

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

Pr **SANDOZ® LENALIDOMIDE**

Capsules de Lenalidomide

capsules de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg et 25 mg de lénalidomide, pour prise orale

Agent antinéoplasique
Agent immunomodulateur

Sandoz Canada Inc.
110 Rue de Lauzon
Boucherville, Québec
J4B 1E6

Date d'approbation initiale :
1^{er} Septembre 2021

Date de révision :
14 mars 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 268730

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

[7 Mises en garde et précautions, Immunitaire](#)

2023-03

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	7
4.4 Administration	13
4.5 Dose oubliée	13
5 SURDOSAGE.....	14
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	14
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	15
7.1 Populations particulières	26
7.1.1 Femmes enceintes	26
7.1.2 Allaitement.....	27
7.1.3 Enfants	27
7.1.4 Personnes âgées	27
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	29
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	29
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	30
8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques	50
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché	58
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	60
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	60
9.3 Interactions médicament-comportement.....	60
9.4 Interactions médicament-médicament	60
9.5 Interactions médicament-aliment	61
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	61

9.7	Effets au médicament-tests de laboratoire	61
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	62
10.1	Mode d'action	62
10.2	Pharmacodynamique	62
10.3	Pharmacocinétique	63
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	68
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	68
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		70
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	70
14	ESSAIS CLINIQUES.....	71
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	71
14.2	Études de biodisponibilité comparatives	91
15	MICROBIOLOGIE.....	92
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	93
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN	100
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		101
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		115

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

- Sandoz Lenalidomide (lénalidomide) est indiqué pour le traitement de patients atteints d'anémie justiciable de transfusions causée par des syndromes myélodysplasiques de risque faible ou intermédiaire-1 associés à une anomalie cytogénétique 5q de suppression (del 5q), avec ou sans autres anomalies cytogénétiques. L'approbation pour cette indication se fonde sur les taux de réponse au plan de l'autonomie transfusionnelle (à l'égard des culots globulaires). Un avantage sur la survie globale n'a pas été démontré. (Voir [14 ESSAIS CLINIQUES, Syndromes myélodysplasiques.](#))
- Sandoz Lenalidomide, 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 :

- Sandoz 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 :

Sandoz Lenalidomide n'est offert que par l'entremise d'un programme de distribution contrôlée appelé RevAid^{MD}. En vertu de ce programme, seuls les prescripteurs et pharmaciens inscrits au programme peuvent prescrire et servir le produit. De plus, Sandoz Lenalidomide ne peut être servi qu'aux patients inscrits qui répondent à tous les critères d'admissibilité au programme RevAid^{MD}. Veuillez composer le 1 888 RevAid1 (1 888 738-2431), ou ouvrir une session à l'adresse www.RevAid.ca.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas approuvé d'indication chez 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 3. 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 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

- Sandoz 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 obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Sandoz 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 structuralement 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 fertiles peuvent être traitées au moyen de Sandoz Lenalidomide à la condition qu'elles utilisent une contraception adéquate 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 «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](#)).
- Le traitement par Sandoz Lenalidomide ne doit pas être débuté chez les patients atteints de SMD dont les numérations plaquettaires sont inférieures à $50 \times 10^9/L$ (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Sandoz Lenalidomide (lénalidomide) 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 fertiles et Patients de sexe masculin).
- Neutropénie et thrombocytopénie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), hématologie, [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](#), Hépatique)
- Anaphylaxie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Immunitaire)

Offert uniquement en vertu d'un programme de distribution contrôlée appelé RevAid^{MD}.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

Syndromes myélodysplasiques :

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 Sandoz Lenalidomide. Aucune modification de la dose n'est nécessaire en présence d'une ClCr \geq 60 mL/min. Une modification de la dose de départ de Sandoz Lenalidomide est à envisager chez ceux dont la clairance de la créatinine est $<$ 60 mL/min.

Les doses initiales de départ recommandées de Sandoz Lenalidomide chez les patients atteints

de SMD sont les suivantes :

Fonction rénale (ClCr)	Dose pour le syndrome myélodysplasique
Légère insuffisance rénale ($90 > \text{ClCr} \geq 60 \text{ mL/min}$)	10 mg (dose normale) toutes les 24 heures
Insuffisance rénale modérée ($30 \leq \text{ClCr} < 60 \text{ mL/min}$)	5 mg toutes les 24 heures
Insuffisance rénale grave ($\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$, ne nécessitant pas de dialyse)	5 mg toutes les 48 heures
Maladie rénale terminale ($\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$, nécessitant une dialyse)	5 mg 3 fois par semaine, après chaque dialyse

Myélome multiple :

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 Sandoz Lenalidomide. Aucune modification de la dose n'est nécessaire en présence d'une ClCr $\geq 60 \text{ mL/min}$. Une modification de la dose de départ de Sandoz Lenalidomide est à envisager chez ceux dont la clairance de la créatinine est $< 60 \text{ mL/min}$.

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

Fonction rénale (ClCr)	Dose pour le myélome multiple
Légère insuffisance rénale ($90 > \text{ClCr} \geq 60 \text{ mL/min}$)	25 mg (dose normale) toutes les 24 heures
Insuffisance rénale modérée ($30 \leq \text{ClCr} < 60 \text{ mL/min}$)	10 mg ^a toutes les 24 heures
Insuffisance rénale grave ($\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$, ne nécessitant pas de dialyse)	15 mg toutes les 48 heures
Maladie rénale terminale ($\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$, 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 approuvé aucune indication chez les enfants (voir [1 INDICATIONS](#)).

Syndromes myélodysplasiques

Dose de départ recommandée

La dose de départ de Sandoz Lenalidomide recommandée pour les patients atteints de SMD est de 10 mg par jour des jours 1 à 21 de cycles de 28 jours répétés. La posologie est maintenue ou modifiée, selon les résultats cliniques et les analyses de laboratoire.

Les patients qui ne présentent pas au moins une réponse érythroïde mineure dans les quatre mois qui suivent le début du traitement, manifestée par une réduction d'au moins 50 % des besoins transfusionnels ou, chez les sujets non transfusés, une augmentation du taux d'hémoglobine de 1 g/dL, doivent cesser le traitement par Sandoz Lenalidomide.

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

Ajustement posologique recommandé

La dose de Sandoz Lenalidomide a été réduite ou le médicament a été cessé au moins une fois en raison de réactions indésirables chez 124 patients sur 148 (83,8 %); le temps médian jusqu'à la première réduction de dose ou interruption du médicament a été de 22 jours (moyenne, 48 jours; entre 2 et 468 jours) et la durée médiane de la première interruption de dose a été de 22 jours (moyenne, 31 jours; entre 2 et 331 jours). Une deuxième réduction de dose ou interruption du médicament en raison de réactions indésirables a été nécessaire chez 73 patients sur 148 (49,3 %). L'intervalle médian entre la première et la deuxième réduction de dose ou interruption du médicament a été de 71 jours (moyenne, 117 jours; entre 15 et 568 jours) et la durée médiane de la seconde interruption de dose a été de 23 jours (moyenne 35 jours; entre 2 et 295 jours). Parmi les 124 patients chez qui la dose a été réduite ou le médicament cessé, la dose quotidienne médiane était de 4,3 mg (min = 0,4, max = 10,0) (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Thrombocytopénie :

Les patients atteints de SMD qui reçoivent initialement 10 mg et qui manifestent une thrombocytopénie doivent faire modifier leur posologie, comme l'indiquent les tableaux suivants.

Si la thrombocytopénie se manifeste DURANT les quatre semaines suivant le début du traitement à 10 mg par jour	
Si valeurs de départ \geq 100 000/mcL	
Lorsque les plaquettes	Modification recommandée
Diminuent à $<$ 50 000/mcL	Suspendre le traitement par Sandoz Lenalidomide
Reviennent à \geq 50 000/mcL	Reprendre le traitement par Sandoz Lenalidomide à 5 mg par jour
Si valeurs de départ $<$ 100 000/mcL	

Si la thrombocytopénie se manifeste DURANT les quatre semaines suivant le début du traitement à 10 mg par jour	
Lorsque les plaquettes	Modification recommandée
Diminuent à 50 % des valeurs de départ	Suspendre le traitement par Sandoz Lenalidomide
Si valeurs de départ $\geq 60\ 000/\text{mCL}$ et reviennent à $\geq 50\ 000/\text{mCL}$	Reprendre le traitement par Sandoz Lenalidomide à 5 mg par jour
Si valeurs de départ $< 60\ 000/\text{mCL}$ et reviennent à $\geq 30\ 000/\text{mCL}$	Reprendre le traitement par Sandoz Lenalidomide à 5 mg par jour

Si la thrombocytopénie se manifeste APRÈS quatre semaines suivant le début du traitement à 10 mg par jour	
Lorsque les plaquettes	Modification recommandée
$< 30\ 000/\text{mCL}$ ou $< 50\ 000/\text{mCL}$ avec transfusions de plaquettes	Suspendre le traitement par Sandoz Lenalidomide
Reviennent à $\geq 30\ 000/\text{mCL}$ (sans défaillance hémostatique)	Reprendre le traitement par Sandoz Lenalidomide à 5 mg par jour

Les patients atteints de SMD qui manifestent une thrombocytopénie avec la dose de 5 mg par jour doivent faire modifier leur posologie comme suit :

Si la thrombocytopénie se manifeste durant le traitement à raison de 5 mg par jour	
Lorsque les plaquettes	Modification recommandée
$< 30\ 000/\text{mCL}$ ou $< 50\ 000/\text{mCL}$ avec transfusions de plaquettes	Suspendre le traitement par Sandoz Lenalidomide
Reviennent à $\geq 30\ 000/\text{mCL}$ (sans défaillance hémostatique)	Reprendre le traitement par Sandoz Lenalidomide à 5 mg tous les deux jours

Neutropénie :

Les patients atteints de SMD qui reçoivent initialement 10 mg et qui manifestent une neutropénie (numération absolue des neutrophiles [NAN]) doivent faire modifier leur posologie comme l'indiquent les tableaux suivants.

