRA de langue anglaise.

Les classes de système et d'organe et les termes préférés sont par ordre décroissant de fréquence pour la colonne globale. Un patient présentant plusieurs occurrences d'une même réaction indésirable n'est comptabilisé qu'une fois dans cette catégorie de réactions indésirables.

Le tableau 3 résume les réactions indésirables de grade 3 ou 4 signalées chez $\geq 2\%$ des sujets dans l'un ou l'autre des groupes traités.

--Tableau 3 : Sommaire des réactions indésirables de grade 3 ou 4 signalées chez $\geq 2\%$ des patients des études contrôlées sur le myélome multiple

Termes préférés**	Lénalidomide / dexaméthasone (n = 353)	PLACEBO/ dexaméthasone (n = 350)
Sujets ayant présenté au moins une RI de grade 3 ou 4	294	244
Neutropénie	125 (35,4)	12 (3,4)
Thrombocytopénie	46 (13,0)	22 (6,3)
Anémie SAI	38 (10,8)	21 (6,0)
Pneumonie SAI	32 (9,1)	19 (5,4)
Thrombose veineuse profonde	28 (7,9)	12 (3,4)
Hyperglycémie SAI	27 (7,6)	27 (7,7)
Fatigue	23 (6,5)	17 (4,9)
Hypokaliémie	20 (5,7)	5 (1,4)
Faiblesse musculaire SAI	20 (5,7)	11 (3,1)
Asthénie	17 (4,8)	18 (5,1)
Hypocalcémie	16 (4,5)	6 (1,7)
Fibrillation auriculaire	14 (4,0)	4 (1,1)
Leucopénie SAI	14 (4,0)	1 (0,3)
Embolie pulmonaire	14 (2,0)	3 (0,9)
Diarrhée SAI	11 (3,1)	4 (1,1)
Lymphopénie	11 (3,1)	4 (1,1)
Dépression	10 (2,8)	6 (1,7)
Dyspnée SAI	10 (2,8)	10 (2,9)
Hypophosphatémie	10 (2,8)	0 (0,0)
Syncope	10 (2,8)	4 (1,1)

Termes préférés**	Lénalidomide / dexaméthasone (n = 353)	PLACEBO/ dexaméthasone (n = 350)
Douleurs osseuses	8 (2,3)	5 (1,4)
Confusion	8 (2,3)	10 (2,9)
Constipation	8 (2,3)	2 (0,6)
Neutropénie fébrile	8 (2,3)	0 (0,0)
Étourdissements	7 (2,0)	3 (0,9)
Nausées	7 (2,0)	2 (0,6)
Neuropathie SAI	7 (2,0)	4 (1,1)
Déshydratation	6 (1,7)	8 (2,3)
Hypertension SAI	6 (1,7)	7 (2,0)
Pyrexie	5 (1,4)	12 (3,4)
Insuffisance rénale SAI	5 (1,4)	11 (3,1)
Infection respiratoire SAI	4 (1,1)	7 (2,0)
Hypotension SAI	3 (0,8)	7 (2,0)

* Réactions indésirables survenues selon une fréquence $\geq 1\%$ avec la dose de 10 mg. Les grades 3 et 4 se fondent sur les critères de toxicité courants du National Cancer Institute (NCI-CTC), version 2.

** Les termes préférés sont encodés selon le dictionnaire MedDRA de langue anglaise. Un patient présentant plusieurs occurrences d'une même réaction indésirable n'est comptabilisé qu'une fois dans cette catégorie de réactions indésirables.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Étude ouverte randomisée de phase III sur le myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez les non-candidats à la greffe

Dans l'étude sur les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non candidats à la greffe, les **effets indésirables graves (jugés en lien avec le traitement à l'étude)** ont été signalés chez $\geq 1\%$ des sujets des groupes Rd et/ou Rd18 :

Troubles des systèmes sanguins et lymphatiques : anémie, neutropénie, neutropénie fébrile

Troubles cardiaques : fibrillation auriculaire

Troubles généraux et au point d'administration : détérioration de l'état physique général

Infections et infestations : pneumonie, septicémie

Néoplasie bénigne, maligne et non spécifiée (y compris kystes et polypes) : carcinome épidermoïde

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : embolie pulmonaire

Troubles vasculaires : thrombose veineuse profonde

Études de phase III randomisées, à double insu, avec témoins sous placebo chez des patients atteints de myélome multiple ayant déjà été traité

Dans deux études pivots menées chez des patients atteints de myélome multiple qui avaient déjà été traités au moins une fois, les **réactions indésirables graves suivantes (jugées en lien avec le médicament de l'étude)** ont été signalées :

La fréquence des réactions indésirables a été calculée à l'aide des critères recommandés par le groupe de travail CIOMS IV :

Très courantes $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Courantes (fréquentes) $\geq 1/100$ et $< 1/10$ ($\geq 1\%$ et $< 10\%$)

Peu courantes (peu fréquentes)	≥ 1/1000 et < 1/100 (≥ 0,1 % et < 1 %)
Rares	≥ 1/10 000 et < 1/1000 (≥ 0,01 % et < 0,1 %)
Très rares	< 1/10 000 (< 0,01 %)

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :

Courants : neutropénie fébrile, neutropénie, anémie SAI, thrombocytopénie

Peu courants : pancytopénie, lymphadénopathie

Troubles cardiaques :

Courants : fibrillation auriculaire

Peu courants : insuffisance cardiaque congestive, flutter auriculaire

Troubles endocriniens :

Peu courants : insuffisance surrénalienne SAI

Troubles oculaires :

Peu courants : cécité

Troubles gastro-intestinaux :

Peu courants : douleurs abdominales SAI, constipation, inflammation du cæcum, diarrhée SAI, hémorragie gastro-intestinale SAI, hémorragie d'un ulcère gastroduodéal

Troubles généraux et problèmes au point d'administration :

Courants : pyrexie

Peu courants : détérioration générale de l'état de santé physique, asthénie, œdème périphérique

Infections et infestations :

Courants : pneumonie SAI

Peu courants : cellulite, sepsis SAI, bronchopneumonie SAI, zona ophtalmique, pneumonie à *Pneumocystis carinii*, choc septique, infection urinaire SAI, bursite infectieuse SAI, sepsis à *Clostridium difficile*, bactériémie à *Enterobacter*, sepsis à *Escherichia*, zona, pneumonie lobaire SAI, méningite, sepsis neutropénique, pneumonie bactérienne SAI, pneumonie pneumococcique, pneumonie primaire atypique, infections respiratoires SAI, sinusite SAI, endocardite subaiguë, infection des voies respiratoires supérieures SAI

Résultats d'analyses :

Peu courants : augmentation du rapport normalisé international, augmentation de la créatinine sanguine, baisse d'hémoglobine, perte de poids, baisse de la numération leucocytaire

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Courants : hyperglycémie SAI

Peu courants : déshydratation, hypocalcémie, hypokaliémie

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :

Peu courants : faiblesse musculaire SAI, myopathie due à la prise des corticostéroïdes, dorsalgie, spondylite SAI

Néoplasies bénignes, malignes et indéterminées (y compris kystes et polypes)

Peu courants : cancer basocellulaire, cancer spinocellulaire, glioblastome multiforme, histiocytome fibreux, cancer du sein in situ, cancer bronchoalvéolaire, adénocarcinome pulmonaire, cancer de la prostate et carcinome à cellules transitionnelles*

* Chaque tumeur solide de cette liste d'effets « peu courants » est survenue dans un cas sur 353.

Troubles du système nerveux :

Courants : accident vasculaire cérébral

Peu courants : ischémie cérébrale, étourdissements, leucoencéphalopathie, troubles de mémoire, hémorragie intracrânienne SAI, thrombose du sinus veineux intracrânien SAI, polyneuropathie SAI, somnolence

Troubles psychiatriques :

Peu courants : dépression, confusion, délire SAI, insomnie

Troubles rénaux et urinaires :

Peu courants : insuffisance rénale SAI, insuffisance rénale aiguë, syndrome de Fanconi acquis, hématurie, nécrose tubulaire rénale, rétention urinaire

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Courants : embolie pulmonaire

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

Peu courants : changement de coloration de la peau

Troubles vasculaires :

Peu courants : thrombose veineuse SAI d'un membre, phlébite SAI, hypotension SAI, ischémie périphérique, collapsus circulatoire, hypertension SAI, hypotension orthostatique, phlébite superficielle

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation du produit

Les réactions indésirables suivantes au médicament ont été recensées à l'échelle mondiale à partir de l'expérience suivant la mise en marché de la lénalidomide. Comme ces réactions sont signalées sur une base volontaire auprès d'une population dont on ignore la taille exacte, il n'est pas toujours possible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien causal avec l'exposition au médicament :

Réactions allergiques : œdème de Quincke, anaphylaxie, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (ou DRESS pour *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)

Troubles endocriniens : hyperthyroïdie, hypothyroïdie

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite

Troubles généraux et problèmes au point d'administration : médicament inefficace, intolérance au médicament, enflure, frissons, œdème, troubles de la démarche, sensation anormale

Troubles hépatobiliaires : insuffisance hépatique, insuffisance hépatique aiguë, hépatite toxique, hépatite cytolytique, insuffisance hépatorénale, cholestase, hépatite cholestatique et hépatite mixte cytolytique/cholestatique

Troubles du système immunitaire : réaction du greffon contre l'hôte aiguë, rejet de transplantation d'organe solide

Infections et infestations : réactivation virale, y compris du virus du zona, de l'hépatite B, leucoencéphalopathie multifocale progressive

Blessure, empoisonnement et complications des interventions : fracture de la hanche, chute

Résultats d'analyses : baisse de la numération érythrocytaire, baisse de la numération plaquettaire, baisse de la numération leucocytaire, baisse de la tension artérielle, numération globulaire complète anormale, baisse de l'hématocrite, anomalies transitoires aux tests de fonction hépatique (surtout des transaminases). Il faut cesser le traitement et le redébuter à une dose moindre une fois que les taux reviennent à ce qu'ils étaient au départ. On a signalé chez certains patients une reprise réussie du traitement sans élévation des taux d'enzymes hépatiques.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : syndrome de lyse tumorale (SLT) et réaction de flambée tumorale

Troubles musculosquelettiques : douleurs des extrémités, rhabdomyolyse

Néoplasies bénignes, malignes et indéterminées : myélome multiple leucémie, leucémie aiguë, leucémie myéloïde aiguë, progression de la néoplasie, syndromes myélodysplasiques

Troubles du système nerveux : troubles de l'équilibre, hypoesthésie

Troubles rénaux : atteinte rénale

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : masse au sein, douleurs aux seins, dysfonction érectile

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée, pneumonie interstitielle, dysphonie, toux

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : prurit, érythème, éruptions maculopapulaires, exfoliation cutanée, érythème, enflure du visage, hyperhidrose, urticaire, éruptions cutanées généralisées

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La lénalidomide *in vitro* n'est pas un substrat inhibiteur ou inducteur des enzymes du cytochrome P450. Donc, la co-administration de substrats ou d'inhibiteurs du cytochrome P450 et de la lénalidomide risque peu d'entraîner des interactions médicament-médicament cliniquement pertinentes.

9.3 Aperçu des interactions médicament-comportement

La lénalidomide peut être associée à des étourdissements et de la fatigue. Par conséquent, il faut conseiller aux patients de faire preuve de prudence s'ils font fonctionner de la machinerie ou s'ils conduisent.

9.4 Interactions médicament-médicament

La liste de médicaments apparaissant au **Tableau 4** est fondée sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la

gravité anticipée de l'interaction (c.-à-d. médicaments considérés comme étant contre-indiqués).

Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaires cliniques
Digoxine	EC	Lors de la co-administration de digoxine et de lénalidomide, l'ASC de la digoxine n'a pas été significativement différente; cependant, la C _{max} de la digoxine a augmenté de 14 %.	Une surveillance périodique des taux plasmatiques de digoxine, selon le jugement clinique et les pratiques cliniques standard, est recommandée chez les patients qui reçoivent ce médicament durant l'administration de lénalidomide.
Warfarine	EC	La co-administration de warfarine et de plusieurs doses de 10 mg de lénalidomide n'a exercé aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques d'une dose unique de R- et de S- warfarine . La co-administration d'une seule dose de 25 mg de warfarine n'a eu aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques de la lénalidomide total.	Des changements prévisibles des résultats d'analyses (TP et RNI) ont été observés après l'administration de warfarine, mais ces changements n'ont pas été affectés par l'administration concomitante de lénalidomide. Une surveillance périodique des taux plasmatiques de warfarine, selon le jugement clinique et les pratiques cliniques standard, est recommandée chez les patients qui reçoivent ce médicament durant l'administration de la lénalidomide.

Légende : ASC = aire sous la courbe; É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique
Légende : EC = essai clinique; RNI = rapport normalisé international; TP = Temps de prothrombine

Le risque de thrombose veineuse profonde (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP) peut être exacerbé par l'administration simultanée d'agents érythropoïétiques ou d'une hormonothérapie substitutive durant la ménopause.

Les contraceptifs hormonaux ne sont pas recommandés en raison d'un risque accru de maladie thromboembolique veineuse.

9.5 Interactions médicament-aliments

La lénalidomide s'absorbe aussi bien avec ou sans aliments.

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

Les interactions avec les herbes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le mode d'action de la lénalidomide n'a pas encore été entièrement élucidé; par contre, plusieurs mécanismes d'action qui touchent les cellules cancéreuses et leur microenvironnement ont été identifiés.