Si la neutropénie se manifeste DURANT les quatre semaines suivant le début du traitement à 10 mg par jour	
Si NAN de départ $\geq 1\ 000/\text{mCL}$	
Lorsque les neutrophiles	Modification recommandée
Diminuent à $< 750/\text{mCL}$	Suspendre le traitement par Sandoz Lenalidomide
Reviennent à $\geq 1000/\text{mCL}$	Reprendre le traitement par Sandoz Lenalidomide à 5 mg par jour
Si NAN de départ $< 1\ 000/\text{mCL}$	
Lorsque les neutrophiles	Modification recommandée

Si la neutropénie se manifeste DURANT les quatre semaines suivant le début du traitement à 10 mg par jour	
Diminuent à < 500/mcL	Suspendre le traitement par Sandoz Lenalidomide
Reviennent à ≥ 500/mcL	Reprendre le traitement par Sandoz Lenalidomide à 5 mg par jour

Si la neutropénie se manifeste APRÈS quatre semaines suivant le début du traitement à 10 mg par jour	
Lorsque les neutrophiles	Modification recommandée
< 500/mcL pendant ≥ 7 jours ou < 500/mcL avec fièvre (≥ 38,5 °C)	Suspendre le traitement par Sandoz Lenalidomide
Reviennent à ≥ 500/mcL	Reprendre le traitement par Sandoz Lenalidomide à 5 mg par jour

Les patients atteints de SMD qui manifestent une neutropénie avec une dose de 5 mg par jour doivent faire modifier leur posologie comme suit :

Si la neutropénie se manifeste pendant le traitement à 5 mg par jour	
Lorsque les neutrophiles	Modification recommandée
< 500/mcL pendant ≥ 7 jours ou < 500/mcL avec fièvre (≥ 38,5° C)	Suspendre le traitement par Sandoz Lenalidomide
Reviennent à ≥ 500/mcL	Reprendre le traitement par Sandoz Lenalidomide à 5 mg tous les deux jours

Autres toxicités de grade 3-4

Dans le cas des autres toxicités de grade 3-4 considérées liées à Sandoz Lenalidomide, on doit suspendre le traitement et lorsque la toxicité a diminué à un grade ≤ 2 reprendre le traitement à un niveau de dose moindre.

Il faut envisager la suspension ou l'arrêt de Sandoz Lenalidomide en présence d'érythème cutané de grade 2-3. Sandoz Lenalidomide doit être cessé en présence d'œdème angioneurotique, d'anaphylaxie, d'érythème cutané de grade 4, d'érythème exfoliatif ou bulleux, ou si on soupçonne un SJS, 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](#), Immunitaire).

Myélome multiple :

Dose de départ recommandée

La dose de départ de Sandoz 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 Sandoz 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 3 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 la lénalidomide à raison de 25 mg/jour, des jours 1-21 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 la lénalidomide à raison de 25 mg/jour, des jours 1- 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 Sandoz Lenalidomide en association avec la dexaméthasone est maintenue ou est modifiée selon les résultats cliniques et les résultats des analyses de laboratoire jusqu'à progression de la maladie ou intolérance.

Les patients traités pour 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 Sandoz Lenalidomide, les modifications suivantes des doses de Sandoz 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 modifications de dose 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 Sandoz Lenalidomide.

Numération plaquettaire

Thrombocytopénie :

Myélome multiple nouvellement diagnostiqué	
Lorsque les plaquettes	Modification recommandée
Diminuent à < 25 000/mcL	Suspendre le traitement par Sandoz Lenalidomide, vérifier la FSC chaque semaine
Reviennent à ≥ 50 000/mcL	Reprendre Sandoz Lenalidomide à 5 mg de moins que la dose précédente. Si la dernière dose était de 5 mg, reprendre Sandoz Lenalidomide à 2,5 mg. Ne pas administrer moins de 2,5 mg par jour
Myélome multiple ayant déjà été traité	
Lorsque les plaquettes	Modification recommandée
Diminuent à < 30 000/mcL	Suspendre le traitement par Sandoz Lenalidomide, vérifier la FSC chaque semaine
Reviennent à ≥ 30 000/mcL	Reprendre Sandoz 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	Suspendre le traitement par Sandoz Lenalidomide
Reviennent à ≥ 30 000/mcL	Reprendre Sandoz 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	
Lorsque la NAN	Modification recommandée
Diminue à < 500/mcL ou neutropénie fébrile (NAN < 1000/mcL et fièvre ≥ 38,5 °C)	Suspendre le traitement par Sandoz Lenalidomide, ajouter du G-CSF, vérifier la FSC chaque semaine
Revient à ≥ 1 000/mcL et la neutropénie est la seule toxicité	Reprendre Sandoz Lenalidomide à la dose de départ
Revient à ≥ 1 000/mcL et présence d'autres toxicités	Reprendre Sandoz Lenalidomide à 5 mg de moins que la dose précédente. Si la dernière dose était de 5 mg, reprendre Sandoz 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 ≥ 38,5 °C)	Suspendre le traitement par Sandoz Lenalidomide
Revient à ≥ 1 000/mcL Reprendre	Sandoz Lenalidomide à 5 mg de moins que la dose précédente. Si la dernière dose était de 5 mg, reprendre Sandoz 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 < 1 000/mcL	Suspendre le traitement par Sandoz Lenalidomide, ajouter du G-CSF, vérifier la FSC chaque semaine
Revient à ≥ 1 000/mcL et la neutropénie est la seule toxicité	Reprendre Sandoz Lenalidomide à 25 mg par jour (ou à la dose de départ ajustée)
Revient à ≥ 1 000/mcL et présence d'autres toxicités	Reprendre Sandoz 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
Pour chaque baisse subséquente < 1 000/mcL	Suspendre le traitement par Sandoz Lenalidomide
Revient à ≥ 1 000/mcL	Reprendre Sandoz 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; GCSF = facteur stimulant les colonies de granulocytes

Autres toxicités de grade 3/4:

Dans le cas des autres toxicités de grade 3/4 considérées liées à Sandoz Lenalidomide, 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 Sandoz Lenalidomide en présence d'érythème cutané de grade 2-3. Sandoz Lenalidomide doit être cessé en présence d'œdème angioneurotique, 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](#), Immunitaire).

4.4 Administration

Les capsules Sandoz 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 omise, le patient peut prendre la dose. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis la dose omise 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 le surdosage de Lenalidomide. 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 Lenalidomide 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 deux semaines suivantes. Il faut administrer les soins de soutien appropriés.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1: Formes Posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux	Emballage
Orale	Capsules de 2,5 mg de lénalidomide Capsule de gélatine dure, avec un corps blanc opaque et un capuchon vert opaque avec «L9NL» et «2,5» imprimés radial sur le corps	Croscarmellose sodique, lactose, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline	Emballage de 21 unités, en plaquettes alvéolées (7× 3)
Orale	Capsules de 5 mg de lénalidomide Capsule de gélatine dure, avec un corps blanc opaque et un capuchon blanc opaque avec «L9NL» et «5» imprimés radial sur le corps.	Croscarmellose sodique, lactose, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline	Emballage de 28 unités, en plaquettes alvéolées (7× 4)
Orale	Capsules de 10 mg de lénalidomide Capsule de gélatine dure, avec un corps jaune opaque et un capuchon vert opaque avec «L9NL» et «10» imprimés radial sur le corps.	Croscarmellose sodique, lactose, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline	Emballage de 28 unités, en plaquettes alvéolées (7× 4)

Orale	Capsules de 15 mg de lénalidomide Capsule de gélatine dure, avec un corps blanc opaque et un capuchon bleu opaque avec «L9NL» et «15» imprimés radial sur le corps.	Croscarmellose sodique, lactose, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline	Emballage de 21 unités, en plaquettes alvéolées (7× 3)
Orale	Capsules de 20 mg de lénalidomide Capsule de gélatine dure, avec un corps bleu opaque et un capuchon vert opaque avec «L9NL» et «20» radial imprimé sur le corps	Croscarmellose sodique, lactose, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline	Emballage de 21 unités, en plaquettes alvéolées (7× 3)
Orale	Capsules de 25 mg de lénalidomide Capsule de gélatine dure, avec un corps blanc opaque et un capuchon blanc opaque avec «L9NL» et «25» imprimés radial sur le corps.	Croscarmellose sodique, lactose, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline	Emballage de 21 unités, en plaquettes alvéolées (7× 3)

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ « 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 Sandoz Lenalidomide et pendant quatre semaines après l'arrêt de Sandoz Lenalidomide. Si une femme enceinte reçoit du sang donné par un patient sous Sandoz Lenalidomide, son bébé pourrait être exposé à la lénalidomide et naître avec des anomalies congénitales.

Lors du traitement du SMD, les patients qui ne présentent pas au moins une réponse érythroïde mineure dans les quatre mois qui suivent le début du traitement, manifestée par une réduction d'au moins 50 % des besoins transfusionnels ou, chez les sujets non transfusés, une augmentation du taux d'hémoglobine de 1 g/dL, doivent cesser le traitement par Sandoz Lenalidomide. (Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), Syndromes myélodysplasiques).

Dans le traitement du myélome multiple qui a déjà été traité, on portera attention à la dose de dexaméthasone utilisée en association avec Sandoz Lenalidomide (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), Dose recommandée et modifications posologiques, Myélome multiple). Ceci se fonde sur les données d'innocuité tirées d'une étude de phase 3 réalisée 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. Lenalidomide n'est ni indiqué ni recommandé dans la LLC à l'extérieur des essais cliniques contrôlés.

Cancérogenèse et mutagenèse

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée. 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 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 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 d'incidence de SCP hématologiques (LMA, SMD) chez les sujets traités par 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 lénalidomide en association avec la dexaméthasone, le taux d'incidence 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 d'incidence de SCP hématologiques chez les sujets traités par 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 Sandoz 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.

Cardiovasculaire

Lors des deux études cliniques de phase 3 sur le myélome multiple ayant déjà été traité, l'utilisation de lénalidomide a été associée à un risque accru de troubles cardiaques. L'incidence 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 3/4 (9,1 % vs 4,6 %) et d'événements cardiaques graves (7,6 % vs 3,4 %) ont été plus élevés dans le groupe sous lénalidomide/dexaméthasone que dans le groupe témoin. Le traitement par lénalidomide/dexaméthasone a donné lieu à une augmentation du triple de l'incidence des réactions indésirables graves de fibrillation auriculaire comparativement au traitement par placebo/dexaméthasone.

Dans l'étude de phase 3 sur le myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez des noncandidats à la greffe (MMND NCG), l'incidence 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 3-4 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 dans les 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 %, 2,0 % 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](#)).

L'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 la lénalidomide 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.

Endocrinien/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 Sandoz 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 tests de laboratoire et [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Hématologique

Sandoz Lénalidomide est associé à une neutropénie et à une thrombocytopénie significatives.

Syndromes myélodysplasiques

La neutropénie (75 %) et la thrombocytopénie (37 %) de grade 3/4 sont les réactions indésirables limitant la dose les plus fréquemment associées à l'administration de la lénalidomide. Les patients traités pour des syndromes myélodysplasiques associés à une anomalie del 5q doivent être bien informés du risque de thrombocytopénie et de neutropénie et doivent subir des analyses de leur formule sanguine complète toutes les semaines pendant les huit premières semaines du traitement et au moins une fois par mois ensuite (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et tests de laboratoire). Les patients peuvent nécessiter une interruption de leur traitement et/ou une réduction de leur dose. Les patients peuvent nécessiter des produits sanguins et/ou des facteurs de croissance (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

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.

Myélome multiple

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 lénalidomide et dexaméthasone en association que chez les sujets traités par la dexaméthasone seule. Dans l'étude MMND NCG, la neutropénie de grade 3-4 a été signalée chez 27,8 %, 26,5 % et 44,9 % et la thrombocytopénie de grade 3-4 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 tests de laboratoire).

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 cytolytique, d'hépatite cholestatique et d'hépatite mixte cytolytique/cholestatique ont été signalés (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). 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. Cesser Sandoz 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 angioneurotique, 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 Sandoz Lenalidomide en présence d'érythème cutané de grade 2-3. Sandoz Lenalidomide doit être cessé en présence d'œdème angioneurotique, 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 modification posologique](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

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). L'incidence 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. Sandoz Lenalidomide n'est pas indiqué 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. L'incidence 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. Avant d'instaurer la lénalidomide chez des patients ayant des antécédents de TOS, il faut évaluer les bienfaits du traitement par Sandoz 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 Sandoz Lenalidomide dans l'éventualité d'un rejet de la TOS (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

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 lénalidomide 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.

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

Réaction de poussée tumorale

Des réactions de poussée tumorale (RPT) sont survenues durant l'utilisation expérimentale de Sandoz Lenalidomide dans le traitement de la LLC et du lymphome à cellules du manteau (LCM) [indication non autorisée], caractérisées par une enflure et une sensibilité des ganglions lymphatiques, une fièvre légère, de la douleur et une éruption cutanée. Des cas de RPT, y compris des cas fatals, ont été signalés. Les patients qui présentent un risque de RPT sont ceux dont le fardeau tumoral est élevé avant le traitement. La prudence s'impose au moment d'amorcer le traitement par Sandoz Lenalidomide chez ces patients. La RPT 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 RPT, particulièrement durant le premier cycle ou lors d'augmentation de la dose, et des précautions appropriées doivent être prises.

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 Sandoz 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 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 lénalidomide ou ont été

fatals.

La prudence s'impose quand Sandoz 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 observés après la mise en marché](#)).

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 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 lénalidomide jusqu'à ce que tout soupçon de LEMP ait été écarté. En cas de LEMP confirmée, le traitement par lénalidomide doit être interrompu de façon permanente.

Surveillance et tests de laboratoire

Au départ, puis tout au long du traitement par Sandoz 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 (ClCr). 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 Sandoz 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.

Syndromes myélodysplasiques

Chez les patients atteints de SMD, une formule sanguine complète avec différentielle, la numération plaquettaire, l'hémoglobine et l'hématocrite doivent être vérifiés toutes les semaines pendant les huit premières semaines du traitement par Sandoz Lenalidomide et une fois par mois ensuite ou lorsque jugé nécessaire en cas de cytopénies.

Myélome multiple

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 Sandoz Lenalidomide ou lorsque jugé nécessaire en cas de cytopénies.

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

Rénal

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 qui souffrent 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 Lénalidomide est à envisager chez les patients qui souffrent 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 [10.3 Insuffisance rénale](#)) Aucune expérience n'a été menée dans des essais de phase III sur l'insuffisance rénale terminale (ClCr < 30 mL/min, nécessitant la dialyse).

Les patients qui souffrent 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 : Potentiel des femmes et des hommes

• Fertilité

Femmes fertiles:

Sont considérées fertiles toutes les femmes qui ont leurs règles, qui ont été rendues aménorrhéiques par des traitements antérieurs et/ou qui sont périménopausées (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Chez les femmes fertiles, Sandoz 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 RevAid^{MD}).
- ✓ 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, Sandoz Léналidomide, dexaméthasone, cancer et contraception hormonale.
- ✓ La patiente connaît le risque d'échec de la contraception.
- ✓ La patiente peut et veut se soumettre aux tests de grossesse obligatoires décrits plus loin. Cela inclut 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 fertiles (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 quatre semaines avant le début du traitement par Sandoz Léналidomide;
 - durant les interruptions de traitement;
 - durant le traitement par Sandoz Léналidomide;
 - et pendant au moins quatre semaines après l'arrêt du traitement par Sandoz Léналidomide.
- 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 [Z MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).
- Toute méthode contraceptive peut échouer. Par conséquent, les femmes fertiles 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 Sandoz Lénalidomide doit être signalée immédiatement par téléphone à RevAid^{MD}, au numéro 1 888 RevAid1 (1 888 738- 2431).
- Les patientes qui ont déjà subi une hystérectomie ou une ovariectomie bilatérale sont exemptées de la contraception durant le traitement par Sandoz Lénalidomide.

Tests de grossesse:

- Les patientes fertiles ne doivent pas recevoir Sandoz 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 Sandoz Lenalidomide et aux tests subséquents tout au long du traitement.
- Le premier test de grossesse doit être réalisé de sept à 14 jours avant le début du traitement.
- Le deuxième test de grossesse doit être réalisé 24 heures avant de servir le médicament et de débiter le traitement.
- Un test de grossesse doit être réalisé toutes les semaines durant le premier mois de traitement, puis une fois par mois durant le traitement (ou toutes les deux semaines si les menstruations sont irrégulières) et quatre 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 Sandoz lénalidomide (voir [10.3 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 fertiles). Par conséquent, les hommes qui prennent Sandoz Lenalidomide doivent toujours utiliser un

condom pendant tout rapport sexuel avec une femme fertile, même s'ils ont subi avec succès une vasectomie. L'homme doit utiliser le condom :

- pendant qu'il prend de Sandoz Lénalidomide;
- pendant toute interruption de traitement; et
- pendant au moins quatre semaines après l'arrêt de Sandoz Lénalidomide.

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

Les patients de sexe masculin doivent informer leurs partenaires sexuelles fertiles de ce qui suit :

- Le patient prend Sandoz Lénalidomide.
- 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 Sandoz 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 Sandoz Lénalidomide chez l'être humain ne peut être écarté. La lénalidomide peut causer du tort au bébé à naître lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

Sensibilité/résistance

Les capsules de Sandoz lénalidomide renferment du lactose. Les patients atteints d'un rare problème héréditaire d'intolérance au glucose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce produit.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

- Sandoz Lenalidomide est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui peuvent le devenir.

- Sandoz Lenalidomide est contre-indiqué chez les femmes fertiles 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 obstétriciengynécologue qui connaît bien la question des effets toxiques sur la reproduction pour évaluation et counseling plus approfondis.
- Toute exposition embryofœtale possible à Sandoz Lénalidomide doit être signalée immédiatement par téléphone à RevAid^{MD}, au numéro 1 888 RevAid1 (1 888 738- 2431).

7.1.2 Allaitement

Sandoz Lenalidomide ne doit pas être utilisé durant l'allaitement. (Voir [2 CONTREINDICATIONS](#)).

L'innocuité de Sandoz Lénalidomide 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 chez les enfants. Chez **TOUTES** les femmes fertiles sexuellement actives, l'utilisation simultanée de deux méthodes contraceptives efficaces est obligatoire.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les patients âgés étant davantage susceptibles de présenter un ralentissement de la fonction rénale, le risque de réactions indésirables à Sandoz Lénalidomide 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 Sandoz Lenalidomide (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Rénal 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](#)).

Syndromes myélodysplasiques

La lénalidomide a été utilisée dans le cadre d'essais cliniques sur le SMD chez des patients dont l'âge pouvait atteindre 95 ans.

Parmi les 395 patients atteints de SMD qui ont été traités au moyen de la lénalidomide à raison de 10 mg/jour, la fibrillation auriculaire, la constipation, la confusion et la dyspnée, ont été signalées chez un nombre significativement plus grand de sujets ayant > 65 ans que ≤ 65 ans. Dans l'étude de phase 2 à groupe unique sur le SMD avec del 5q, les patients ≥ 65 ans ont présenté plus d'événements indésirables graves que les sujets plus jeunes (60,0 % vs 35,4 %). L'arrêt du traitement a été trois fois plus fréquent chez les patients ≥ 65 ans que chez les patients < 65 ans (30,1 % vs 10,4 %).

Myélome multiple

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 3-4, 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 % vs 1,9 %), de même que de la diarrhée (4,1 % vs 2,4 %), de la fatigue (9,6 % vs 4,3 %), l'embolie pulmonaire (6,2 % vs 2,4 %) et la syncope (3,4 % vs 2,4 %).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Étude de phase 2 ouverte à groupe unique sur les syndromes myélodysplasiques avec del 5q
Étude de phase 3, à double insu, randomisée, à trois groupes, avec témoins sous placebo sur le SMD avec del 5q

Pour l'étude de phase 2, on a recruté 148 patients et pour l'étude de phase 3, 205 patients (les groupes qui recevaient respectivement 10 mg de la lénalidomide en schéma cyclique et 5 mg en schéma continu comportaient chacun 69 patients et le groupe sous placebo en comportait 67).

Dans l'étude de phase 2, les 148 patients ont reçu au moins une dose 10 mg de la lénalidomide et on a signalé au moins une réaction indésirable chez tous ces patients (100 %). Dans l'étude de phase 3, en tout, 194 patients ont reçu au moins une dose de la lénalidomide y compris les patients sous placebo qui sont passés à la lénalidomide dans la portion ouverte de l'étude de phase 3. Tous les patients traités par la lénalidomide (100 %) ont manifesté au moins une réaction indésirable pendant la durée entière de l'étude (phases à double insu et ouverte).