La lénalidomide accroît l'expression de l'hémoglobine par les cellules érythroïdes, inhibe la prolifération de certaines cellules tumorales hématopoïétiques (y compris les cellules tumorales présentant ou non une suppression du chromosome 5 et les cellules tumorales du MM), augmente le nombre et l'activité des lymphocytes T et des cellules NK (pour natural killer); inhibe l'angiogenèse en bloquant la migration et l'adhésion des cellules endothéliales et la formation des microvaisseaux; et inhibe la production des cytokines pro-inflammatoires (p. ex. TNF-alpha et IL-6) par les monocytes.

10.2 Pharmacodynamie

Chez des volontaires en bonne santé, l'administration de doses multiples de lénalidomide a semblé exercer un effet sur la réponse immunitaire. La dose la plus forte était de 200 mg/ jour. L'administration de la dose se faisait le matin aux jours 1 et 8 et deux fois par jour aux jours 2 à 7 inclusivement. Des baisses des numérations des lymphocytes CD4 et CD8 sanguins liées à la dose et statistiquement significatives ont été observées à partir du jour 4. Pour les numérations de CD4, l'ampleur des diminutions a été relativement constante (environ 300/mm³) aux jours 4, 6 et 8, avec des valeurs approchant 433/mm³. La diminution des numérations moyennes de CD8 a été jusqu'à 242/mm³ au jour 8, avec des taux encore considérablement moindres par rapport aux valeurs de départ au moment de la vérification après l'étude.

Électrocardiographie

Une étude à double insu, randomisée, avec témoins sous placebo et sous traitement actif, sur une dose simple, en quatre périodes avec permutation des groupes a été effectuée pour vérifier les effets de la lénalidomide à 10 mg et 50 mg sur les paramètres ÉCG chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé (N = 52). La lénalidomide en doses simples de 10 mg et de 50 mg n'a produit aucun effet observable sur l'intervalle QTcF, la longueur du QRS, l'intervalle PR ou la fréquence cardiaque en lien avec le traitement.

Myélome multiple

Le traitement par la lénalidomide chez les patients atteints de MM est associé à l'induction d'effets antiprolifératifs et d'apoptose dans les cellules du myélome malin due à une activité antitumorale directe, à l'altération du micro-environnement de la moelle osseuse et à la modulation immunitaire.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la lénalidomide a été évaluée dans le cadre d'une étude à l'insu avec témoins sous placebo qui portait sur une dose orale simple croissante (voir Tableau 5). Les doses orales simples de 5, 20, 50, 100, 200 et 400 mg ont été administrées chez les sujets à jeun. Dix-neuf sujets ont participé à l'étude et 15 l'ont menée à terme.

Tableau 5 : Sommaire des paramètres pharmacocinétiques chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé

Moyenne géométrique					
Dose	C _{max} (ng/mL)	t _½ (h)	ASC _{0-∞} (ng·h/mL)	Clairance apparente de la dose orale (mL/min)	Volume apparent de distribution (L)
5 mg	66,2	3,24	276	302	84,6
20 mg	373	3,66	1391	240	76,0
50 mg	808	3,46	2546	327	98,1
100 mg	1735	4,71	5997	278	113
200 mg	3519	5,16	12 111	275	123
400 mg	4586	8,72	21 895	304	230

Aucune étude de biodisponibilité en bonne et due forme n'a été menée chez l'humain.

Absorption

Chez des volontaires en bonne santé, la lénalidomide est rapidement absorbée après administration orale, avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes entre 0,625 et 1,5 heure suivant la dose. La co-administration avec des aliments ne semble pas altérer le degré d'absorption (ASC), mais réduit la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de 36 %. Le sort pharmacocinétique de la lénalidomide est linéaire. La C_{max} et l'ASC augmentent proportionnellement à la dose. L'administration de doses multiples respectant les recommandations posologiques n'entraîne pas d'accumulation du médicament.

Chez des patients atteints de MM, les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes 0,5 et 4,0 heures après la dose aux jours 1 et 28. Les valeurs d'ASC et de C_{max} ont augmenté proportionnellement à la dose lors de l'administration de doses simples et multiples. L'exposition (ASC) des patients atteints de myélome multiple a été de 57 % supérieure à l'exposition des volontaires de sexe masculin en bonne santé.

Distribution

La lénalidomide marquée au ¹⁴C se lie *in vitro* aux protéines du plasma dans une proportion d'environ 23-29 %.

La lénalidomide est présente dans le sperme (< 0,01 % de la dose) après l'administration de 25 mg/jour. La lénalidomide est indétectable dans le sperme des volontaires en bonne santé trois jours après l'arrêt du médicament.

Métabolisme

La lénalidomide n'est pas un substrat des enzymes du métabolisme hépatique *in vitro*. La lénalidomide inchangée est la principale composante circulante *in vivo* chez l'être humain. Deux métabolites reconnus sont l'hydroxy-lénalidomide et la N-acétyl-lénalidomide; chacune représente moins de 5 % des taux circulants de la molécule mère.

Dans des préparations de foie humain *in vitro*, la lénalidomide ne subit pas de métabolisme oxydatif (cytochrome P₄₅₀) ou conjugatif. L'hydrolyse non enzymatique de la lénalidomide survient dans un milieu aqueux et dans le plasma. La lénalidomide *in vitro* n'inhibe ni n'induit les enzymes du cytochrome P₄₅₀, ce qui

laisse supposer que les interactions médicament-médicament cliniquement pertinentes avec les substrats du cytochrome P₄₅₀ sont peu probables.

Élimination

Chez des volontaires en bonne santé, environ les deux tiers de la lénalidomide sont éliminés sous forme inchangée par excrétion urinaire. Le processus excède le taux de filtration glomérulaire et, par conséquent, la sécrétion active pourrait contribuer à l'excrétion rénale globale de la lénalidomide.

La lénalidomide est un substrat faible, mais non un inhibiteur de la glycoprotéine P, donnant à penser que les interactions médicament-médicament sont peu probables avec les substrats et inhibiteurs de la glycoprotéine P.

Aux doses recommandées (de 5 à 25 mg/jour), la demi-vie plasmatique est d'environ trois heures chez les volontaires en bonne santé et a varié de trois à cinq heures chez les patients atteints de myélome multiple.

Populations et états particuliers

- **Enfants et adolescents** : On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique chez des patients de moins de 18 ans.
- **Personnes âgées** : Aucune étude clinique n'a spécifiquement porté sur la pharmacocinétique de la lénalidomide chez les personnes âgées. Les analyses pharmacocinétiques dans la population ont inclus des patients âgés de 39 à 85 ans, dont 40,8 % avaient plus de 65 ans, et elles montrent que l'âge n'influe pas sur l'élimination de la lénalidomide.
- **Sexe** : Selon une analyse pharmacocinétique dans la population portant sur un ensemble de données pharmacocinétiques regroupant 147 patients (H/F, 102/45), le sexe n'exerce pas d'effet sur la pharmacocinétique de la lénalidomide.
- **Origine ethnique** : Le profil pharmacocinétique de la lénalidomide a été évalué chez des patients de race blanche et chez des patients japonais et chinois préalablement traités pour le myélome multiple (MM) (*voir* Tableau 6).

Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de lénalidomide chez les patients préalablement traités pour le MM

Paramètre	Myélome multiple (lénalidomide = 25 mg, ClCr > 60 mL/min)		
	Race blanche ^a (n = 34)	Japonais ^a (n = 12)	Chinois (n = 9)
ASC _∞ (ng•h/mL)	2124 (28,6)	2305 (23,7)	2202 (30,6)
C _{max} (ng/mL)	487 (35,0)	572 (33,2)	596 (30,2)
T _{max} (h)	1,0 (0,4-4,0)	1,0 (0,4-2,0)	0,93 (0,5-1,0)
CL/F (mL/min)	196 (28,7)	181 (23,7)	184 (30,7)
t _{1/2} (h)	3,18 (20,7)	2,70 (19,3)	3,18 (39,0)

Les données médianes (minimum – maximum) sont présentées pour le T_{max} et les données de la moyenne géométrique (CV %) sont présentées pour les autres paramètres. Seuls les patients ayant une fonction rénale similaire (ClCr > 60 mL/min) sont inclus.

ASC_∞ = aire sous la courbe à partir du temps zéro extrapolé jusqu'à l'infini; C_{max} = concentration maximale; CL/F = clairance apparente totale ; t_{1/2} = demi-vie terminale; T_{max} = temps d'atteinte de la C_{max}

a) L'ASC_∞ et la C_{max} sont normalisées en fonction du niveau de dose de 25 mg.

Selon une analyse pharmacocinétique chez des patients asiatiques, on n'observe aucune différence cliniquement pertinente au plan des paramètres pharmacocinétiques de la lénalidomide comparativement aux paramètres pharmacocinétiques chez des patients de race blanche.

Interactions médicamenteuses

La pharmacocinétique de la lénalidomide (25 mg/jour), administré seule ou en association avec la dexaméthasone (40 mg/jour), a été évaluée chez des sujets japonais et chinois préalablement traités pour le myélome multiple (voir Tableau 7). La dexaméthasone n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la lénalidomide.

Tableau 7 : Sommaire des paramètres pharmacocinétiques de la lénalidomide seul ou en association avec la dexaméthasone chez des sujets préalablement traités pour le MM

Paramètre	Sujets japonais ^a		Sujets chinois ^b	
	Len à 25 mg Jour 1 (n = 6)	Len + Dex Jour 12 (n = 6)	Len à 25 mg Jour 7 (n = 11)	Len + Dex Jour 8 (n = 10)
C _{max} (ng/mL)	474 (27,1)	433 (46,1)	478 (19,3)	494 (19,9)
t _{max} (h)	1,70 (1,00-1,97)	2,76 (0,53-4,0)	1,5 (0,5-3,1)	1,00 (0,50-2,98)
ASC _τ (ng·h/mL)	2177 (12,6)	1890 (17,4)	2117 (43,7)	2093 (41,2)
t _{1/2} (h)	2,56 (14,0)	2,55 (23,0)	2,79 (32,6)	3,08 (46,8)
CL/F (mL/min)	191 (12,8)	221 (18,3)	195 (45,5)	193 (42,6)

Les données médianes (minimum – maximum) sont présentées pour le T_{max} et les données de la moyenne géométrique (CV %) sont présentées pour les autres paramètres.

ASC = aire sous la courbe concentration-temps à partir du temps zéro et jusqu'à la fin de l'intervalle posologique (τ = 24); C_{max} = concentration maximale; CL/F = clairance plasmatique apparente totale lors de l'administration orale; Dex = dexaméthasone; Len = lénalidomide; t_{1/2} = demi-vie terminale

a) La lénalidomide était administrée à raison de 25 mg par jour aux Jours 1 et 3-12 et la dexaméthasone, à raison de

40 mg par jour aux jours 2-4 et 9-12.

b) La lénalidomide a été administrée à raison de 25 mg aux Jours 1-8 et la dexaméthasone, à raison de 40 mg au jour 8.

- **Insuffisance hépatique** : Les analyses pharmacocinétiques dans la population comprenaient des patients atteints de légère insuffisance hépatique (N = 16, bilirubine totale > 1,0 à $\leq 1,5 \times$ LSN ou AST > LSN) et montrent que l'insuffisance hépatique légère n'influe pas sur l'élimination de la lénalidomide. On ne dispose d'aucune donnée sur les patients atteints d'insuffisance hépatique de modérée à grave.
- **Insuffisance rénale** : La pharmacocinétique de la lénalidomide a été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance rénale attribuable à une maladie non néoplasique. Dans cette étude, cinq patients atteints d'insuffisance rénale légère (Cl_{cr} : 56-74 mL/min), six patients atteints d'insuffisance rénale modérée (Cl_{cr} : 33-46 mL/min), six patients d'insuffisance rénale grave (Cl_{cr} : 17-29 mL/min) et six patients d'insuffisance rénale terminale justiciable d'hémodialyse ont reçu par voie orale une seule dose de 25 mg de lénalidomide. Comme groupe témoin de comparaison, sept sujets sains du même âge ayant une fonction rénale normale (Cl_{cr} : 83-145 mL/min) ont également reçu par voie orale une dose de 25 mg de lénalidomide. Les paramètres pharmacocinétiques de la lénalidomide se sont révélés semblables chez les patients légèrement insuffisants et chez les sujets sains. Les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et grave ont présenté une demi-vie trois fois plus longue et une clairance de jusqu'à 75 % moindre que ce qui a été observé chez les sujets sains. Les patients atteints d'insuffisance rénale terminale justiciable d'hémodialyse ont présenté une demi-vie quatre fois et demie plus longue et une clairance de jusqu'à 80 % moindre par comparaison aux sujets sains. Environ 30 % du médicament était éliminé de l'organisme après une séance d'hémodialyse de 4 heures.

L'augmentation moyenne de l' ASC_{∞} a été de 137 %, 274 % et 372 % respectivement chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée, grave et terminale, comparativement aux sujets sains et aux patients légèrement insuffisants (n = 12). L'insuffisance rénale n'a eu aucun effet sur l'absorption suivant l'administration par voie orale (C_{max} et t_{max}).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

À l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune donnée publiée sur l'absorption cutanée de la lénalidomide. La plupart des établissements de santé recommandent le port de gants de latex pendant la manipulation des agents chimiothérapeutiques. Les professionnels de la santé peuvent envisager le port de gants lorsqu'ils manipulent directement les capsules de Teva-Lenalidomide, en plus du lavage de mains standard. Les femmes qui pourraient ou prévoient devenir enceintes peuvent manipuler les capsules de Teva-Lenalidomide à la condition de porter des gants de latex.