Les réactions indésirables graves les plus fréquentes signalées chez les patients traités par la lénalidomide ont été : pneumonie (10 %, 3 %), neutropénie (7 %, 6 %), thrombocytopénie (4 %, 6 %), anémie (5 %, 3 %) et neutropénie fébrile (5 %, 2 %). Les réactions indésirables graves concordent avec le profil d'innocuité connu de la lénalidomide.

Étude ouverte randomisée de phase 3 sur le myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez les non-candidats à la greffe

On a analysé les données provenant de 1 613 patients d'une étude ouverte, randomisée de phase 3, qui ont reçu au moins une dose de la 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, thrombocytopénie, 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 3-4 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 3 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 3/4 (83,3 % vs 69,7 %) et graves (57,2 % vs 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 % vs 57,7 %) ou l'arrêt du médicament (24,9 % vs 18,0 %). Les incidences 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 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, contre 15 événements chez 12 sujets sous placebo/dexaméthasone. Les troubles cardiaques graves ont été notamment la fibrillation auriculaire (12 vs 2 sujets), l'insuffisance cardiaque congestive (5 vs 0 sujets), l'infarctus aigu du myocarde (3 vs 0 sujets), la coronaropathie (3 vs 0 sujets), le flutter auriculaire (2 vs 0 sujets), le spasme coronarien (1 vs 0 sujets), le syndrome coronarien aigu (1 vs 0 sujets) et l'œdème pulmonaire SAI (1 vs 4 sujets). Dans les cas d'événements graves de fibrillation auriculaire, la densité de l'incidence ajustée selon l'exposition était trois fois plus élevée dans le groupe sous lénalidomide/dexaméthasone que dans le groupe sous placebo/dexaméthasone (0,033 vs 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 dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets

indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Étude de phase II ouverte à groupe unique sur les syndromes myélodysplasiques avec del 5q

Étude de phase III, à double insu, randomisée, à trois groupes, avec témoins sous placebo sur le SMD avec del 5q

Les réactions indésirables les plus fréquentes signalées chez les patients traités par la lénalidomide lors des études de phase 2 et de phase 3 respectivement ont été : neutropénie (66 % et 77 %) et thrombocytopénie (65 % et 46 %) (voir [3 ENCADRÉ «MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES»](#)). Une grave myélosuppression est généralement survenue tôt au cours du traitement, 62 % des réactions indésirables hématologiques de grade 3 ou 4 étant survenues au cours des huit premières semaines de traitement. Dans l'étude de phase 3, deux patients dont les numérations plaquettaires au départ étaient de $25 \times 10^9/L$ – $50 \times 10^9/L$ ont été traités par la lénalidomide. Les deux patients n'avaient pas obtenu l'autonomie transfusionnelle à l'égard des culots globulaires après 182 jours. Les deux patients ont présenté des épisodes de saignement et ont reçu des transfusions plaquettaires. Les deux patients sont décédés par la suite (> 30 jours après la dernière dose de la lénalidomide); un patient avait progressé vers la LMA et l'autre avait connu une aggravation progressive de son état de santé général (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Les autres réactions indésirables les plus fréquentes lors des études de phase 2 et de phase 3 respectivement ont inclus : diarrhée (61 %, 35 %), prurit (45 %, 25 %), érythème (40 %, 18 %) et fatigue (42 %, 18 %). Ces réactions indésirables sont survenues plus souvent au cours des deux premiers cycles de traitement.

En raison des réactions indésirables, la lénalidomide a été cessée chez 32 % et 13 % des patients des études de phase 2 et de phase 3 respectivement. Les réactions indésirables les plus fréquentes ayant mené à l'arrêt du traitement dans l'étude de phase 2 ont été la thrombocytopénie (6,8 %) et la neutropénie (4,1 %), suivies de la leucémie myéloïde aiguë (2,7 % dans l'étude de phase 2 et 2,9 % dans l'étude de phase 3). On a suspendu la dose chez 72 % et 38 % des patients, surtout à cause des réactions indésirables suivantes : neutropénie (24 % et 17 %) et thrombocytopénie (29 % et 12 %) lors des études de phase 2 et de phase 3, respectivement. Environ la moitié des patients traités par la lénalidomide ont présenté au moins une réaction indésirable ayant mené à une réduction de dose. En plus des modifications posologiques, l'administration de facteur stimulant les colonies de granulocytes et de transfusions plaquettaires a permis de prendre en charge les patients qui présentaient une neutropénie, une neutropénie fébrile ou une thrombocytopénie. En tout, 18 % (27/148) ont reçu des transfusions plaquettaires durant l'étude de phase 2. Des épisodes de saignement ont été signalés chez 7 (25,9 %) des 27 sujets au moment des transfusions plaquettaires.

En tout, le traitement a duré jusqu'à 253 semaines dans l'étude de phase 2 et jusqu'à 158,7

semaines dans l'étude de phase 3. Douze décès ont été dénombrés dans l'étude de phase 2 et 10 dans l'étude de phase 3 durant la phase de traitement de l'étude plus 30 jours. Les causes de décès les plus souvent signalées ont été la progression de la maladie ou des complications de la maladie (septicémie) ou des problèmes cardiovasculaires (insuffisance cardiaque).

Le Tableau 2 résume les réactions indésirables et les réactions indésirables de grade ¾ qui ont été signalées chez ≥ 5 % des patients traités par la lénalidomide lors des études cliniques sur le SMD avec del 5q avec ou sans témoins sous placebo.

Tableau 2 : Sommaire des réactions indésirables signalées chez ≥ 5 % et des réactions indésirables de grade ¾ signalées chez ≥ 1 % des patients traités par la lénalidomide lors des études sur le SMD avec del 5q avec ou sans témoins sous placebo

Classe de système d'organe /termes préférés**	Essai non contrôlé		Essai avec témoins sous placebo			
	Toutes RI Lénalidomide 10mg (n=148) %	RI de Gr 3/4 Lénalidomide 10mg (n=148) %	Toutes RI* (Lénalidomide 10 et 5 mg die) (n=138) %	Toutes RI* Placebo (n=67) %	RI de Gr 3/4 (Lénalidomide 10 et 5 mg die) (n=138) %	RI de Gr 3/4 Placebo (N=67) %
Patients ayant eu au moins une réaction indésirable	100,0	94	100	96	92	43
Troubles du système sanguin et lymphatique	86	82	86	31	82	27
Neutropénie	66	65	77	18	75	15
Thrombocytopénie	65	55	46	3	37	1
Anémie	26	16	8	9	4	9
Leucopénie	14	10	12	4	11	0
Neutropénie fébrile	8	7	3	0	2	0
Pancytopénie	5	3	1	0	1	0
Granulocytopénie	1	1	0	0	0	0
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés	82	14	57	16	5	1
Prurit	45	3	25	4	1	0
Éruption cutanée	41	7	18	1	2	0
Sécheresse de la peau	14	0	10	1	0	0
Diaphorèse nocturne	11	0	2	0	0	0
Hyperhidrose	9	1	3	0	0	0
Ecchymose	7	0	0	1	0	0
Érythème	8	0	2	1	0	0

Tableau 2 : Sommaire des réactions indésirables signalées chez $\geq 5\%$ et des réactions indésirables de grade ≥ 3 signalées chez $\geq 1\%$ des patients traités par la lénalidomide lors des études sur le SMD avec del 5q avec ou sans témoins sous placebo

Classe de système d'organe /termes préférés**	Essai non contrôlé		Essai avec témoins sous placebo			
	Toutes RI Lénalidomide 10mg (n=148) %	RI de Gr 3/4 Lénalidomide 10mg (n=148) %	Toutes RI* (Lénalidomide 10 et 5 mg die) (n=138) %	Toutes RI* Placebo (n=67) %	RI de Gr 3/4 (Lénalidomide 10 et 5 mg die) (n=138) %	RI de Gr 3/4 Placebo (N=67) %
Lésions cutanées	5	0	1	0	0	0
Alopécie	7	0	1	0	0	0
Troubles gastro-intestinaux	83	17	62	45	8	3
Diarrhée	65	7	35	18	3	0
Nausée	28	5	20	9	1	0
Constipation	26	1	20	7	1	0
Douleur abdominale	19	2	11	6	0	0
Vomissement	14	2	9	6	1	0
Douleur abdominale haute	9	1	7	1	1	0
Sécheresse de la bouche	9	0	7	3	0	0
Mal de dents	8	0	3	0	2	0
Flatulences	6	0	2	0	0	0
Dysphagie	5	1	1	0	0	0
Dyspepsie	4	0	6	1	0	0
Troubles généraux et au point d'administration	80	18	57	40	7	3
Fatigue	42	6	18	7	1	1
OEdème périphérique	32	3	15	7	1	0
Pyrexie	26	3	14	6	1	0
Asthénie	13	2	12	8	0	1
OEdème	13	0	4	0	0	0
Douleur	8	1	2	0	1	0
Douleur thoracique	5	0	0	6	0	0
Frissons	6	2	1	0	0	0
Insuffisances pluriorganiques	1	1	0	0	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et	70	18	35	19	5	4

Tableau 2 : Sommaire des réactions indésirables signalées chez $\geq 5\%$ et des réactions indésirables de grade ≥ 3 signalées chez $\geq 1\%$ des patients traités par la lénalidomide lors des études sur le SMD avec del 5q avec ou sans témoins sous placebo

Classe de système d'organe /termes préférés**	Essai non contrôlé		Essai avec témoins sous placebo			
	Toutes RI Lénalidomide 10mg (n=148) %	RI de Gr 3/4 Lénalidomide 10mg (n=148) %	Toutes RI* (Lénalidomide 10 et 5 mg die) (n=138) %	Toutes RI* Placebo (n=67) %	RI de Gr 3/4 (Lénalidomide 10 et 5 mg die) (n=138) %	RI de Gr 3/4 Placebo (N=67) %
médiastinaux						
Toux	26	0	11	6	0	0
Dyspnée	26	5	8	7	2	3
Épistaxis	15	1	5	3	0	0
Dyspnée à l'effort	11	1	3	1	0	0
Congestion sinusale	5	0	0	0	0	0
Rhinorrhée	5	0	0	0	0	0
Douleur oropharyngée	18	0	6	1	0	0
Embolie pulmonaire	4	3	4	0	3	0
Épanchement pleural	3	2	1	4	0	1
Détresse respiratoire	2	2	0	0	0	0
Hypoxie	1	1	1	0	1	0
Pneumonite	1	1	0	0	0	0
Hypertension pulmonaire	1	1	0	0	0	0
OEdème pulmonaire	3	1	1	0	0	0
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	68	14	50	22	6	0
Arthralgie	26	2	7	1	0	0
Dorsalgie	27	6	9	6	2	0
Spasmes musculaires	24	2	17	9	0	0
Douleur aux membres	20	3	7	1	1	0
Douleur musculo-squelettique	14	2	9	4	0	0
Myalgie	13	0	5	3	0	0
Douleur cervicale	5	0	3	0	0	0
Douleur osseuse	5	0	1	0	0	0
Faiblesse musculaire	5	0	1	0	0	0
Périarthrite	3	1	1	0	0	0
Infections et infestations	79	31	62	34	12	4