Il faut informer les patients de ne pas manipuler les capsules plus que nécessaire, de ne pas les ouvrir et de les conserver dans leur emballage thermoformé jusqu'au moment de leur ingestion, dans la mesure du possible. En cas de contact avec des capsules de Teva-Lenalidomide non intactes ou avec leur contenu en poudre, il faut laver la zone exposée à l'eau et au savon.

À moins de circonstances exceptionnelles, il ne faut pas modifier l'emballage de Teva-Lenalidomide. Le cas échéant, seul le pharmacien peut s'en charger.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

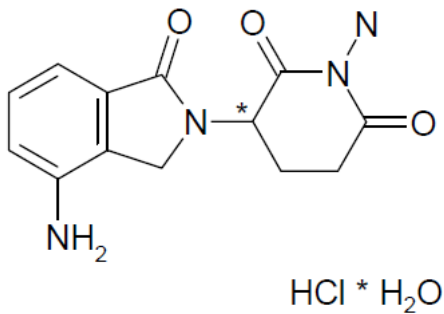
Dénomination commune : chlorhydrate de lénalidomide monohydraté

Nom chimique : Chlorhydrate de 3-(7-amino-3-oxo-1*H*-isoindol-2-yl)piperidine-2,6-dione hydraté;
Chlorhydrate de 3-(4-amino-1-oxo-3*H*-isoindol-2-yl)piperidine-2,6-dione hydraté

Formule moléculaire : $C_{13}H_{13}N_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$, 295,76 (anhydre)

Masse moléculaire : 313,76 (monohydraté)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de lénalidomide monohydraté se présente sous forme de poudre cristalline blanche ou quasi blanche. Elle est très légèrement soluble à peu soluble dans des solvants aqueux tamponnés.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Myélome multiple

Étude de phase III randomisée, ouverte sur le myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez des non-candidats à la greffe

Caractéristiques démographiques et plan de l'étude

Une étude randomisée, multicentrique, ouverte comportant 3 groupes (l'étude MM-020 [FIRST]) a été menée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la lénalidomide et de la dexaméthasone à faible dose (Rd) administrés pendant des périodes de deux durées différentes (c.-à-d., jusqu'à progression de la maladie (groupe Rd) ou pendant un maximum de 18 cycles de 28 jours [groupe Rd18]), à celles d'un schéma melphalan, prednisone et thalidomide (groupe MPT) pendant un maximum de 12 cycles de 42 jours (72 semaines) pour le traitement de patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui n'étaient pas candidats à la greffe (NCG). Les principaux critères d'admissibilité incluaient : patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué encore jamais traité, selon les critères 2003 de l'International Myeloma Working Group (IMWG). Les patients avaient 65 ans ou plus, ou étaient plus jeunes mais n'étaient pas candidats à la GCS parce qu'ils avaient refusé d'y recourir ou parce que la GCS ne leur était pas accessible en raison du coût ou pour d'autres motifs, et avaient un score fonctionnel ECOG de 0-2. Les patients ont été stratifiés au moment de la randomisation selon l'âge (≤ 75 versus > 75 ans), le stade (stades ISS I et II versus stade III) et le pays.

Les patients des groupes Rd et Rd18 ont reçu de la lénalidomide à raison de 25 mg une fois par jour, aux jours 1 à 21 de cycles de 28 jours. La dexaméthasone était administrée à 40 mg par voie orale une fois par semaine (chez les patients > 75 ans, la dose de dexaméthasone était réduite à 20 mg une fois par semaine) aux jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours. La dose initiale et les schémas posologiques pour Rd Rd18 étaient ajustés en fonction de l'âge et de la fonction rénale. Tous les patients recevaient une thromboprophylaxie, l'aspirine étant l'agent le plus couramment utilisé.

En tout, 1623 patients ont été inscrits à l'étude. Les caractéristiques démographiques et pathologiques des patients au départ étaient équilibrées entre les trois groupes (*voir* Tableau 8).

Le principal paramètre d'efficacité, la survie sans progression (SSP), était défini par l'intervalle entre la randomisation et les premiers signes documentés de progression de la maladie déterminés par un Comité indépendant d'adjudication de la réponse (CIAR) sur la base des critères de l'IMWG ou le décès de toute cause. La comparaison principale se faisait entre le groupe Rd et le groupe MPT.

Tableau 8 : Caractéristiques démographiques et pathologiques au départ (Population en IdT)

	Groupe Rd (n = 35)	Groupe Rd18 (n = 541)	Groupe MPT (n = 547)
Caractéristiques des patients			
Âge (ans)			
Médian	73	73	73
Min., max.	44, 91	40, 89	51, 92
Répartition par âge ^a n (%)			
≤ 75 , n (%)	349 (65,2)	348 (64,3)	359 (65,6)
> 75 , n (%)	186 (34,8)	193 (35,7)	188 (34,4)
Sexe, n (%)			

	Groupe Rd (n = 35)	Groupe Rd18 (n = 541)	Groupe MPT (n = 547)
Hommes	294 (55,0)	273 (50,5)	287 (52,5)
Femmes	241 (45,0)	268 (49,5)	260 (47,5)
Race / Ethnicité n (%)			
Blanche	474 (88,6)	480 (88,7)	491 (89,8)
Autre	61 (11,4)	61 (11,3)	56 (10,2)
Caractéristiques de la maladie			
Stade ISS ^b			
I ou II	319 (59,6)	322 (59,5)	323 (59,0)
III	216 (40,4)	219 (40,5)	224 (41,0)
Clairance de la créatinine ^a			
< 30 mL/min	45 (8,4)	47 (8,7)	55 (10,1)
≥ 30 à 50 mL/min	126 (23,6)	120 (22,2)	126 (23,0)
≥ 50 à 80 mL/min	241 (45,0)	252 (46,6)	222 (40,6)
≥ 80 mL/min	123 (23,0)	122 (22,6)	144 (26,3)
Rendement fonctionnel			
ECOG	155 (29,0)	163 (30,1)	156 (28,5)
Grade 0	257 (48,0)	263 (48,6)	275 (50,3)
Grade 1	119 (22,2)	113 (20,9)	111 (20,3)
Grade 2	2 (0,4)	2 (0,4)	2 (0,4)
Grade ≥ 3	2 (0,4)	0 (0,0)	3 (0,5)
Manquant			
Risque cytogénétique ^b			
Risque défavorable	170 (31,8)	185 (34,2)	189 (34,6)
Risque non défavorable	298 (55,7)	290 (53,6)	283 (51,7)
Hyperdiploïdie favorable	112 (20,9)	103 (19,0)	102 (18,6)
Normal	148 (27,7)	131 (24,2)	141 (25,8)
Risque incertain	38 (7,1)	56 (10,4)	40 (7,3)
Non évaluable	34 (6,4)	35 (6,5)	44 (8,0)
Manquant	33 (6,2)	31 (5,7)	31 (5,7)
B2-microglobuline			
> 5,5 mg/L	224 (41,9)	224 (41,4)	234 (42,8)
≤ 5,5 mg/L	309 (57,8)	316 (58,4)	312 (57,0)
Manquante	2 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,2)

a) Les sujets ont été stratifiés au moment de la randomisation selon l'âge, le stade, ISS et la fonction rénale.

b) Les catégories de risque cytogénétique sont mutuellement exclusives.

Définitions : catégories de risque défavorable : t(4;14), t(14;16), del(13q) ou monosomie 13, del(17p), gain 1q; les catégories de risque non défavorable incluent : hyperdiploïdie favorable: t(11;14), gains de 5/9/15; normal: résultat normal, gains autres que 5/9/15, IgH-délétion; et risque incertain: les sondes utilisées pour l'analyse ne permettent pas de classer le sujet dans l'une ou l'autre des catégories de risque. Non évaluable : aucun spécimen reçu, échec du test ou nombre insuffisant de cellules pour analyse.

14.2 Résultats de l'étude

L'analyse finale de la SSP, le paramètre principal, avec le 24 mai 2013 comme date de fin de la collecte des données, a été effectuée sur 960 événements (59 % de la population en IdT). La SSP a été significativement plus longue dans le groupe Rd que dans le groupe MPT : RR 0,72 (IC à 95 % : 0,61-0,85 $p < 0,0001$) (voir Tableau 7& et Figure 1).

Pour l'analyse intérimaire de la SG, avec le 3 mars 2014 comme date de fin de la collecte des données, la

durée médiane du suivi pour tous les patients ayant survécu était de 45,5 mois, avec 697 événements sous forme de décès, représentant 78 % des événements préspecifiés requis pour l'analyse planifiée finale de la SG (697/896 des événements finaux pour la SG). Le RR observé pour la SG a été de 0,75 pour le groupe Rd versus groupe MPT (IC à 95 % : 0,62 – 0,90) (voir Tableau 9).

Tableau 9 : Sommaire des résultats d'efficacité (population en IdT)

Paramètre de l'étude	Groupe Rd (n = 35)	Groupe Rd18 (n = 541)	Groupe MPT (n = 547)
SSP – CIAR (mois)^f			
Nombre d'événements SSP, n (%)	278 (52,0)	348 (64,3)	334 (61,1)
SSP médiane ^a , mois (IC à 95 %) ^b	25,5 (20,7, 29,4)	20,7 (19,4, 22,0)	21,2 (19,3, 23,2)
RR (IC à 95 %) ^c ; valeur <i>p</i> ^d Rd p/r à. MPT Rd p/r à. Rd18 Rd18 p/r à. MPT		0,72 (0,61, 0,85); < 0,0001 0,70 (0,60, 0,82); < 0,0001 1,03 (0,89, 1,20); 0,7035	
Survie globale – Intérimaire (mois)^g			
Nombre d'événements décès	208 (38,9)	228 (42,1)	261 (47,7)
SG médiane ^a , mois (IC à 95 %) ^b	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1, NE)	48,5 (44,2, 52,0)
RR (IC à 95 %) ^c Rd p/r à MPT Rd p/r à Rd18 Rd18 p/r à MPT		0,75 (0,62, 0,90) 0,91 (0,75, 1,09) 0,83 (0,69, 0,99)	
Taux de réponse du myélome^e – CIAR, n (%)^f			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
TBRP	152 (28,4)	154 (28,5)	102 (18,8)
RP	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Réponse globale : RC, TBRP ou RP	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Durée de la réponse – CIAR (mois)^f			
DR médiane ^a (IC à 95 %) ^b	35,0 (27,9, 43,4)	22,1 (20,3, 24,0)	22,3 (20,2, 24,9)

IC = intervalle de confiance; RC = réponse complète; d = dexaméthasone à faible dose; RR = risque relatif; CIAR = Comité indépendant d'adjudication de la réponse; M = melphalan; NÉ = non évaluable; SG = survie globale; P = prednisone; SSP = survie sans progression; RP = réponse partielle; Rd = Rd administré jusqu'aux premiers signes documentés de progression de la maladie; Rd18 = Rd administré pendant ≤ 18 cycles; T = Thalidomide; TBRP = très bonne réponse partielle; p/r à = versus

a) La médiane se fonde sur l'estimation de Kaplan-Meier

b) L'IC à 95 % de la médiane

c) Selon le modèle des risques proportionnels de Cox comparant les fonctions de risque associées aux groupes de traitement indiqués

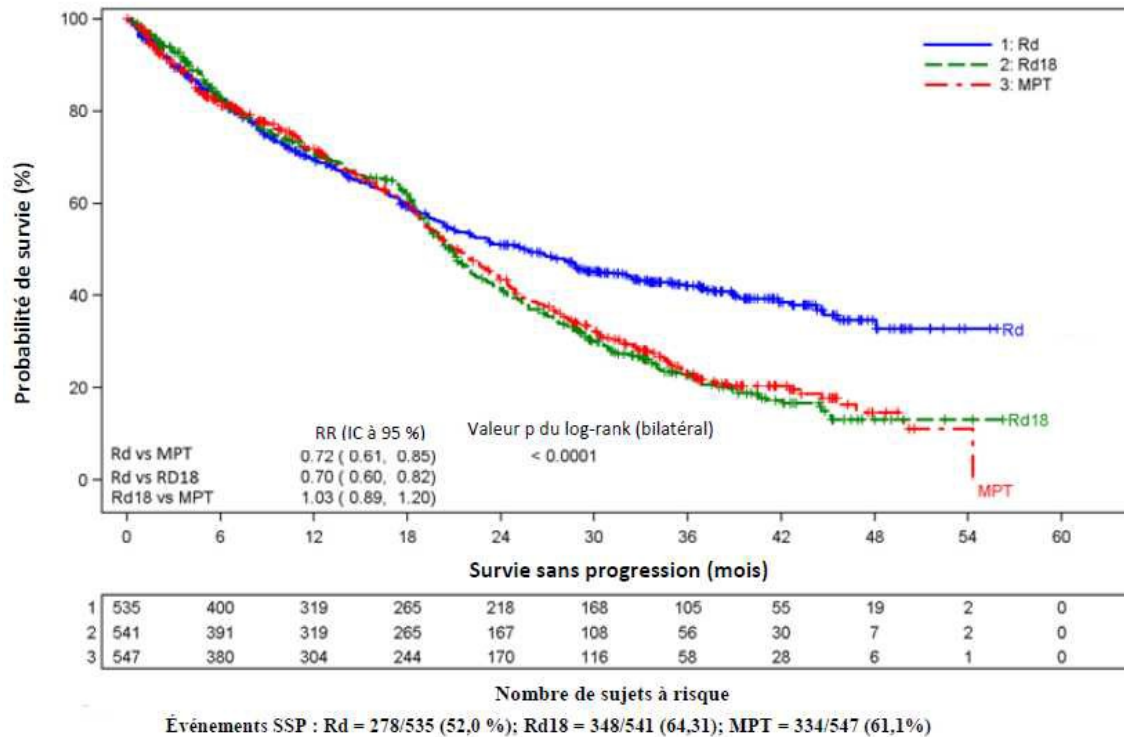
d) La valeur *p* se fonde sur le test log-rank non stratifié des différences entre les courbes de Kaplan-Meier des différents groupes indiqués

e) Meilleure évaluation de réponse durant la phase de traitement de l'étude

f) Date de la fin de la collecte des données = le 24 mai 2013

g) Date de la fin de la collecte des données = le 3 mars 2014

**Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression de l'étude MM - 020^a entre les groupes Rd, Rd18 et MPT (population en IdT)
Date limite de la collecte des données : le 24 mai 2013**



IC = intervalle de confiance; d = dexaméthasone à faible dose; RR = risque relatif; CIAR = Comité indépendant d'adjudication de la réponse; M = melphalan; P = prednisone; SSP = survie sans progression; Rd = Rd administré jusqu'aux premiers signes documentés de progression de la maladie; Rd18 = Rd administré pendant ≤ 18 cycles; T = Thalidomide

a) Selon l'évaluation du CIAR.