Tableau 2 : Sommaire des réactions indésirables signalées chez $\geq 5\%$ et des réactions indésirables de grade ≥ 3 signalées chez $\geq 1\%$ des patients traités par la lénalidomide lors des études sur le SMD avec del 5q avec ou sans témoins sous placebo

Classe de système d'organe /termes préférés**	Essai non contrôlé		Essai avec témoins sous placebo			
	Toutes RI Lénalidomide 10mg (n=148) %	RI de Gr 3/4 Lénalidomide 10mg (n=148) %	Toutes RI* (Lénalidomide 10 et 5 mg die) (n=138) %	Toutes RI* Placebo (n=67) %	RI de Gr 3/4 (Lénalidomide 10 et 5 mg die) (n=138) %	RI de Gr 3/4 Placebo (N=67) %
Infection des voies respiratoires hautes	33	2	11	6	1	0
Nasopharyngite	18	0	12	7	0	0
Infection urinaire	16	2	9	6	1	0
Bronchite	14	1	12	4	1	0
Pneumonie	14	9	4	4	3	1
Sinusite	14	1	2	1	0	0
Grippe	9	2	3	1	0	0
Pharyngite	18	0	3	0	0	0
Rhinite	9	1	3	0	0	0
Cellularite	8	2	1	0	0	0
Gastroentérite	5	2	3	0	1	0
Sepsis	5	5	0	0	0	0
Bactériémie	1	1	0	0	0	0
Infection fongique	3	1	0	0	0	0
Infection	3	1	2	0	0	0
Septicémie à <i>Klebsiella</i>	1	1	0	0	0	0
Infection respiratoire	3	1	1	0	1	0
Troubles du système nerveux	61	18	38	25	3	1
Étourdissements	25	3	10	4	0	0
Céphalées	22	2	14	9	1	0
Hypoesthésie	7	0	1	0	0	0
Dysgueusie	7	0	1	0	0	0
Neuropathie périphérique	8	0	1	0	1	0
Paresthésie	8	1	7	4	0	0
Syncope	3	1	1	0	0	0
Neuropathie sensorielle périphérique	5	0	2	0	0	0
Accès ischémique	2	2	0	0	0	0

Tableau 2 : Sommaire des réactions indésirables signalées chez $\geq 5\%$ et des réactions indésirables de grade ≥ 3 signalées chez $\geq 1\%$ des patients traités par la lénalidomide lors des études sur le SMD avec del 5q avec ou sans témoins sous placebo

Classe de système d'organe /termes préférés**	Essai non contrôlé		Essai avec témoins sous placebo			
	Toutes RI Lénalidomide 10mg (n=148) %	RI de Gr 3/4 Lénalidomide 10mg (n=148) %	Toutes RI* (Lénalidomide 10 et 5 mg die) (n=138) %	Toutes RI* Placebo (n=67) %	RI de Gr 3/4 (Lénalidomide 10 et 5 mg die) (n=138) %	RI de Gr 3/4 Placebo (N=67) %
cérébral transitoire						
Accident vasculaire cérébral	1	1	1	0	1	0
Altération de l'état de conscience	1	1	0	0	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	48	16	24	19	9	7
Baisse de l'appétit	18	2	9	3	1	0
Hypokaliémie	15	5	4	0	1	0
Hypomagnésémie	7	1	2	0	0	0
Déshydratation	7	1	1	0	0	0
Hypocalcémie	5	0	1	0	0	0
Hyperglycémie	5	1	1	3	1	0
Hyponatrémie	5	3	0	1	0	1
Surcharge ferrique	3	3	5	3	3	3
Résultats d'analyses	38	10	22	10	4	0
Augmentation de l'alanine aminotransférase	9	3	8	3	2	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	4	1	1	0	1	0
Augmentation de la créatinine sanguine	4	1	1	0	0	0
Perte de poids	8	0	6	1	0	0
Troubles vasculaires	33	12	23	10	7	1
Hypertension	9	5	7	0	0	0
Thrombose veineuse profonde	5	5	4	1	4	1

Tableau 2 : Sommaire des réactions indésirables signalées chez $\geq 5\%$ et des réactions indésirables de grade ≥ 3 signalées chez $\geq 1\%$ des patients traités par la lénalidomide lors des études sur le SMD avec del 5q avec ou sans témoins sous placebo

Classe de système d'organe /termes préférés**	Essai non contrôlé		Essai avec témoins sous placebo			
	Toutes RI Lénalidomide 10mg (n=148) %	RI de Gr 3/4 Lénalidomide 10mg (n=148) %	Toutes RI* (Lénalidomide 10 et 5 mg die) (n=138) %	Toutes RI* Placebo (n=67) %	RI de Gr 3/4 (Lénalidomide 10 et 5 mg die) (n=138) %	RI de Gr 3/4 Placebo (N=67) %
Hypotension	5	1	1	1	1	0
Hématome	3	1	7	3	0	0
Troubles psychiatriques	31	3	19	13	2	3
Insomnie	13	0	9	7	1	0
Dépression	9	1	2	4	0	1
Anxiété	5	0	4	3	0	0
Maladie psychosomatique	1	1	0	0	0	0
Troubles rénaux et urinaires	22	4	8	4	2	1
Dysurie	8	0	2	3	0	0
Insuffisance rénale	5	2	1	0	1	0
Troubles cardiaques	22	11	10	9	5	0
Palpitations	7	0	3	4	0	0
Insuffisance cardiaque congestive	5	4	1	0	1	0
Fibrillation auriculaire	3	3	1	3	1	0
Insuffisance cardiaque	1	1	3	1	1	0
Infarctus du myocarde	1	1	1	0	1	0
Infarctus aigu du myocarde	0	0	1	0	1	0
Néoplasie bénigne, maligne et non spécifiée (y compris kystes et polypes)	20	14	9	3	6	1
Leucémie aiguë	5	0	0	0	0	0
Leucémie myéloïde aiguë	3	3	4	3	2	1
Troubles endocriniens	11	1	3	0	0	0
Hypothyroïdie	9	1	1	0	0	0
Troubles	7	2	4	1	1	0

Tableau 2 : Sommaire des réactions indésirables signalées chez $\geq 5\%$ et des réactions indésirables de grade ≥ 3 signalées chez $\geq 1\%$ des patients traités par la lénalidomide lors des études sur le SMD avec del 5q avec ou sans témoins sous placebo

Classe de système d'organe /termes préférés**	Essai non contrôlé		Essai avec témoins sous placebo			
	Toutes RI Lénalidomide 10mg (n=148) %	RI de Gr 3/4 Lénalidomide 10mg (n=148) %	Toutes RI* (Lénalidomide 10 et 5 mg die) (n=138) %	Toutes RI* Placebo (n=67) %	RI de Gr 3/4 (Lénalidomide 10 et 5 mg die) (n=138) %	RI de Gr 3/4 Placebo (N=67) %
hépatobiliaires						
Cholécystite	1	1	1	0	0	0
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	16	1	6	3	0	0
Douleur à l'oreille	5	0	0	0	0	0
Troubles oculaires	30	3	6	5	1	0
Conjonctivite	6	0	3	0	0	0
Vision trouble	5	0	1	0	0	0
Cataracte	3	1	2	1	0	0
Blessures, empoisonnement et complications des interventions	36	5	14	10	4	0
Contusion	12	0	2	1	0	0
Chute	10	2	4	0	2	0
Lacération cutanée	5	1	1	0	0	0
Fracture du col du fémur	1	1	0	0	0	0
Fracture du fémur	1	1	0	0	0	0

*Réactions indésirables survenues à une fréquence $\geq 1\%$ dans le groupe sous 10 mg. Les grades 3 et 4 se fondent sur les critères de toxicité fréquents du National Cancer Institute, version 2.

**Les termes préférés sont encodés à l'aide du dictionnaire MedDRA. Un patient qui présente plusieurs épisodes d'une RI n'est comptabilisé qu'une seule fois dans la catégorie de termes préférés.

Étude ouverte randomisée de phase 3 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 dose de la lénalidomide ont été : neutropénie (21,8 %), pneumonie (7,5 %) et érythème (6,6 %);

dans l'ensemble, l'intervalle médian avant la première interruption de dose de la lénalidomide a été de sept semaines. Les événements indésirables les plus fréquents ayant entraîné une réduction de la dose de la 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 dose de la 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 la 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 3-4, EI graves) a été plus élevée chez les patients plus âgés (> 75 ans) que chez les plus jeunes (≤ 75 ans) (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

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

Table 3: Sommaire des effets indésirables signalés chez ≥ 5 % et effets indésirables de grade 3-4 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	<u>437</u> <u>(82,1)</u>	<u>132</u> <u>(24,8)</u>	<u>430</u> <u>(79,6)</u>	<u>126</u> <u>(23,3)</u>	<u>422</u> <u>(78,0)</u>	<u>106</u> <u>(19,6)</u>
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)

Table 3: Sommaire des effets indésirables signalés chez ≥ 5 % et effets indésirables de grade 3-4 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 (%)
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)
OEdème	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 gastrointestinaux	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)
Troubles musculosquelettiques 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	67 (12,6)	2 (0,4)	59 (10,9)	5 (0,9)	36 (6,7)	2 (0,4)

Table 3: Sommaire des effets indésirables signalés chez ≥ 5 % et effets indésirables de grade 3-4 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 (%)
musculosquelettique						
Douleur musculosquelettique 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)

Table 3: Sommaire des effets indésirables signalés chez $\geq 5\%$ et effets indésirables de grade 3-4 chez $\geq 1\%$ 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 (%)
Dysgueusie	39 (7,3)	1 (0,2)	45 (8,3)	0 (0,0)	22 (4,1)	1 (0,2)
Neuropathie périphérique	34 (6,4)	12 (2,3)	22 (4,1)	5 (0,9)	62 (11,5)	21 (3,9)
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)
Toux	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)

Table 3: Sommaire des effets indésirables signalés chez $\geq 5\%$ et effets indésirables de grade 3-4 chez $\geq 1\%$ 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 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 des tissus cutanés et souscutanés	285 (53,6)	52 (9,8)	276 (51,1)	47 (8,7)	217 (40,1)	38 (7,0)
Érythème	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	180 (33,8)	43 (8,1)	127 (23,5)	29 (5,4)	126 (23,3)	30 (5,5)

Table 3: Sommaire des effets indésirables signalés chez ≥ 5 % et effets indésirables de grade 3-4 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 (%)
interventions						
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 vertébrale	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 souscapsulaire	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, 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 la version 15.1 du

dictionnaire 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 3 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 la lénalidomide à la dexaméthasone ne s'est accompagné que d'une augmentation minimale de la toxicité. Les incidences de léthargie, neutropénie, thrombocytopénie, 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 la 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 la lénalidomide. Le patient recevait 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 4 résume le nombre et le pourcentage de sujets présentant une réaction indésirable de grade 1-4 signalée chez $\geq 5\%$ des sujets de l'un ou l'autre des groupes traités.