Patients atteints de myélome multiple ayant déjà été traité

Études de phase III randomisées, à double insu, avec témoins sous placebo chez des patients atteints de myélome multiple ayant déjà été traité

Caractéristiques démographiques et plan de l'étude

Deux études randomisées (MM-009 et MM-010) ont été menées pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la lénalidomide chez des sujets atteints de myélome multiple qui avaient déjà reçu au moins un traitement. Ces études multicentriques, multinationales, à double insu avec témoins sous placebo ont comparé la lénalidomide plus un traitement par dexaméthasone à forte dose orale pulsée (lénalidomide/dexaméthasone) à un traitement par la dexaméthasone seule (placebo/dexaméthasone), chez des sujets atteints de MM qui avaient déjà reçu au moins un traitement.

Dans les deux études, les sujets du groupe sous lénalidomide/dexaméthasone ont pris 25 mg de lénalidomide par voie orale une fois par jour des jours 1 à 21 et un placebo correspondant en capsule, une fois par jour, des jours 22 à 28 de chaque cycle de 28 jours. Les sujets du groupe sous placebo/dexaméthasone ont pris une capsule de placebo des jours 1 à 28 de chaque cycle de 28 jours. Les sujets des deux groupes traités prenaient

40 mg de dexaméthasone par voie orale, une fois par jour, des jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 de chaque cycle de 28 jours pendant les quatre premiers cycles de traitement. La dose de dexaméthasone était ramenée à 40 mg par voie orale, une fois par jour, des jours 1 à 4 de chaque cycle de 28 jours après les quatre premiers cycles de traitement. Dans les deux études, le traitement devait se poursuivre jusqu'à progression de la maladie.

Des ajustements de la dose ont été autorisés sur la base des résultats cliniques et des résultats des analyses de laboratoire. Des réductions séquentielles de doses à 15 mg par jour, 10 mg par jour et 5 mg par jour étaient autorisées en cas de toxicité (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)

Le Tableau 10 résume les caractéristiques initiales des patients et de leur maladie dans les deux études. Dans les deux études, les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales étaient comparables dans les groupes sous lénalidomide/dexaméthasone et placebo/dexaméthasone.

Tableau 10 : Caractéristiques démographiques et pathologiques initiales

	MM-009 (limite : 28 juin 2005)		MM-010 (limite : 3 août 2005)	
	Lénalidomide / dexaméthasone (n = 177)	PLACEBO/ Dexaméthasone (n = 176)	Lénalidomide /dexaméthasone (n = 176)	PLACEBO/ Dexaméthasone (n = 175)
Caractéristiques des patients				
Âge (ans)				
Médian	64,0	62,0	63,0	64,0
Min., max.	36,0, 86,0	37,0, 85,0	33,0, 84,0	40,0, 82,0
Sexe				
Hommes	106 (59,9 %)	104 (59,1 %)	104 (59,1 %)	103 (58,9 %)
Femmes	71 (40,1 %)	72 (40,9 %)	72 (40,9 %)	72 (41,1 %)
Race/origine ethnique				
Blanche	141 (79,7 %)	148 (84,1 %)	172 (97,7 %)	175 (100,0 %)
Autre	36 (20,3 %)	28 (15,9 %)	4 (2,3 %)	0 (0 %)
Statut fonctionnel ECOG 0-1	157 (88,7 %)	168 (95,5 %)	150 (85,2 %)	144 (82,3 %)
Caractéristiques pathologiques				
Statut du myélome multiple au départ[b]				
I	6 (3,4 %)	5 (2,8 %)	11 (6,3 %)	8 (4,6 %)
II	56 (31,6 %)	55 (31,3 %)	50 (28,4 %)	57 (32,6 %)
III	114 (64,4 %)	116 (65,9 %)	115 (65,3 %)	110 (62,9 %)
Inconnu	1 (0,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Taux médian (min., max.) de β2- microglobuline au départ (mg/L)	3,65 (1,1, 45,0)	3,30 (1,3, 15,2)	3,35 (1, 14,4)	3,25 (1,3, 25,3)
Nombre de traitements antérieurs				
Nombre de traitements antimyélome antérieurs				
1	68 (38,4 %)	67 (38,1 %)	56 (31,8 %)	57 (32,6 %)
≥ 2	109 (61,6 %)	109 (61,9 %)	120 (68,2 %)	118 (67,4 %)
Types de traitements antérieurs				
Greffe de cellules souches	61,0 %	60,2 %	56,3 %	53,7 %
Thalidomide	41,8 %	45,5 %	30,1 %	38,3 %
Dexaméthasone	80,8 %	70,5 %	65,9 %	68,6 %
Bortézomib	10,7 %	11,4 %	4,5 %	4,0 %
Melphalan	33,3 %	30,7 %	56,3 %	52,0 %
Doxorubicine	54,8 %	51,1 %	55,7 %	56,6 %

[a] Il était possible de sélectionner plus d'une catégorie. Par conséquent, les pourcentages pourraient totaliser plus de 100 %.

[b] Le stade du myélome multiple au départ a été déterminé selon les critères de Durrie-Salmon.

L'efficacité et l'innocuité des traitements ont été surveillées lors des visites planifiées à la clinique à l'étape de sélection/départ (dans les 28 jours du jour 1 du cycle 1), aux jours 1, 8 et 15 du cycle 1, aux jours 1 et 15 des cycles 2 et 3, au jour 1 de chaque cycle subséquent et à l'arrêt du traitement. Après l'étude, on communique avec les sujets tous les six mois pour recueillir des données sur la survie, la cause de mortalité et les traitements antimyélome subséquents.

Le paramètre d'efficacité principal des études était le délai jusqu'à progression (TTP pour time to progression). Le TTP était défini par le délai séparant la randomisation et un premier épisode de progression de la maladie ou le décès par suite de la progression de la maladie. Les paramètres d'efficacité secondaires étaient le taux de réponse du myélome, le délai jusqu'à une première complication symptomatique de nature squelettique, le délai jusqu'à la première baisse du statut fonctionnel ECOG et la survie globale (SG). La réponse au traitement a été évaluée au moyen des critères de détermination de la réponse du myélome. Le délai avant survenue d'une complication de nature squelettique n'a pas été analysé en raison du faible nombre d'observations recensées.

Les durées d'observation médianes au moment des analyses préplanifiées ont été de 17 mois dans le cas de l'étude MM-009 et de 16,5 mois dans le cas de l'étude MM-010.

Résultats

Analyses du TTP selon le protocole (paramètre principal)

Dans les deux études, le TTP a été significativement plus long dans le groupe sous lénalidomide/dexaméthasone que dans le groupe sous placebo/dexaméthasone ($p < 0,001$).

Au moment de l'analyse intérimaire pré-planifiée, les critères d'interruption prédéterminés associés à la supériorité du paramètre d'efficacité principal, le TTP (défini en vertu du protocole), avaient été surpassés avec une valeur $p < 0,001$ en faveur du groupe sous lénalidomide/dexaméthasone. Les deux études ont montré que l'association lénalidomide/dexaméthasone était significativement supérieure à la dexaméthasone seule pour le paramètre TTP.

Les sujets du groupe sous placebo/dexaméthasone ont pu être traités au moyen de lénalidomide/dexaméthasone en association, une fois le caractère à l'insu levé.

Tableau 11 : Résumé du délai jusqu'à progression

	Statistiques	MM-009 (date limite : 28 juin 2005)		MM-010 (date limite : 3 août 2005)	
		Lénalidomide / dexaméthasone (n = 177)	PLACEBO/ dexaméthasone (n = 176)	Lénalidomide / dexaméthasone (n = 176)	PLACEBO/ dexaméthasone (n = 175)
TTP [a]	N	177	176	176	175
Progression	n (%)	92 (52,0)	132 (75,0)	82 (46,6)	142 (81,1)
Données censurées	n (%)	85 (48,0)	44 (25,0)	94 (53,4)	33 (18,9)
TTP global (semaines)	Médiane [b]	48,1	20,1	48,7	20,1
	[IC à 95 %]	[36,9, 61,4]	[16,7, 23,1]	[40,9, 72,1]	[18,1, 20,7]
	[c]				
	Moyenne [b]	39,0	20,6	38,0	22,9
	É,-T,	28,55	19,17	27,08	19,03
	Min, Max	0,0, 106,9	0,0, 93,1	0,1, 93,4	0,3, 90,1
Coefficient de risque [IC à 95 %] [d]		0,354 [0,270, 0,466]		0,351 [0,266, 0,463]	
Test de Mantel-Haenszel pour la valeur p [e]		< 0,001		< 0,001	

NÉ : non évaluable

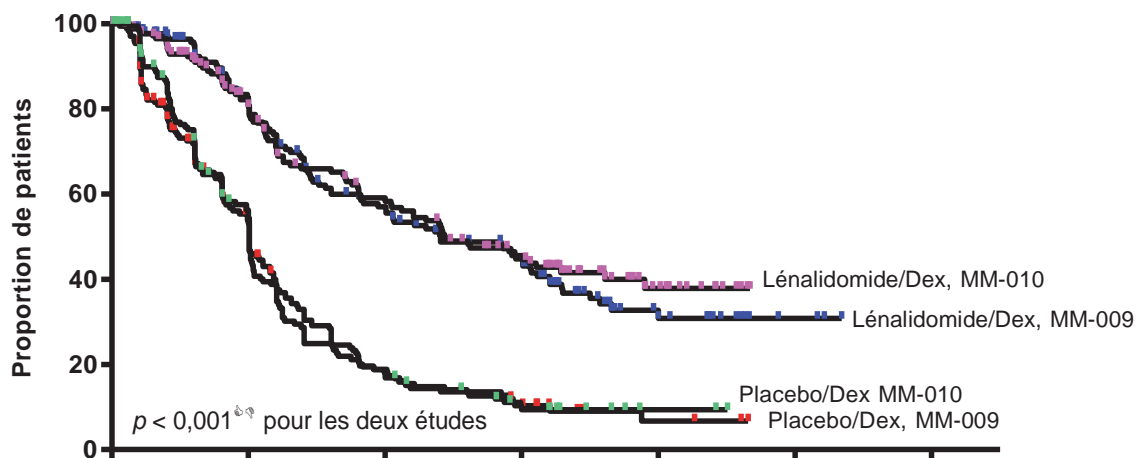
- [a] Le délai jusqu'à progression (TTP) correspondait à l'intervalle séparant la randomisation et la survenue d'un premier épisode de l'un ou l'autre des événements suivants : 1) progression de la maladie selon les critères de réponse du myélome établis par Bladé *et coll.*, 2) suspension de la phase thérapeutique en raison de la progression de la maladie selon l'investigateur, confirmé ou non par les critères de Bladé *et coll.* (TTP mesuré jusqu'à la date de la dernière visite) ou mortalité secondaire à la progression de la maladie durant la phase de traitement (TTP mesuré jusqu'à la date du décès, si le décès est survenu au moment de l'arrêt du traitement ou avant). Le TTP a été censuré à la date de la dernière évaluation de la réponse chez les sujets qui 1) n'avaient pas connu de progression au moment de l'analyse, 2) se sont retirés de la phase de traitement avant que l'on puisse documenter une progression, y compris les sujets décédés de causes indépendantes du myélome multiple ou 3) ont reçu un autre traitement antimyélome, sans progression documentée ou ont éprouvé des réactions indésirables intolérables (chez ces sujets, la date de la dernière évaluation de leur réponse avant la prise d'un autre traitement antimyélome a été utilisée comme date censurée).
- [b] La valeur médiane se fonde sur une estimation de Kaplan-Meier et la moyenne est la moyenne univariée sans ajustement pour censure (c.-à-d., les valeurs moyennes représentent le TTP moyen documenté à la date limite fixée pour l'enregistrement des données, sans tenir compte du fait qu'un nombre substantiel de sujets qui n'avaient pas encore connu de progression ont continué de participer à l'étude).
- [c] Intervalle de confiance (IC) à 95 % appliqué au paramètre TTP médian global.
- [d] Sur la base du modèle des risques proportionnels comparant les fonctions de risque associées aux groupes traités (lénalidomide/dexaméthasone:placebo/dexaméthasone).
- [e] La valeur *p* se fonde sur un test logarithmique par rangs non stratifié à deux variables appliquées aux différences de courbes de survie entre les groupes traités.

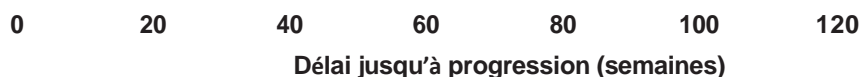
La supériorité de lénalidomide/dexaméthasone par rapport au placebo/dexaméthasone a également été observée, indépendamment du sexe, de l'âge (≤ 65 ans et > 65 ans), des antécédents thérapeutiques (au moyen de chimiothérapie à forte dose et TCS ou absence de tels traitements) ou du nombre de schémas antimyélome précédents 1 p/r à > 1).

La Figure 2 illustre les estimations de Kaplan-Meier du TTP aux dates où le caractère à l'insu des études a été levé.

Figure 2 : Estimation de Kaplan-Meier du délai jusqu'à progression (TTP)

Délai jusqu'à progression, MM-009 / MM-010
Lénalidomide/Dex vs Placebo/Dex
Données jusqu'à la levée du caractère à l'insu (MM 009 : -28 juin 2005, MM 010 : -3 août 2005)





☞ Valeur p tirée du test de Mantel-Haenszel

Survie sans progression (SSP) – Analyse de sensibilité

L'analyse de la survie sans progression (SSP), qui a différé de l'analyse primaire du TTP spécifique au protocole, en ce sens que tous les décès, peu importe la causalité, ont été considérés comme des événements et ont confirmé les résultats observés lors de l'analyse du TTP spécifique au protocole. Des différences très significatives ont été observées entre les groupes ($p < 0,001$) en faveur de lénalidomide/dexaméthasone en association dans les deux études (voir Tableau 12).

Tableau 12 : Sommaire de la survie sans progression (analyse de sensibilité)

	Statistiques	MM-009 (date limite : 28 juin 2005)		MM-010 (date limite : 3 août 2005)	
		Léналidomide/ dexaméthasone (n = 177)	PLACEBO/ dexaméthasone (n = 176)	Léналidomide/ dexaméthasone (n = 176)	PLACEBO/ Dexaméthasone (n = 175)
SSP [a] Délai Progression Données censurées	N n (%) n (%)	177 93 (52,5) 84 (47,5)	176 134 (76,1) 42 (23,9)	176 95 (54,0) 81 (46,0)	175 148 (84,6) 27 (15,4)
SSP globale (semaines)	Médiane [b] [IC à 95 %] [c]	48,0 [36,9, 61,4]	20,1 [16,4, 23,1]	44,1 [34,3, 59,0]	20,1 [16,1, 20,4]
	Moyenne [b] É.-T. Min., max.	39,1 28,52 0,0, 106,9	20,6 19,16 0,0, 93,1	37,7 27,11 0,1, 93,4	22,9 19,01 0,3, 90,1
Coefficient de risques [IC à 95 %] [d]		2,820 [2,148, 3,701]		2,459 [1,891, 3,199]	
Test de Mantel-Haenszel pour la valeur p [e]		< 0,001		< 0,001	

NE : non évaluable

- [a] Correspondait à l'intervalle entre la randomisation et la progression documentée ou le décès de toutes causes, selon la première des deux éventualités.
Si le retrait était dû à des réactions indésirables ou si le traitement avait changé avant la survenue d'une progression documentée ou du décès, ces observations étaient censurées à la date de la dernière évaluation de la progression.
- [b] La médiane se fonde sur l'estimation de Kaplan-Meier et la moyenne est une moyenne univariée, sans ajustement pour tenir compte de la censure (c.-à-d. que les valeurs moyennes représentent la SSP moyenne documentée à la date limite de l'enregistrement des données, sans tenir compte du fait qu'un nombre substantiel de sujets qui n'avaient pas encore connu de progression restaient inscrits à l'étude).
- [c] Intervalle de confiance (IC) à 95 % appliqué à la SSP médiane globale.
- [d] Sur la base du modèle des risques proportionnels comparant les fonctions de risque associées aux groupes traités (lénalidomide/dexaméthasone:placebo/dexaméthasone).
- [e] La valeur p se fonde sur un test logarithmique par rangs non stratifié à une variable appliquée aux différences de courbes de survie entre les groupes traités.

Taux de réponse du myélome (paramètre secondaire)

Dans les deux études, le taux de réponse du myélome a été significativement plus élevé dans le groupe sous

lénalidomide/dexaméthasone que dans le groupe sous placebo/dexaméthasone, tant pour la comparaison globale des catégories de réponses ($p < 0,001$) que pour la comparaison dichotomique des réponses complètes (RC) + réponses rémission (RR) + réponses partielles (RP) ($p < 0,001$) (voir Tableau 13). Les taux de réponse globaux de l'étude 009 concordaient avec ceux de l'étude 010, avec 61,0 % (108/177) des sujets du groupe sous lénalidomide/dexaméthasone de l'étude 009 et 60,2 % (106/176) des sujets du groupe sous lénalidomide/dexaméthasone de l'étude 010 ayant obtenu une RC, une RR plus une RP.

Tableau 13 : Sommaire des taux de réponse du myélome selon des évaluations des meilleures réponses (études MM-009 et MM-010)

Réponses [a, b]	Étude MM-009 (date limite : 28 juin 2005)		Étude MM-010 (date limite : 3 août 2005)	
	Lénalidomide / dexaméthasone (N = 177)	PLACEBO/ dexaméthasone (N = 176)	Lénalidomide / dexaméthasone (N = 176)	PLACEBO/ dexaméthasone (N=175)
Réponse complète (RC)	25 (14,1 %) [g]	1 (0,6 %)	28 (15,9 %) [g]	6 (3,4 %)
Réponse partielle (RP)	31 (17,5 %)	18 (10,2 %)	32 (18,2 %)	20 (11,4 %)
Maladie stable (MS)	54 (30,5 %)	102 (58,0 %)	53 (30,1 %)	97 (55,4 %)
Maladie évolutive (MÉ)	5 (2,8 %)	25 (14,2 %)	3 (1,7 %)	25 (14,3 %)
Non évaluable (NÉ) [c]	10 (5,6 %)	14 (8,0 %)	14 (8,0 %)	11 (6,3 %)
Valeur p [d]	< 0,001		< 0,001	
Réponse dichotomisée				
RC, RR ou RP	108 (61,0 %)	35 (19,9 %)	106 (60,2 %)	42 (24,0 %)
MS, MÉ ou NÉ	69 (39,0 %)	141 (80,1 %)	70 (39,8 %)	133 (76,0 %)
Valeur p [e]	< 0,001		< 0,001	
Risque relatif [f] [IC à 95 %]	6,31 [3,91, 10,17]		4,80 [3,03, 7,59]	

- [a] Réponse fondée sur la revue de toutes les données d'évaluation du myélome à l'aide des critères de Bladé et coll.
- [b] La réponse correspond à l'évaluation la plus élevée de la réponse durant la phase thérapeutique de l'étude.
- [c] Inclut des sujets qui ne présentaient aucune donnée quant à l'évaluation de leur réponse au moment de la date limite pour l'enregistrement des données et ceux dont la seule évaluation donnait « réponse non évaluable ». Cette catégorie n'a pas été incluse dans le test de Wilcoxon.
- [d] Probabilité déduite du test de Wilcoxon.
- [e] Probabilité déduite du test du chi carré de Pearson corrigé en fonction de la continuité
- [f] Risque relatif (lénalidomide:placebo)
- [g] Risque significativement plus élevé dans le groupe sous lénalidomide/dexaméthasone que dans le groupe sous placebo/dexaméthasone ($p < 0,003$, test du chi carré de Pearson corrigé en fonction de la continuité).

Selon les analyses des sous-groupes, le taux de réponse du myélome (RC + RR + RP) et le taux de RC ont été significativement plus élevés dans le groupe sous lénalidomide/dexaméthasone que dans le groupe sous placebo/dexaméthasone, indépendamment du sexe, de l'âge (≤ 65 ans ou > 65 ans), des antécédents thérapeutiques (au moyen de chimiothérapie à forte dose et TCS ou sans de tels traitements) ou du nombre de schémas antimyélome précédents (1 vs ≥ 1). Le taux de réponse du myélome (RC + RR + RP) et le taux de RC a également été significativement plus élevé dans le groupe sous lénalidomide/dexaméthasone que dans le groupe sous placebo/dexaméthasone, tant chez les sujets qui présentaient un taux de $\beta 2$ -microglobuline de départ $\leq 2,5$ mg/L que chez ceux qui présentaient un taux de $\beta 2$ -microglobuline de départ $> 2,5$ mg/L.

Survie globale (paramètre secondaire)

Selon les données regroupées de l'étude 009 et de l'étude 010 au moment de la levée du caractère à l'insu, la survie globale (SG) était significativement plus longue ($p < 0,001$) chez les sujets traités par lénalidomide/dexaméthasone que chez les sujets traités par placebo/dexaméthasone. Les sujets du groupe sous placebo/dexaméthasone pouvaient recevoir un traitement par lénalidomide/dexaméthasone en association après

la levée du caractère à l'insu. En date de janvier 2007, la SG était significativement plus longue ($p = 0,015$) chez les sujets traités par lénalidomide/dexaméthasone que chez les sujets traités par placebo/dexaméthasone (voir Tableau 14). Toutefois, il faut tenir compte du facteur de confusion produit par les effets de la permutation des sujets sous placebo/dexaméthasone. En tout, 146 patients (96 de l'étude MM-009 et 50 de l'étude MM-010) sont passés à l'autre groupe pour recevoir la lénalidomide avant la levée du caractère à l'insu. Après la levée du caractère à l'insu, en tout, 19 patients (5 de l'étude MM-009 et 14 de l'étude MM-010) sont passés au groupe sous lénalidomide/dexaméthasone.

Tableau 14 : Sommaire de la survie globale en date de janvier 2007 : Population en intention de traiter

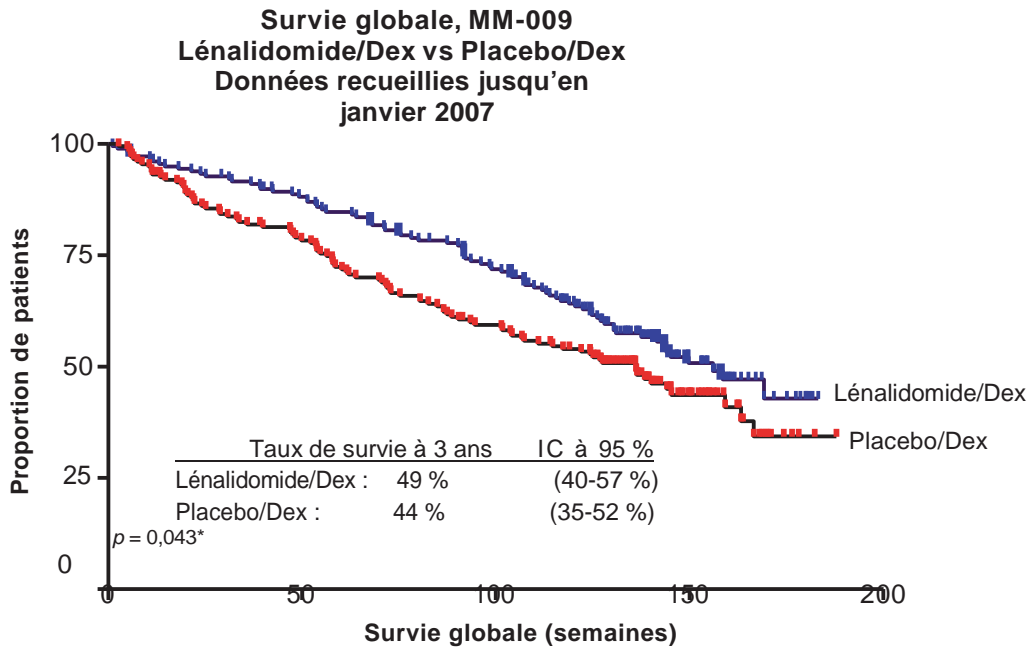
Survie globale (SG) Statistiques	Données regroupées	
	Lénalidomide/ dexaméthasone n = 353	PLACEBO/ dexaméthasone n = 351
Sujets décédés, n (%)	152 (43,1)	180 (51,3)
SG médiane depuis la randomisation, semaines [a]	149,7	133,3
IC à 95 % [b]	[141,6, NE]	[111,0, 151,7]
Moyenne \pm É.-T.	101,5 \pm 51,39	92,4 \pm 53,86
Min., max.	1,1, 183,1	0,0, 187,9
Rapport des coefficients de risque [c]	0,765 [0,616, 0,949]	
Valeur p [d]	0,015	
Taux de survie à trois ans (IC à 95 %)	47 % (40 – 54 %)	43 % (37 – 49 %)

Notes : La médiane dans ce tableau se fonde sur une estimation de Kaplan-Meier et la moyenne est la moyenne univariée, sans ajustement pour censure.