Tableau 4 : Sommaire des réactions indésirables signalées chez $\geq 5\%$ des patients des études contrôlées sur le myélome multiple

Classe de système d'organe/Terms préférés	Léналidomide /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)

Tableau 4 : Sommaire des réactions indésirables signalées chez $\geq 5\%$ des patients des études contrôlées sur le myélome multiple

Classe de système d'organe/Terms préférés	Lénalidomide /dexaméthasone (n=353)	PLACEBO /dexaméthasone (n=350)
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)
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)
Toux	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)

Tableau 4 : Sommaire des réactions indésirables signalées chez $\geq 5\%$ des patients des études contrôlées sur le myélome multiple

Classe de système d'organe/Terms préférés	Lénalidomide /dexaméthasone (n=353)	PLACEBO /dexaméthasone (n=350)
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 SAI	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)
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)

Tableau 4 : Sommaire des réactions indésirables signalées chez $\geq 5\%$ des patients des études contrôlées sur le myélome multiple

Classe de système d'organe/Terms préférés	Lénalidomide /dexaméthasone (n=353)	PLACEBO /dexaméthasone (n=350)
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 cushingoïde	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 5 résume les réactions indésirables de grade 3/4 signalées chez $\geq 2\%$ des sujets dans l'un ou l'autre des groupes traités.

Tableau 5 : Incidence des réactions indésirables de grade 3/4 signalées chez $\geq 2\%$ des sujets de l'un ou l'autre des groupes traités

Termes préférés**	Lénalidomide /dexaméthasone (n=353)	PLACEBO /dexaméthasone (n=350)
Sujets ayant présenté au moins une RI de grade 3/4	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)

Tableau 5 : Incidence des réactions indésirables de grade 3/4 signalées chez ≥ 2 % des sujets de l'un ou l'autre des groupes traités

Termes préférés**	Lénalidomide /dexaméthasone (n=353)	PLACEBO /dexaméthasone (n=350)
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)
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 ≥ 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 courants observés au cours des essais cliniques

*Étude de phase 2 ouverte à groupe unique sur les syndromes myélodysplasiques avec del 5q
Étude de phase 3 randomisée, à double insu, à trois groupes et contrôlée par placebo portant sur le SMD avec del 5q*

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

Très courantes	$\geq 1/10$ (≥ 10 %)
Courantes (fréquentes)	$\geq 1/100$ et $< 1/10$ (≥ 1 % et < 10 %)
Peu courantes (peu fréquentes)	$\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$ ($\geq 0,1$ % et < 1 %)

Rares	≥ 1/10 000 et < 1/1 000 (≥ 0,01 % et < 0,1 %)
Très rares	< 1/10 000 (< 0,01 %)

Les listes suivantes énumèrent toutes les réactions indésirables signalées chez moins de 5 % des patients au cours de l'étude. Toutes les réactions qualifiées de peu courantes sont survenues chez 1 patient sur 148 (essai non contrôlé) et 1 un patient sur 138 (essai avec témoins sous placebo).

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :

Courants : lymphadénopathie, granulocytopénie, polycythémie, splénomégalie

Peu courants : thrombocytopénie auto-immune, coagulopathie, éosinophilie, anémie hémolytique, hyperglobulinémie, leucocytose, lymphocytose, lymphopénie, monocytose, myélosuppression/insuffisance médullaire, thrombocythémie, thrombocytose

Troubles cardiaques :

Courants : tachycardie, angine de poitrine, bradycardie, épanchement péricardique

Peu courants : arrêt cardio-respiratoire, cardiomyopathie, insuffisance mitrale, tachyarythmie

Troubles congénitaux, familiaux et génétiques :

Peu courants : pseudoxanthome élastique

Troubles de l'oreille et du labyrinthe :

Courants : acouphènes, vertiges, inconfort au niveau de l'oreille, surdité, épanchement au niveau de l'oreille moyenne

Peu courants : troubles auditifs, hypoacousie

Troubles endocriniens :

Courant : hyperthyroïdie

Peu courants : maladie d'Addison, goitre

Troubles oculaires :

Courants : prurit oculaire, sécheresse des yeux, dégénérescence maculaire, hémorragie conjonctivale, dipopie, hémorragie oculaire, œdème palpébral, troubles visuels, douleur oculaire, irritation oculaire, sensation oculaire anormale, chalazion, hyperémie conjonctivale, trouble visuel, corps flottants du vitré

Peu courants : cécité nocturne acquise, cécité transitoire, atrophie chorioretinienne, infection du canal lacrymal, rétinopathie diabétique, écoulement oculaire, trouble oculaire, hyph me, kératopathie, hypertension oculaire, ictère oculaire, photopsie, amaurosis fugax, kératoconjunctivite sèche, larmolement accru, baisse de l'acuité visuelle

Troubles gastro-intestinaux :

Courants : stomatite, distension abdominale, malaise abdominal, saignement gingival, reflux gastro-œsophagien, hémorragie hémorroïdale, ulcération buccale, douleur abdominale basse, polype du côlon, gastrite, malaise gastro-intestinal, syndrome du côlon irritable, sensibilité

abdominale, stomatite aphteuse, malaise dentaire, diverticulite, diverticule, selles fréquentes, hémorroïdes, spasme intestinal, douleur buccale, hémorragie rectale, hémorragie gastro-intestinale, douleur gingivale, glossodynie, hématochézie, méléna

Peu courants : masse abdominale, hémorragie anale, aptyalisme, chéilite, colite ischémique, décoloration des selles, érosions gastriques, trouble gingival, hyperplasie gingivale, gingivite, perforation intestinale, sécheresse des lèvres, saignement labial, hémorragie des voies digestives basses, odyndrophagie, œsophagite, vésicules à la muqueuse buccale, pétéchies à la muqueuse buccale, trouble des tissus mous buccaux, périodontite, abcès périrectal, prurit anal, régurgitation alimentaire, malaise gastrique, troubles dentaires, dent incluse, fissure anale, œsophagite, trouble gastrique, douleur gastro-intestinale, intussusception, œdème labial, dysesthésie buccale, perte de dent

Troubles généraux et problèmes au point d'administration :

Courants : maladie pseudogrippale, sensation de froid, cicatrisation anormale, inflammation, léthargie, malaise, inflammation muqueuse, défaillance pluriorganique, œdème à godets, masse, douleur thoracique non cardiaque, œdème généralisé, sensibilité

Peu courants : atrophie, serrement à la poitrine, progression de la maladie, ecchymose au point d'injection, hémorragie au point d'injection, irritation au point d'injection, réaction au point d'injection, pyrexie intermittente, sécheresse des muqueuses, mort subite, soif, détérioration de l'état de santé général, hyperthermie, induration, œdème au point d'injection, œdème localisé, nécrose, ulcère, thrombose au point d'insertion

Troubles hépatobiliaires :

Courants : hyperbilirubinémie, cholélithiasie

Peu courants : cholécystite, infarctus hépatique, ictère, hépatite cytolytique, stéatose hépatique, hépatomégalie, hépatosplénomégalie, trouble hépatique

Troubles du système immunitaire :

Courants : hypersensibilité, allergie saisonnière

Peu courants : hypogammaglobulinémie

Infections et infestations :

Courantes : herpès simplex, candidose buccale, infection cutanée, abcès dentaire, infection à *Candida*, septicémie fongique, sinusite aiguë, abcès, infection vésicale, otite, furoncle, orgelet, érythème pustulaire, abcès de la peau et des tissus sous-cutanés, infection dermatologique fongique, vaginose fongique, infection virale, herpès buccal, zona, cystite, laryngite, infection dentaire, infection oculaire, infection clostridienne, érysipèle, gastroentérite virale, onychomycose

Peu courantes : infection bronchique, infection d'une ligne i.v. centrale, encéphalite herpétique, infection à *Enterobacter*, infection entérococcique, infection oculaire staphylococcique, infection palpébrale, érythème fongique, infection gastro-intestinale SAI, gastrite à *Helicobacter*, ulcère cutané infecté, infection au point de perfusion, infection rénale, pneumonie lobaire, pneumonie à *Klebsiella*, sialoadénite, candidose cutanée, infection des tissus mous, septicémie staphylococcique, candidose systémique, teigne, candidose vaginale,

pyélonéphrite, ostéomyélite, otite externe, choc septique, pityriasis versicolore, urosepsis, infection utérine, infection de plaie, infection de plaie staphylococcique

Blessures, empoisonnements et complications des interventions :

Courants : excoriation/abrasion, blessure aux membres, fracture avec compression de la moelle épinière, réaction transfusionnelle, douleur post-intervention, fracture de côtes, plaie, blessure, blessure articulaire, fracture radiale, fracture du poignet

Peu courants : Confusion postopératoire, blessure à l'œil, fracture des os du visage, fracture du col du fémur, fracture du fémur, dislocation articulaire, entorse articulaire, lésion du ménisque, étirement musculaire, lésion nerveuse, plaie ouverte, surdosage, hémorragie post-intervention, fracture de la colonne vertébrale, blessure aux tendons, complications de la vaccination, blessure au dos, blessure au thorax, embolie graisseuse, blessure à la tête, complication de plaie

Résultats d'analyses :