NE = non évaluable

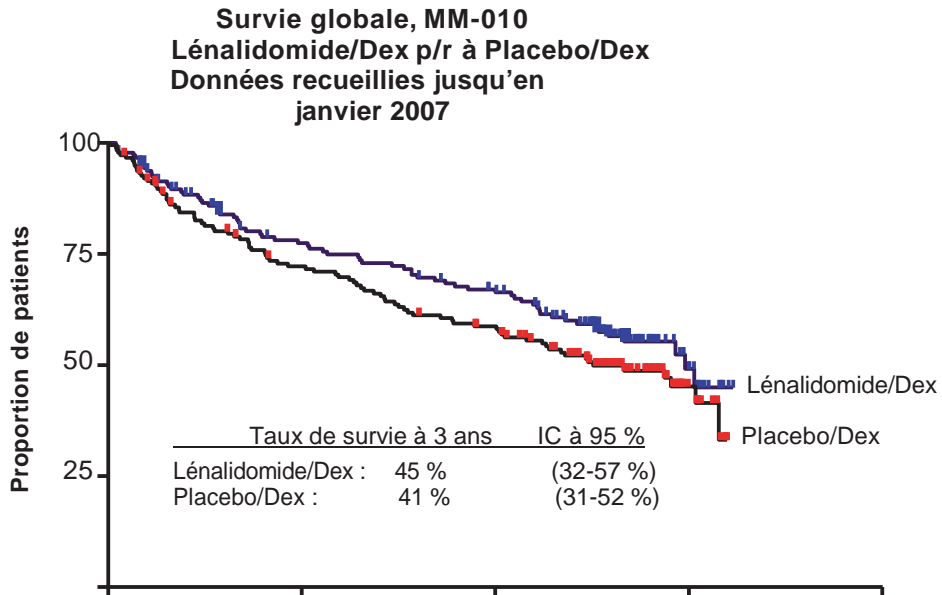
- [a] Pour des sujets décédés durant la phase de suivi et dont la date du décès n'est pas disponible, les dates des visites de suivi sont utilisées comme les dates de décès.
- [b] Intervalle de confiance (IC) à 95 % appliqué au temps de survie médian.
- [c] Sur la base d'un modèle des risques proportionnels comparant les fonctions de risque associées au groupes traités (lénalidomide/dexaméthasone:placebo/dexaméthasone)
- [d] La valeur p se fonde sur un test logarithmique par rangs non stratifié à une variable appliquée au différences de courbes de survie entre les groupes traités.

Figure 3 : Données de survie globale tirées de l'étude CC-5013-MM-009; janvier 2007



*Valeur p tirée du test Mantel-Haenszel

Figure 4 : Données de survie globale tirées de l'étude CC-5013-MM-010; janvier 2007





* Valeur p tirée du test Mantel-Haenszel

Délai avant le premier épisode d'aggravation du rendement fonctionnel ECOG (paramètre secondaire)

Le délai de survenue d'une première aggravation du score de rendement fonctionnel ECOG a été significativement plus long chez les sujets traités par lénalidomide/dexaméthasone que chez les sujets traités par placebo/dexaméthasone dans l'étude 009 ($p = 0,012$). Aucune différence significative quant au délai de survenue d'une première aggravation de l'indice de rendement fonctionnel ECOG n'a été observée entre les groupes sous lénalidomide/dexaméthasone et placebo/dexaméthasone dans l'étude 010.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude randomisée ouverte avec permutation croisée a été menée pour comparer la biodisponibilité de doses simples de 10 mg de lénalidomide, administrées à raison de 4 capsules de 2,5 mg ou de 2 capsules de 5 mg de lénalidomide. L'étude a été menée auprès de 27 adultes de sexe masculin en bonne santé à jeun.

Tableau 15 : Sommaire des données de biodisponibilité comparatives

Léналidomide 10 mg D'après les données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% du CV)				
Paramètre	Capsules de 2,5 mg de lénalidomide (produit à l'essai)	2 capsules de 5 mg de lénalidomide (produit de référence)*	Rapport des moyennes géométriques en %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _t (ng•h/mL)	541,30 548,82 (17,4)	528,99 537,90 (18,9)	101,65	98,46 – 104,93
ASC _∞ (ng•h/mL)	555,09 561,89 (16,5)	547,23 555,10 (17,5)	100,80	97,85 – 103,84
C _{max} (ng/mL)	171,59 176,26 (23,7)	169,17 176,58 (30,8)	101,83	92,70 – 111,87
t _{max} [§] (h)	0,75 (0,50 – 2,50)	0,75 (0,50 – 1,50)		
t _{1/2} [†] (h)	3,54 (19,4)	3,39 (19,3)		

* Léналidomide en capsules de 5 mg, Celgene Inc., Canada.

§ Exprimé sous forme de médiane (éventail) seulement.

† Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% du CV) seulement.

Une étude randomisée ouverte avec inversion de traitement a été menée pour comparer la biodisponibilité de doses simples de 20 mg de lénalidomide administrées à raison d'une capsule de 20 mg de lénalidomide ou de quatre capsules de 5 mg de lénalidomide. L'étude a porté sur 28 sujets de sexe masculin en bonne santé, à jeun.

Tableau 16 : Sommaire des données de biodisponibilité comparatives

Léналidomide 20 mg D'après les données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% du CV)				
Paramètre	1 capsule de 20 mg de lénalidomide	4 capsules de 5 mg de lénalidomide (produit de référence)*	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASCt (ng•h/mL)	1046,95 1059 (15,6)	1025,77 1037 (15,5)	102,07	99,77 – 104,41
ASC ∞ (ng•h/mL)	1089,40 1102 (16,0)	1061,57 1074 (15,7)	102,62	99,98 – 105,34
C _{max} (ng/mL)	321,64 330 (23,3)	310,22 321 (28,0)	103,68	96,57 – 111,31
T _{max} ^a (h)	0,89 (0,50 – 3,00)	0,75 (0,50 – 2,50)		
T _½ ^b (h)	3,10 (11,7)	3,07 (12,4)		

* Léналidomide en capsules de 5 mg, Celgene Inc., Canada.

a) Exprimé sous forme de médiane (éventail) seulement.

b) Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV, %) seulement.

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres de biodisponibilité de deux types de capsules de lénalidomide —Teva-Lenalidomide (Teva Canada Limitée) et REVLIMID® (Celgene Inc.) (chacune 25 mg de lénalidomide) —, mesurés chez des sujets (N = 26) de sexe masculin adultes en bonne santé, à jeun, dans le cadre d’une étude de bioéquivalence, croisée, ouverte, à répartition aléatoire, équilibrée, à deux traitements, deux périodes, dans laquelle les sujets ont reçu une dose unique de lénalidomide. Le tableau ci-après présente une comparaison des données de biodisponibilité obtenues chez les 23 sujets qui étaient inclus dans l’analyse statistique.

Léналidomide (1 × 25 mg)				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l’essai ¹	Produit de référence ²	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	1549,1 1599,8 (21,9)	1537,6 1580,3 (21,0)	100,8	98,4 - 103,3
ASC _I (ng•h/mL)	1602,9 1657,7 (22,6)	1590,8 1636,8 (21,5)	100,8	98,4 - 103,3
C _{max} (ng/mL)	460,0 476,7 (25,4)	425,0 440,6 (27,3)	108,5	100,7 - 117,0
t _{max} ³ (h)	0,75 (0,50 - 1,75)	0,75 (0,33 - 2,00)		
t _{1/2} ⁴ (h)	3,1 (8,9)	3,0 (7,8)		

1. Teva-Lenalidomide (chlorhydrate de lénalidomide) en capsules de 25 mg (Teva Canada Limitée).

2. REVLIMID® (lénalidomide) en capsules de 25 mg, Celgene Europe Limited, Royaume-Uni; achetées en Allemagne.

3. Exprimé sous forme de médiane arithmétique (intervalle) seulement.

4. Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Tableau 17 : Études de toxicité

Titre de l'étude	Observations
Étude de toxicité sur une dose intraveineuse unique chez la souris	Aucune souris n'est morte après l'administration d'une dose intraveineuse unique de 40 mg/kg.
Étude de toxicité sur une dose orale unique chez la souris	Aucune souris n'est morte après l'administration d'une dose orale simple de 2000 mg/kg.
Étude de toxicité sur une dose intraveineuse unique chez le rat	Aucun rat n'est mort après l'administration d'une dose intraveineuse unique de 40 mg/kg.
Étude de toxicité sur une dose orale unique chez le rat	Aucun rat n'est mort après l'administration d'une dose orale simple de 2000 mg/kg.
Étude de toxicité et d'établissement des doses administrées pendant 7 jours par voie orale (gavage) chez la souris	Les femelles qui ont reçu les doses élevées ont présenté de légères augmentations du poids de leur foie ($p < 0,05$). NSEN0 = 1000 mg/kg/jour.
Étude de toxicité et d'établissement des doses administrées pendant 7 jours par voie orale (gavage) chez le rat	Baisse des indices de globules rouges chez les mâles traités. Augmentation de l'urée et de la créatinine chez les mâles traités aux doses de 500 et de 2000 mg/kg. Augmentation du poids des reins chez les mâles recevant des doses de 500 et de 2000 mg/kg. NSEN0 < 500 mg/kg/jour.
Étude de toxicité par voie orale de 28 jours (gavage) chez le rat	Le poids corporel et la consommation d'aliments ont diminué chez les mâles qui recevaient les doses élevées. Des cristaux non identifiés ont été notés dans l'urine des animaux traités. À la semaine 4, une fréquence accrue de protéinurie et d'hématurie a été notée chez les mâles qui prenaient la dose élevée. Des dépôts de poudre blanche ont été notés dans l'urine des animaux qui recevaient les doses moyennes et élevées. Une nécrose tubulaire ou une néphropathie de modérée à grave a été notée chez les rats qui prenaient les doses élevées. Légère diminution des paramètres érythrocytaires chez les mâles qui recevaient les doses élevées. NSEN0 = 300 mg/kg/jour.
Étude de toxicité par voie orale de 13 semaines (gavage) chez le rat	Diminution du gain pondéral et cristaux non identifiés dans l'urine avec les doses moyennes et élevées. NSEN0 = 75 mg/kg/jour.
Étude de toxicité par voie orale (administration par gavage) de 26 semaines (avec une période de rétablissement sans	Des rats mâles et femelles ont reçu 0, 75, 150 ou 300 mg/kg/jour pendant 26 semaines. Au cours de cette étude, on a constaté la mort de trois animaux non liée au traitement; 1 mâle qui recevait la dose de 300 mg/kg et 2 femelles, l'un du groupe témoin et l'autre du groupe sous 150 mg/kg. Aucun signe clinique lié au traitement n'a été observé durant

Titre de l'étude	Observations
traitement de 4 semaines) chez le rat	le traitement et durant les périodes sans traitement. L'hématologie, la biochimie clinique, l'analyse d'urine et les résultats ophtalmoscopiques n'ont pas été affectés par le traitement. À la fin du traitement, on a noté de légères diminutions de 16 % et de 9 %, respectivement, du poids moyen/groupe non ajusté des foies et du rapport poids des organes:poids du corps chez les mâles qui recevaient 300 mg/kg/jour. Sur le plan microscopique, une augmentation de la fréquence de la minéralisation pelvienne liée au traitement a été observée dans le rein à toutes les doses. Après 4 semaines, la correction de cet effet a été observée dans le groupe qui recevait la dose élevée. Le NSENO était de 75 mg/kg/jour.
Étude de toxicité par voie orale (gavage) de 28 jours chez le singe	Un animal moribond a été sacrifié. L'animal présentait des hausses de ses taux d'urée, de créatinine et de bilirubine. Atteintes de la moelle osseuse et de l'appareil lymphocytaire, des reins, du tractus digestif et du foie. Une atrophie mineure du thymus, de la rate et des ganglions lymphatiques périphériques, et une altération de l'hématopoïèse ont été notées. Le NSENO n'a pas été atteint.
Étude de toxicité par voie orale (gavage) de 28 jours chez le singe	Aucun effet lié au traitement. NSENO = 2 mg/kg/jour.
Étude de toxicité par voie orale (gavage) de 13 semaines chez le singe	La dose plus élevée, 2 mg/kg/jour, a été le NSENO. Des signes d'activité pharmacodynamique ont été notés à toutes les doses.
Étude de toxicité par voie orale (administration par gavage) de 52 semaines chez le singe	Un certain nombre d'animaux qui recevaient 4 et 6 mg/kg/jour ont été sacrifiés précocement en raison d'une toxicité au jour 135. Chez ces animaux, les observations liées au traitement ont été : grave baisse des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes, hémorragie pluriorganique, inflammation du tractus digestif et atrophie lymphoïde et myéloïde. Pour les animaux qui recevaient 1 et 2 mg/kg/jour, une suppression légère mais inconstante de la numération des globules blancs à 2 mg/kg/jour a été observée. L'histologie à 52 semaines a montré une atrophie du thymus avec les deux doses. Après 7 semaines de récupération, les numérations plaquettaires et leucocytaires étaient semblables à celles des témoins; les effets sur le thymus ont été partiellement corrigés. Le NSENO de cette étude a été de 1 mg/kg/jour.

Pouvoir carcinogène : Aucune étude de cancérogénicité n'a porté sur la lénalidomide.

Génotoxicité : La lénalidomide n'a donné lieu à aucune mutation lors du test de Ames, de tests d'aberrations chromosomiques sur des lymphocytes du sang périphérique humain mis en culture ou de tests de mutation du locus de la thymidine kinase (tk) des cellules du lymphome de souris L5178Y. La lénalidomide n'a pas augmenté la transformation morphologique dans le test embryonnaire de hamster syrien ni induit de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques de la moelle osseuse de rats mâles.