Courants : anomalies aux tests de fonction hépatique, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la glycémie, gain de poids, baisse de la bilirubine sanguine, augmentation de l'acide urique sanguin, baisse de la numération des neutrophiles, augmentation de la thyroïdostimuline sanguine, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine, augmentation de l'hémoglobine, augmentation des transaminases

Peu courants : baisse de l'alanine aminotransférase, augmentation de la numération des basophiles, augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation du cholestérol sanguin, sang dans les selles, baisse des œstrogènes sanguins, baisse du potassium sanguin, augmentation de la tension artérielle, augmentation de l'urée sanguine, augmentation de la température corporelle, baisse de la fraction d'éjection, anomalies électrocardiographiques, allongement du QT sur l'électrocardiogramme, sang occulte dans les selles, augmentation de la fibrinolyse, accélération de la fréquence cardiaque, augmentation du rapport normalisé international (RNI), augmentation de la pression intraoculaire, augmentation des lipoprotéines de basse densité, ganglions lymphatiques palpables, augmentation de l'antigène prostatique spécifique, augmentation de la troponine I, analyse d'urine anormale, bruit au foyer aortique, baisse de l'albumine sanguine, baisse du folate sanguin, test de marqueur HLA positif, baisse du taux de prothrombine, baisse de la tension différentielle

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Courants : hyperuricémie, hyponatrémie, hémochromatose, diabète sucré, goutte, hypercholestérolémie, rétention liquidienne, hypoalbuminémie, hypoglycémie, intolérance au lactose

Peu courants : diabète sucré non insulino-dépendant, retard staturo-pondéral, hyperkaliémie, hypernatrémie, hypophosphatémie, hypercalcémie, augmentation de l'appétit

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :

Courants : arthrite, douleur au côté, oedème articulaire, raideur musculosquelettique, inconfort musculosquelettique, douleur musculosquelettique, périarthrite, aggravation de l'arthrite, douleur à la paroi thoracique, inconfort aux membres, ostéopénie, ostéoporose, douleur à la

mâchoire, douleur thoracique musculo-squelettique, arthrose

Peu courants : contracture de Dupuytren, douleur à l'aîne, dégénérescence des disques intervertébraux, réduction de l'amplitude de mouvement, raideur articulaire, œdème localisé, arthrose localisée, faiblesse musculaire, crampes nocturnes, nodules aux extrémités, aggravation de la polyarthrite rhumatoïde, sensation de lourdeur, troubles de tendons, tendinite, fibromyalgie, syndrome de la coiffe des rotateurs

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

Courants : cancer basocellulaire, cancer spinocellulaire, kératose séborrhéique

Peu courants : angiomyolipome, cancer du côlon, kérato-acanthome, cancer du poumon métastatique, lymphome cutané, thymome, cancer du sein, histiocytose hémato-phagique, leucémie, syndrome myélodysplasique

Troubles du système nerveux :

Courants : tremblements, troubles de l'équilibre, troubles de mémoire, sciatique, somnolence, agueusie, sensation de brûlure, trouble de l'attention, trouble mental, neuropathie, polyneuropathie, trouble sensoriel, crise vasovagale, dysesthésie, syndrome des jambes sans repos, névralgie trigémينية, amnésie, céphalée sinusale, présyncope, migraine

Peu courants : aphasie, aréflexie, ataxie, syndrome du tunnel carpien, radiculopathie cervicale, démence, altération de l'état de conscience, encéphalopathie hypertensive, hypotonie, hémorragie intracrânienne, spasticité musculaire, douleur neuropathique, parosmie, neuropathie motrice périphérique, migraine rétinienne, démence sénile, syndrome de l'apnée du sommeil, trouble du langage, hémorragie sous-arachnoïdienne, torticolis, anomalie du champ visuel, hémiparésie, hypoguesie

Troubles psychiatriques :

Courants : agitation, dyssosmie, changements de l'état mental, altération de l'humeur, troubles du sommeil, humeur déprimée, cauchemar

Peu courants : rêves anormaux, état confusionnel, anhédonie, hallucinations, manie, nervosité, agitation, trouble de l'alimentation, crise de panique

Troubles rénaux et urinaires :

Courants : mictions impérieuses, fréquence urinaire, incontinence urinaire, insuffisance rénale, pollakiurie

Peu courants : azotémie, troubles vésicaux, hématurie, néphrolithiase, nycturie, oligurie, protéinurie, insuffisance rénale aiguë, caroncule urétrale, rétention urinaire, colique rénale

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :

Courants : métrorragie, hémorragie vaginale, douleur mammaire, dysménorrhée

Peu courants : aménorrhée, hyperplasie bénigne de la prostate, fistule du tractus génital féminin, érythème génital, gynécomastie, exsudat sanguinolent des mamelons, prostatisme, dysfonction érectile, douleur génitale, inflammation vaginale, sensation de brûlure vulvovaginale

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Courants : congestion nasale, crépitements pulmonaires, infiltration pulmonaire, asthme, exacerbation de la maladie pulmonaire obstructive chronique, exacerbation de la dyspnée, enrrouement, toux productive, rhinite allergique, douleur sinusale, dysphonie, hémoptysie, râles, sécheresse de la gorge, emphysème, écoulement rétronasal

Peu courants : étouffement, dyspnée nocturne paroxystique, hoquet, laryngite SAI, trouble nasal, trouble de la muqueuse nasale, irritation des voies nasales, œdème oropharyngé, orthopnée, hypersécrétion des sinus paranasaux, ulcération pharyngée, douleur pharyngolaryngée, pleurésie, congestion pulmonaire, masse pulmonaire, insuffisance respiratoire, rhinite saisonnière, trouble sinusal, éternuement, serrement de gorge, diaphragmalgie, décoloration des expectorations, inflammation de voies respiratoires hautes

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

Courants : érythème prurigineux, urticaire, œdème du visage, prurit généralisé, éruptions érythémateuses, érythème papulaire, ulcères de décubitus, dermatite allergique, exanthème, œdème périorbital, trouble pigmentaire, érythème maculaire, rosacée, changement de coloration de la peau, irritation cutanée, enflure du visage, ulcère cutané, dermite de stase, acné, purpura, érythème exfoliatif, trouble cutané, fissures cutanées

Peu courants : dermatose aiguë fébrile à neutrophiles, œdème angioneurotique, sueurs froides, dermatite d'origine médicamenteuse, eczéma, kyste épidermique, folliculite, troubles pileux, ongle incarné, sensation de brûlure à la peau, nodule cutané, xérodermie, pétéchies, intertrigo, prurigo, pyoderma gangrenosum, érythème maculopapulaire, érythème vésiculaire, cicatrice douloureuse, exfoliation cutanée

Interventions chirurgicales et médicales

Peu courantes : écoulement des sinus nasaux

Troubles vasculaires :

Courants : pétéchies, bouffées vasomotrices, anévrisme artériel, froideur des membres, thrombophlébite, thrombose, phlébite, pâleur, varices, sténose aortique, bouffées de chaleur

Peu courants : hémorragie SAI, lymphœdème, ischémie périphérique, phénomène de Raynaud, thrombophlébite superficielle, nécrose ischémique

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 ≥ 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 souffrant 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	≥ 1/10 (≥ 10 %)
Courantes (fréquentes)	≥ 1/100 et < 1/10 (≥ 1 % et < 10 %)
Peu courantes (peu fréquentes)	≥ 1/1 000 et < 1/100 (≥ 0,1 % et < 1 %)
Rares	≥ 1/10 000 et < 1/1 000 (≥ 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 : pancytopenie, 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 mise en marché

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 angioneurotique, 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 Lénalidomide risque peu d'entraîner des interactions médicament-médicament cliniquement pertinentes.

9.3 Interactions médicament-comportement

Lénalidomide peut être associé 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 6 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 6 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre / Nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Digoxine	EC	Lors de la co-administration de digoxine et de la 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 Sandoz Lenalidomide.

Tableau 6 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre / Nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Warfarine	EC	La co-administration de warfarine et de plusieurs doses de 10 mg de la 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 totale.	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 la 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 Sandoz Lenalidomide.

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-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Effets au médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les analyses 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 Pharmacodynamique

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.

- **Syndromes myélodysplasiques**

Le traitement par lénalidomide chez les patients atteints de SMD est associé à l'apoptose des cellules dysplasiques dans leur moelle osseuse. On ignore encore si les effets à long terme d'un traitement par lénalidomide affectent les numérations des CD4 et des CD8 chez les patients

atteints de SMD.

- **Myélome multiple**

Le traitement par 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 7). 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 7 : 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	1 391	240	76,0
50 mg	808	3,46	2 546	327	98,1
100 mg	1 735	4,71	5 997	278	113
200 mg	3 519	5,16	12 111	275	123
400 mg	4 586	8,72	21 895	304	230

Aucune étude de biodisponibilité formelle n'a été réalisée chez l'être humain.

Les propriétés pharmacocinétiques de la lénalidomide ont été évaluées chez des sujets atteints de SMD qui ont reçu une seule dose de 10 mg de lénalidomide ou de multiples doses de lénalidomide (voir Tableau 8).

Tableau 8 : Paramètres pharmacocinétiques de la lénalidomide chez des sujets atteints de SMD

Paramètre	Dose simple de 10 mg (n = 12)	Doses multiples (n = 24)
C _{max} (ng/mL)	179 (33,6)	185 (38,7)
ASC ₅ (ng·h/mL)	543 (27,5)	563 (32,5)

Tableau 8 : Paramètres pharmacocinétiques de la lénalidomide chez des sujets atteints de SMD

Paramètre	Dose simple de 10 mg (n = 12)	Doses multiples (n = 24)
$t_{1/2,z}$ (h)	3,72 (19,5)	S.O.

Les données concernant les moyennes géométriques (CV %) sont présentées pour tous les paramètres; ASC = aire sous la courbe concentration-temps, entre le temps zéro et 5 heures; C_{max} = concentration maximum; $t_{1/2}$, z = demi-vie terminale

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 les patients atteints d'un SMD de risque faible ou intermédiaire-1, une dose orale simple de 10 mg de lénalidomide est rapidement absorbée, la C_{max} pouvant être observée environ une heure après l'administration de la dose. La lénalidomide ne s'accumule pas dans le plasma lors de doses multiples de 10 mg par jour. L'exposition moyenne (ASC_{∞}) chez les patients atteints de SMD est d'environ 57 % plus élevée que chez des sujets de sexe masculin en bonne santé, probablement en lien avec le ralentissement de la fonction rénale associée à la pathologie des SMD et secondaire à l'avancée en âge chez cette population de patients. Chez deux sujets qui avaient $30 \leq ClCr < 50$ mL/min, l'exposition après cinq heures (ASC) au jour 14 était de 70 % supérieure à celle qui s'observait chez les sujets présentant une $ClCr > 80$ mL/min.