Toxicologie relative à la reproduction et au développement :

Tableau 18 : Études sur la reproduction et le développement

Titre de l'étude	Observations
Étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce	Une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, avec l'administration de lénalidomide jusqu'à 500 mg/kg, n'a donné lieu à aucune toxicité parentale ni à aucun effet indésirable sur la fertilité.
Études de développement embryofœtal	<p>Des études de toxicité sur le développement embryofœtal ont été menées chez le rat, le lapin et le singe. Chez le singe, des malformations ont été observées chez les rejetons de guenons ayant reçu de la lénalidomide à une dose d'à peine 0,5 mg/kg/jour durant la gestation. L'exposition des singes à de telles doses (ASC de 378 ng•h/mL) correspondait à 0,17 fois l'exposition résultant d'une dose clinique humaine de 25 mg/jour (ASC de 2215 ng•h/mL). Les malformations observées variaient de raideur et légère malrotation des pattes arrière, avec la dose de 0,5 mg/kg/jour de lénalidomide, à des malformations externes graves, comme des portions de pattes courbées, courtes, mal formées, en malrotation et/ou absentes, à de l'oligo- ou de la polydactylie, avec la dose de 4 mg/kg/jour de lénalidomide. Ces malformations externes étaient en corrélation avec des signes affectant le squelette et ressemblaient à ce qui s'observe lors du traitement de contrôle positif par la thalidomide.</p> <p>Chez les lapins, les NSENO maternels et développementaux pour la lénalidomide ont été de 3 mg/kg/jour. L'exposition des lapins à cette dose (ASC de 2 858 ng•h/ml) a été 2,3 fois plus élevée que chez les patients traités au moyen de 10 mg de lénalidomide selon l'ASC. L'exposition chez les patients traités au moyen de 25 mg de lénalidomide a été environ la même que chez les lapins à la dose NSENO, selon l'ASC. Il a été démontré que la lénalidomide exerce un effet embryocide chez les lapins à une dose de 50 mg/kg. La toxicité développementale associée aux doses de 10 et de 20 mg/kg/jour a été caractérisée par une légère diminution du poids fœtal, des fréquences accrues de perte post-implantation et des anomalies externes macroscopiques chez les fœtus, en lien avec la morbidité et les effets pharmacocinétiques de la lénalidomide (décoloration violacée de la peau du corps entier).</p>
Étude de développement prénatal et post-natal :	<p>Une étude de développement pré- et post-natal chez le rat a révélé peu d'effets secondaires sur les rejetons de rates traitées par lénalidomide à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg (environ 600 fois et 240 fois la dose humaine de 10 et de 25 mg, respectivement selon la surface corporelle).</p> <p>Les expositions à la lénalidomide à ces doses ont été ≥ 128 fois et 50 fois plus importantes que chez les patients traités au moyen de 10 mg et de</p>

Titre de l'étude	Observations
	25 mg, respectivement selon l'ASC. Les rejets mâles ont manifesté un léger retard de maturation sexuelle et les rejets femelles ont présenté un gain pondéral légèrement moindre durant la gestation lorsqu'ils étaient accouplés avec des rejets mâles.

Pharmacologie non clinique

La lénalidomide est un puissant agent antinéoplasique, immunomodulateur et anti-angiogénique efficace par voie orale. Les propriétés pharmacologiques de la lénalidomide ont été caractérisées *in vitro* et *in vivo* lors d'études non BPL qui se penchaient sur le risque d'effets pharmacologiques secondaires indésirables, quels qu'ils soient. Les résultats de ces études démontrent que la lénalidomide induit l'expression de l'hémoglobine fœtale au moment de la différenciation des cellules souches hématopoïétiques CD34+ dans un modèle de différenciation de cellules érythroïdes progénitrices, inhibe la prolifération de diverses lignées de cellules tumorales hématopoïétiques et de cellules tumorales plasmiques de myélome multiple (MM) et inhibe l'angiogenèse *in vitro* en bloquant la formation de microvaisseaux et de tubes cellulaires endothéliaux, de même que la migration et l'adhésion des cellules endothéliales et *in vivo* en réduisant la densité des microvaisseaux dans le modèle de fenêtré mésentérique de rats et dans le modèle de tumeurs de MM de la souris BNX. De plus, la lénalidomide stimule la prolifération des lymphocytes T et la production d'interleukine (IL)-2 et d'interféron-gamma, augmente le nombre et l'activité des lymphocytes T et des cellules tueuses naturelles (ou NK pour *natural killer*) et inhibe la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, y compris le facteur alpha de nécrose tumorale, l'IL-1 β , l'IL-6 et l'IL-12 et augmente la sécrétion de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 à partir des cellules mononucléaires du sang périphérique.

Parmi les effets cellulaires énumérés ci-dessus (stimulation des lymphocytes T, inhibition de la prolifération des cellules tumorales et inhibition de la migration des cellules endothéliales), certains sont associés à la modulation de la voie Akt, laissant supposer que cette importante voie de transmission des signaux soit une cible moléculaire clé de la lénalidomide.

Chez le rat et le singe, la lénalidomide est éliminée à un taux modéré à partir de la circulation systémique et rapidement absorbé avec une biodisponibilité orale $\geq 50\%$ chez le rat et chez le singe. Chez les animaux, l'exposition systémique a augmenté de manière proportionnelle aux doses, sans accumulation notable après administration de plusieurs doses de lénalidomide.

La fixation de la lénalidomide aux protéines du plasma est faible (liée à 19-29 %) chez des espèces non cliniques, de même que chez l'être humain. La radioactivité dérivée de la lénalidomide marquée au ^{14}C est largement distribuée dans les tissus chez le rat. Une distribution très limitée de la radioactivité s'observe dans le système nerveux central (moins de 5 % des taux sanguins).

La lénalidomide n'est pas sujette au métabolisme dépendant du cytochrome P₄₅₀ *in vitro*. Elle subit l'hydrolyse dans un milieu aqueux et dans le plasma animal et humain. Les énantiomères de la lénalidomide subissent une interconversion facile dans le plasma animal humain *in vitro*.

Après l'administration orale de lénalidomide marquée au ^{14}C à des rats et à des singes, l'excrétion de la radioactivité est rapide et se fait par voie urinaire et fécale. Chez les rats comme chez les singes, la principale composante de la radioactivité excrétée est la molécule-mère (de 50 à 58 % de la dose). La dose de radioactivité restante est excrétée sous la forme de plusieurs métabolites comprenant des

formes isomériques des métabolites hydrolytiques (de 5 à 10 % de la dose), un conjugué *N*-acétyl (moins de 3 % de la dose) et des isomères d'un conjugué de glucose (moins de 13 % de la dose). Ainsi, il existe plusieurs mécanismes de clairance qui contribuent à l'élimination globale du lénalidomide dans des modèles animaux.

La lénalidomide n'inhibe ni n'induit les isoformes du cytochrome P₄₅₀ *in vitro*. Elle risque donc peu de donner lieu à des interactions médicament-médicament lorsqu'elle est administrée avec des substrats du cytochrome P₄₅₀. *In vivo* chez le rat et chez le singe, l'administration prolongée de lénalidomide n'a entraîné aucune induction des enzymes du cytochrome P₄₅₀. La lénalidomide *in vitro* est un substrat faible, mais non un inhibiteur de la glycoprotéine P. Par conséquent, aucune interaction médicament-médicament pertinente n'est à prévoir entre la lénalidomide et les substrats ou inhibiteurs de la glycoprotéine P.

Pharmacologie de l'innocuité non clinique

Les résultats d'études pharmacologiques d'innocuité ont montré que la lénalidomide n'a pas induit de changements comportementaux ou autonomes lorsqu'elle était administrée par voie orale à des rats mâles à des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg, n'a pas produit d'inhibition majeure du canal potassique cardiaque humain cloné (hERG) (CI50 > 786,7 µM) *in vitro* et n'a pas induit quelque anomalie cardiovasculaire ou respiratoire biologiquement significative que ce soit lorsqu'elle était administrée par voie intraveineuse à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg chez des chiens anesthésiés.

Toxicologie particulière : Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal pour évaluer le pouvoir toxicologique particulier de la lénalidomide.

Toxicologie juvénile : Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal pour évaluer le pouvoir toxicologique particulier de la lénalidomide chez les jeunes animaux.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

Capsules REVLIMID, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg et 25 mg, numéro de contrôle de la présentation : 261854, monographie de produit, Celgene Inc., 2 août 2022.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTeva-Lenalidomide

Capsules de lénalidomide

MYÉLOME MULTIPLE

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **Teva-Lenalidomide**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **Teva-Lenalidomide**.

Teva-Lenalidomide ne peut être donné qu'aux patients inscrits au programme Teva LenAid et qui répondent à tous ses critères d'admissibilité. Teva LenAid est un programme de distribution contrôlée de Teva-Lenalidomide.

Mises en garde et précautions importantes

Teva-Lenalidomide ne doit être prescrit que par un professionnel de la santé qui connaît bien l'utilisation des médicaments anticancéreux et qui est inscrit au programme de distribution contrôlée Teva LenAid. Teva-Lenalidomide n'est accessible qu'en vertu d'un programme de distribution contrôlée appelé Teva LenAid.

Grossesse : Des anomalies congénitales, des mortinaissances (décès d'un bébé à naître) et des avortements spontanés (fausses couches) peuvent survenir chez les femmes qui prennent du Teva-Lenalidomide pendant leur grossesse et chez les partenaires féminines enceintes de patients masculins prenant du Teva-Lenalidomide. Voir la section **Autres mises en garde pertinentes**, ci-dessous, pour plus d'informations sur les conditions que les patients féminins et masculins doivent remplir s'ils prennent Teva-Lenalidomide.

Des effets secondaires graves peuvent survenir lors de l'utilisation de Teva-Lenalidomide et pourraient comprendre :

- **Troubles hématologiques** : une diminution de la production de globules sanguins qui donne lieu à des taux très faibles de globules blancs (**neutropénie**) et de plaquettes (**thrombocytopénie**);
- **Caillots sanguins** : des caillots sanguins dans les veines des jambes ou des bras (**thrombose veineuse profonde**), dans les poumons (**embolie pulmonaire**) et dans les artères (**crises cardiaques** et **AVC**). Votre professionnel de la santé peut vous prescrire un anticoagulant pendant votre traitement avec Teva-Lenalidomide afin de réduire ce risque;
- **Problèmes de foie** : le traitement par Teva-Lenalidomide peut entraîner un risque accru de troubles hépatiques pouvant causer la mort;
- **Réactions allergiques graves**

Voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre**, ci-dessous, pour plus d'informations sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

À quoi Teva-Lenalidomide sert-il?

Teva-Lenalidomide est utilisé en association avec la dexaméthasone pour traiter les patients adultes atteints de myélome multiple qui ne sont pas admissibles à une greffe de cellules souches. Le myélome multiple est un cancer des cellules plasmatiques. Les cellules plasmatiques se trouvent dans la moelle osseuse. Les cellules plasmatiques fabriquent une protéine appelée anticorps. Certains anticorps peuvent attaquer et détruire les microbes responsables de maladies. Les patients atteints de ce type de cancer ont parfois une faible numération des globules sanguins et des problèmes immunitaires qui les rendent plus sujets aux infections, comme la pneumonie. Les os peuvent être touchés, comme en témoignent des douleurs et des fractures osseuses.

Comment Teva-Lenalidomide agit-il?

Teva-Lenalidomide agit de plusieurs façons à l'intérieur de la moelle osseuse pour enrayer ou ralentir la croissance des cellules cancéreuses du myélome.

Quels sont les ingrédients de Teva-Lenalidomide?

Ingrédient médicinal : lénalidomide

Ingrédients non médicinaux : AD&C bleu n° 2 (capsules de 2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg), cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gélatine, oxyde de fer jaune (capsules de

2,5 mg, 10 mg, 20 mg), silice colloïdale anhydre et talc.

Teva-Lenalidomide est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Capsules de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg et 25 mg.

Vous ne devez pas prendre Teva-Lenalidomide si :

- vous êtes allergique à la lénalidomide, à la pomalidomide ou à la thalidomide ou à l'un ou l'autre des ingrédients de Teva-Lenalidomide (*voir Quels sont les ingrédients de Teva-Lenalidomide?*).
- vous êtes enceinte ou risquez de devenir enceinte.
- vous allaitez.
- vous êtes un patient de sexe masculin incapable de suivre ou de respecter les mesures contraceptives du programme Teva LenAid.
- vous avez un faible taux de plaquettes dans votre sang.

Avant de prendre Teva-Lenalidomide, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous êtes atteint de leucémie lymphoïde chronique (LLC) et ne participez pas à un essai clinique. **Teva-Lenalidomide peut aggraver le risque de décès chez les personnes atteintes de leucémie lymphoïde chronique (LLC);**
- vous souffrez de problèmes rénaux;
- vous souffrez d'une maladie du foie;
- vous souffrez de problèmes sanguins;
- vous souffrez ou avez souffert de problèmes cardiaques (fréquence cardiaque irrégulière, crise cardiaque);
- vous fumez;
- vous souffrez d'hypertension artérielle;
- vous souffrez d'hypercholestérolémie;
- vous avez déjà souffert d'une infection virale, y compris de l'herpès zoster (aussi appelé zona) et/ou de l'hépatite B (infection virale du foie);
- vous avez eu une greffe d'organe.

Autres mises en garde pertinentes :

Teva-Lenalidomide peut causer des anomalies congénitales et des avortements spontanés. Pour prendre ce médicament, vous devez obéir aux conditions suivantes :

1. Femmes en âge de procréer :

- Discutez avec votre professionnel de la santé des options de contraception qui vous conviennent pendant votre traitement par Teva-Lenalidomide.
- Vous devez utiliser simultanément au moins deux méthodes contraceptives efficaces.
- Utilisez ces deux méthodes contraceptives efficaces :
 - Pendant au moins 4 semaines avant de commencer le traitement par Teva-Lenalidomide;
 - Pendant les interruptions du traitement par Teva-Lenalidomide;
 - Pendant la durée du traitement par Teva-Lenalidomide;
 - Pendant au moins 4 semaines après avoir cessé le traitement par Teva-Lenalidomide
- Vous devez avoir deux tests de grossesse négatifs avant de débiter le traitement :

- Le premier, de 7 à 14 jours avant de débiter le traitement;
- Le second, dans les 24 heures avant de débiter le traitement.
- Vous devez avoir des tests de grossesse négatifs pendant le traitement :
 - Une fois par semaine pendant les 4 premières semaines;
 - Une fois toutes les 4 semaines (ou une fois toutes les 2 semaines si vos menstruations sont irrégulières) pendant la durée du traitement et pendant les interruptions de traitement.
- Vous devez subir un dernier test de grossesse 4 semaines après avoir cessé Teva-Lenalidomide.

2. Hommes :

- La lénalidomide est présente dans le sperme des patients qui prennent ce médicament. Utilisez un condom chaque fois que vous avez un rapport sexuel avec une femme enceinte ou fertile. Cette mesure est obligatoire, même si vous avez subi avec succès une vasectomie. Le condom doit être utilisé :
 - Pendant que vous prenez Teva-Lenalidomide;
 - Pendant les interruptions de traitement; et
 - Pendant 4 semaines après avoir cessé Teva-Lenalidomide.
- Ne faites pas de dons de sperme pendant que vous prenez Teva-Lenalidomide et pendant 4 semaines après avoir cessé Teva-Lenalidomide.
- Informez votre partenaire sexuelle fertile que :
 - Vous prenez Teva-Lenalidomide;
 - Il y a un risque d'anomalies congénitales, de mortinatalité et d'avortement spontané si un fœtus est exposé à votre sperme;
 - Vous devez utiliser un condom.

3. Tous les patients :

- **Teva-Lenalidomide peut causer des anomalies congénitales, la mortinatalité et des avortements spontanés et toute méthode contraceptive peut échouer.**
- **Communiquez immédiatement votre professionnel de la santé si vous croyez que vous ou votre partenaire de sexe féminin est enceinte.**
- **Parlez à votre professionnel de la santé si vous ou votre partenaire féminine n'avez pas vos règles ou si vous présentez des saignements menstruels anormaux.**
- Ne donnez pas de sang pendant que vous prenez Teva-Lenalidomide et pendant 4 semaines après avoir cessé Teva-Lenalidomide.
- Ne partagez Teva-Lenalidomide avec personne.
- Ne prenez pas Teva-Lenalidomide si vous n'êtes pas inscrit au programme de distribution contrôlée Teva LenAid ou si vous ne répondez pas à ses critères d'admissibilité.
- Vous subirez régulièrement des tests sanguins durant votre traitement par Teva-Lenalidomide. Vous devrez subir des analyses sanguines toutes les semaines durant les deux premiers cycles de traitement (8 semaines), toutes les 2 semaines pendant le troisième cycle et au moins une fois par mois par la suite. Votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose de Teva-Lenalidomide ou suspendre votre traitement selon les résultats de vos analyses sanguines et votre état de santé général.
- Des seconds cancers, comme des cancers de la peau, des cancers hématologiques et des tumeurs solides, ont été signalés chez un petit nombre de patients alors qu'ils prenaient Lenalidomide ou après un traitement par Lenalidomide. Communiquez avec votre professionnel

de la santé si vous êtes inquiet de votre propre risque d'être atteint d'autres cancers.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Teva-Lenalidomide :

- la digoxine, utilisée pour traiter les problèmes cardiaques
- les médicaments contenant des hormones (œstrogènes et progestatifs) comme l'hormonothérapie substitutive et les contraceptifs hormonaux

Utilisation de Teva-Lenalidomide :

- Prenez Teva-Lenalidomide exactement comme prescrit.
- Avalez les capsules de Teva-Lenalidomide entières avec de l'eau, une fois par jour. Vous devez essayer de prendre le médicament à peu près à la même heure tous les jours.
- **Ne pas couper ni mâcher ni ouvrir les capsules.**
- Teva-Lenalidomide peut être pris avec ou sans nourriture.
- Votre professionnel de santé décidera de la dose qui vous convient et de la durée de votre traitement par Teva-Lenalidomide. En fonction de votre réaction au traitement, il pourra modifier votre dose.
- Les femmes qui pourraient ou prévoient devenir enceintes peuvent seulement manipuler les capsules de Teva-Lenalidomide à la condition de porter des gants de latex. Si quelqu'un vous aide à prendre vos médicaments, assurez-vous qu'il en est informé.
- Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon après avoir manipulé les capsules de Teva-Lenalidomide.

Dose habituelle :

Myélome multiple : Dose de départ : 25 mg par jour aux jours 1-21 de cycles de 28 jours en association avec la dexaméthasone.

Surdosage :

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de Teva-Lenalidomide, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si moins de 12 heures se sont écoulées depuis la dose omise, prenez la dose. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis la dose oubliée à l'heure prévue, ne prenez pas la dose. Prenez la dose suivante à l'heure prévue le lendemain. **Ne prenez pas 2 doses en même temps** pour compenser une dose oubliée.

Effets secondaires possibles de Teva-Lenalidomide

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de Teva-Lenalidomide. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- nausées, vomissements, diarrhée

- constipation, selles dures, flatulences
- perte d'appétit, perte de poids
- douleur abdominale
- plaies buccales, douleur ou enflure à la bouche
- brûlures d'estomac
- hoquet
- modification du goût
- mal de dent
- voix rauque
- démangeaisons, rougeur de la peau
- érythème, décoloration de la peau
- transpiration accrue
- bouffées de chaleur
- fatigue/léthargie
- trouble du sommeil
- étourdissements ou évanouissements
- maux de tête
- nervosité, irritabilité
- sensation générale d'inconfort ou de malaise
- douleur articulaire, douleur au dos
- douleur osseuse
- douleur dans les bras ou les jambes
- crampes musculaires, douleurs musculaires
- chutes
- perte des cheveux
- perte d'audition
- sécheresse oculaire, rougeur oculaire, douleur ou démangeaison oculaire
- larmoiement
- vision trouble ou brouillée
- baisse de la libido

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Neutropénie (faible taux de globules blancs) : fièvre, frissons, signes d'infection		v	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang) Hypophosphatémie (faible taux de phosphate dans le sang) : faiblesse musculaire, manque ou perte de force		√	
Anémie (faible taux de globules rouges) : fatigue, essoufflement, pâleur de la peau, rythme cardiaque rapide, manque d'énergie, faiblesse		√	
Thrombocytopénie (faible taux de plaquettes) : ecchymoses, taches rouges ou mauves sur la peau, coupures saignant plus longtemps que la normale, sang dans les selles ou l'urine, saignements de nez, saignement des gencives		√	
Infections : toux, maux de gorge, écoulement nasal ou congestion nasale, maux de tête, fièvre, frissons, difficulté à respirer, essoufflement, mictions difficiles ou douloureuses, besoin urgent d'uriner, rougeur et enflure autour des coupures, symptômes de type grippal		√	
Thrombose veineuse profonde (caillot de sang dans le bras ou la jambe) : enflure, douleur, le bras ou la jambe peut être chaud au toucher et paraître rouge			√
Hypocalcémie (faible taux de calcium dans le sang) : Sensations de « picotements » dans les mains et les pieds, spasmes musculaires		√	
FRÉQUENT			
Hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) : faim fréquente, soif ou miction excessive			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Embolie pulmonaire (caillot de sang dans ou autour des poumons) : crachement de sang, douleur aiguë dans la poitrine ou essoufflement soudain			√
Problèmes pulmonaires (œdème pulmonaire) : toux, douleurs thoraciques, essoufflement, respiration difficile ou douloureuse, respiration sifflante			√
Insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention d'eau, manque d'appétit, nausées, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, capacité réduite à faire de l'exercice			√
Hypotension (pression artérielle basse) : étourdissements, vertiges ou évanouissements	√		
Problèmes cardiaques : palpitations cardiaques, pulsations cardiaques anormales ou irrégulières, douleurs thoraciques			√
Troubles du système nerveux : dépression, humeur changeante, confusion, troubles de la mémoire, troubles de l'équilibre, démarche anormale, changements de l'état de santé mentale, mouvements musculaires non coordonnés		√	
Neuropathie (maladie affectant les nerfs) : engourdissement, sensations anormales, réduction du sens du toucher		√	
Hypertension artérielle : maux de tête, douleurs thoraciques, problèmes de vision, bourdonnements d'oreilles	√		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Déshydratation : sécheresse de la bouche, soif excessive, urine jaune foncé		√	
Œdème de Quincke : enflure rapide de la peau, du visage, des yeux, de la bouche et des lèvres, crampes d'estomac, difficultés respiratoires			√
Crise cardiaque : douleur soudaine, inconfort, pression, lourdeur, sensation de compression ou de plénitude dans l'épaule, la poitrine, le bras ou sous le sternum; gêne irradiant dans le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac, sensation de satiété, d'indigestion ou d'étouffement; transpiration, nausées, vomissements ou étourdissements; faiblesse extrême, anxiété ou essoufflement; rythme cardiaque rapide ou irrégulier			√
Accident vasculaire cérébral : maux de tête ou vomissements soudains et violents, vertiges ou évanouissements, troubles de la vision ou de la parole, faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe			√
Problèmes rénaux (y compris l'insuffisance rénale) : diminution ou absence de miction, sang dans les urines, nausées, vomissements, enflure des bras ou des jambes, fatigue			√
RARE			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Réactions dermatologiques graves (syndrome de Stevens-Johnson [SJS], nécrolyse épidermique toxique [TEN] (syndrome de Lyell), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques [DRESS]) : desquamation grave de la peau, formation de squames ou de cloques pouvant affecter la bouche, les yeux, le nez ou les organes génitaux, démangeaisons, éruption cutanée grave, enflure et rougeur des yeux ou du visage, sensation de grippe, fièvre, frissons, douleurs corporelles, enflure des ganglions lymphatiques, toux, jaunissement de la peau ou des yeux, douleur ou gêne thoracique, sensation de soif, miction moins fréquente, moins volumineuse ou foncée			√
Syndrome de lyse tumorale : absence de miction, grande faiblesse musculaire, troubles du rythme cardiaque et convulsions			√
Réaction de poussée tumorale : ganglions lymphatiques sensibles et enflés, température subfébrile, douleur ou érythème			√
Réaction du greffon contre l'hôte après une greffe (jours/mois) : érythème prurigineux et/ou douloureux, diarrhée, douleur abdominale, jaunissement de la peau et du blanc des yeux		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<p>Problèmes de thyroïde : Faible taux d'hormones thyroïdiennes : fatigue, sensibilité accrue au froid, constipation, sécheresse de la peau, prise de poids inexplicable, enflure du visage, faiblesse musculaire, ralentissement de la fréquence cardiaque, perte des cheveux, troubles de mémoire Taux élevé d'hormones thyroïdiennes : anxiété ou nervosité, perte de poids, selles fréquentes et liquides, essoufflement, sensation de chaleur, sensation de battements cardiaques rapides, martèlement ou palpitations dans la poitrine</p>			√
<p>Réaction allergique : enflure rapide de la peau, du visage et des lèvres, de la langue, difficultés à respirer ou à avaler, érythème grave, démangeaisons, évanouissements, rythme cardiaque très rapide</p>			√
TRÈS RARE			
<p>Réactivation d'infections virales : herpès zoster (zona) : érythème cutané douloureux avec vésicules, hépatite B (inflammation du foie) : démangeaisons de la peau, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, fièvre, fatigue, douleurs articulaires/musculaires, perte d'appétit, nausées et vomissements, douleur au quadrant supérieur droit de l'abdomen, selles pâles et urine foncée</p>			√
<p>Rhabdomyolyse : douleur musculaire inexplicable, sensibilité ou faiblesse musculaire, urine foncée</p>		√	
FRÉQUENCE INCONNUE			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Rejet d'une greffe d'organe : symptômes pseudogrippaux (fièvre, frissons, courbatures, nausées, toux, essoufflement, sensation de malaise ou fatigue), douleur dans la région de la greffe, diminution de la quantité d'urine, prise de poids soudaine			√
Leucoencéphalopathie multifocale progressive : changement de la vision, difficulté à parler, faiblesse des membres, changement de la manière de marcher ou de l'équilibre, engourdissement persistant, diminution ou perte des sensations, perte de mémoire ou confusion			√
Difficulté à avaler		√	
Problèmes de foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, fièvre, fatigue, douleurs articulaires/musculaires, perte d'appétit, nausées et vomissements, douleur au quadrant supérieur droit de l'abdomen, selles pâles et urine foncée		√	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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

Conservation :

Conservez Teva-Lenalidomide entre 15 °C et 30 °C, hors de la portée et de la vue des enfants. Veuillez communiquer avec Teva LenAid pour le retour de toute capsule inutilisée de Teva-Lenalidomide.

Pour de plus amples renseignements au sujet de Teva-Lenalidomide :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ou celui du fabricant (<http://www.tevacanada.com>), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 13 septembre 2022