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 ^{14}C 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-acétyllénalidomide; 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.

Elimination:

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.

Chez les patients atteints de SMD, l'excrétion urinaire de la lénalidomide inchangée 24 heures après l'administration de la dose est en moyenne d'environ 65 % de la dose administrée.

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 ou de SMD.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** 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 9).

Tableau 9 : Paramètres pharmacocinétiques d'une dose simple de lénalidomide chez des 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)	2 124 (28,6)	2 305 (23,7)	2 202 (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), administrée 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 10). La dexaméthasone n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la lénalidomide.

Tableau 10 : Sommaire des paramètres pharmacocinétiques de la lénalidomide seule ou en association avec la dexaméthasone chez des sujets préalablement traités pour le MM

Paramètre	Sujets japonais ^a		Sujets chinois ^b	
	Len 25 mg	Len + Dex	Len 25 mg	Len + Dex

	Jour 1 (n=6)	Jour 12 (n=6)	Jour 7 (n=11)	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)	2 177 (12,6)	1 890 (17,4)	2 117 (43,7)	2 093 (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; 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 ont inclus des patients souffrant de légère insuffisance hépatique (N = 16, bilirubine totale > 1,0 à ≤ 1,5 x 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 souffrant 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 (ClCr : 56- 74 mL/min), six patients atteints d'insuffisance rénale modérée (ClCr : 33-46 mL/min), six patients d'insuffisance rénale grave (ClCr : 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 (ClCr : 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 souffrant 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}).

Après une dose simple de 10 mg de lénalidomide chez les patients atteints de SMD présentant une insuffisance rénale légère, l'exposition au médicament (ASC_{∞}) a augmenté de 55 % et la clairance totale apparente a été diminuée de 35 % comparativement à ce qui s'observait chez les patients atteints de SMD qui avaient une fonction rénale normale. Chez deux patients atteints de SMD qui présentaient une insuffisance rénale modérée, l'exposition à la lénalidomide après de multiples doses a augmenté davantage (augmentation de la C_{max} de 41-51 % et de l' ASC_5 74 à 95 %) tandis que la clairance rénale a diminué de 65-92 %. Un ajustement de la dose de départ est recommandé chez les patients atteints de SMD qui souffrent d'insuffisance rénale modérée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), ajustement de la dose de départ en présence d'insuffisance rénale, syndromes myélodysplasiques).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15 et 30 °C. Garder hors de portée des enfants.

12 INSTRUCTIONS 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 Sandoz Lenalidomide, en plus du lavage de mains standard. Les femmes qui pourraient ou prévoient devenir enceintes peuvent manipuler les capsules de Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz Lenalidomide. Le cas échéant, seul le pharmacien peut s'en charger.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

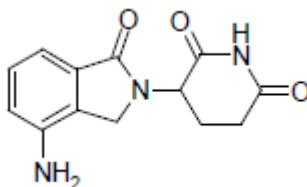
Substance pharmaceutique

Nom propre : lénalidomide

Nom chimique : 3-(4-amino-1-oxo 1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl) pipéridine-2,6-dione

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{13}H_{13}N_3O_3$ 259,3 g / mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : La lénalidomide est une poudre blanche à blanc cassé. Elle est soluble dans les mélanges solvant organique/eau et les solvants aqueux tamponnés. La lénalidomide est plus soluble dans les solvants organiques et les solutions à pH faible. La solubilité a été significativement moindre dans les tampons moins acides. La lénalidomide possède un atome de carbone asymétrique et peut exister sous les formes optiquement actives S(-) et R(+) et est fabriquée sous forme de mélange racémique, avec une rotation optique nette de zéro.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Syndromes myélodysplasiques (SMD) avec anomalie cytogénétique del 5q

Deux études ont été réalisées et étayent l'efficacité et l'innocuité de lénalidomide dans le traitement de l'anémie justiciable de transfusions due à un SMD de risque faible ou intermédiaire-1 avec anomalie cytogénétique del 5q (q31-33) isolée ou accompagnée d'autres anomalies cytogénétiques.

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Étude de phase 2 ouverte à groupe unique sur les syndromes myélodysplasiques avec del 5q :

La première étude était une étude de phase 2, multicentrique, ouverte comportant un seul groupe. Elle a été réalisée pour confirmer l'efficacité et l'innocuité de lénalidomide chez des sujets présentant un diagnostic selon le score IPSS (International Prognostic Scoring System) de SMD de risque faible ou intermédiaire-1 avec anomalie cytogénétique 5q (q31-33) isolée ou accompagnée d'autres anomalies cytogénétiques et anémie justiciable de transfusions de culots globulaires. La lénalidomide a été administrée par voie orale à raison de 10 mg une fois par jour de manière continue ou à raison de 10 mg une fois par jour pendant 21 jours par cycle de 28 jours. L'étude n'a pas été conçue et n'était pas dotée de la puissance statistique suffisante pour comparer de manière prospective l'efficacité des deux schémas posologiques. Des réductions de dose séquentielles jusqu'à 5 mg par jour et 5 mg tous les deux jours, de même que des reports de doses, ont été autorisés en cas de toxicité. Cette étude a recruté 148 patients qui présentaient une anémie justiciable de transfusions de culots globulaires. La dépendance transfusionnelle était définie par l'administration de ≥ 2 unités de culots globulaires en l'espace de huit semaines avant le traitement expérimental. L'étude a recruté des patients dont les numérations absolues des neutrophiles (NAN) étaient $\geq 500/\text{mm}^3$, les numérations plaquettaires $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$, la créatinine sérique $\leq 2,5$ mg/dL, les SGOT/AST ou SGPT/ALT sériques $\leq 3,0$ x la limite supérieure de la normale (LSN) et la bilirubine directe sérique $\leq 2,0$ mg/dL.

Étude de phase 3 randomisée, à double insu, à trois groupes et contrôlée par placebo portant sur le SMD avec del 5q :

La seconde étude était une étude de phase 3 multicentrique, randomisée, à double insu, avec témoins sous placebo qui a comparé deux doses de lénalidomide orales à un placebo chez des sujets dépendants de transfusions de culots globulaires atteints de SMD de risque faible ou intermédiaire-1 selon l'IPSS, associé à une anomalie cytogénétique del 5q avec ou sans autres anomalies cytogénétiques. Cette étude a été réalisée en deux phases : une phase thérapeutique à double insu (jusqu'à un maximum de 52 semaines) au cours de laquelle 205

sujets ont été assignés aléatoirement soit à 10 mg de lénalidomide pendant 21 jours de cycle de 28 jours (cyclique), soit à 5 mg de lénalidomide en continu, soit à un placebo; et une phase de prolongation ouverte (maximum de 105 semaines). Les sujets qui ont mené à terme avec succès la phase à double insu et les sujets qui ne présentaient pas au moins une réponse érythroïde mineure (réduction de 50 % des transfusions de culots globulaires) à la semaine 16 d'un traitement à double insu ont fait l'objet d'une levée de l'insu et ont été admissibles à la lénalidomide selon le protocole ouvert en schémas posologiques de 5 mg ou de 10 mg.

Les caractéristiques des patients et de leur maladie au départ chez les sujets des populations en intention de traiter des deux études sont résumées au tableau 11 ci-dessous.

Tableau 11 : Caractéristiques démographiques et pathologiques au départ

Paramètre	Étude de phase 2 (n=148)	Étude de phase 3 (n = 205)
Âge (ans)		
Moyenne	70,0	67,3
Écart-type (É.-T.)	10,5	10,66
Médiane	71,0	68,0
Min, Max	37,0, 95,0	36,0, 86,0
Distribution selon l'âge	n (%)	n (%)
< 65	48 (32,4)	82 (40,0)
> 65	100 (67,6)	123 (60,0)
Sexe	n (%)	n (%)
Masculin	51 (34,5)	49 (23,9)
Féminin	97 (65,5)	156 (76,1)
Race	n (%)	n (%)
Blanche	143 (96,6)	202 (98,5)
Autre	5 (3,4)	3 (1,5)
Durée du SMD (ans)		
Moyenne	3,4	3,6
É.-T.	3,29	3,57
Médiane	2,5	2,6
Min, Max	0,1, 20,7	0,2, 29,2
Anomalie cytogénétique del 5 (q31-33)	n (%)	n (%)
Oui	148 (100,0)	191 (93,2)
Autres anomalies cytogénétiques	37 (25,2)	-
Score IPSS [a] selon labo central	n (%)	n (%)
Faible (0)	49 (33,1)	70 (34,1)
Intermédiaire 1 (0,5-1,0)	69 (46,6)	74 (36,1)
Intermédiaire 2 (1,5-2,0)	7 (4,7)	10 (4,9)
Élevé (>=2,5)	2 (1,4)	1 (0,5)
Manquant	21 (14,2)	50 (24,4)
Classification FAB [b] selon labo central	n (%)	n (%)

Tableau 11 : Caractéristiques démographiques et pathologiques au départ

Paramètre	Étude de phase 2 (n=148)	Étude de phase 3 (n = 205)
AR	78 (52,7)	107 (52,2)
ARSC	16 (10.,8)	24 (11,7)
AREB	30 (20,3)	22 (10,7)
LMMC	3 (2,0)	3 (1,5)

[a] Catégorie de risque selon l'IPSS : faible (score combiné = 0), intermédiaire-1 (score combiné = 0,5 à 1,0), intermédiaire-2 (score combiné = 1,5 à 2,0), élevé (score combiné ≥ 2,5); score combiné = (score des blastes médullaires + score du caryotype + score des cytopénies)

[b] Classification franco-américaine-britannique (FAB) des SMD.

Résultats des études

L'International Working Group (IWG) a défini les critères d'une réponse érythroïde majeure comme l'autonomie transfusionnelle pendant au moins huit semaines consécutives (56 jours). Lors de l'étude de phase 2, l'autonomie transfusionnelle se définissait par une période d'au moins 56 jours consécutifs au cours desquels aucune transfusion n'avait été administrée et le taux d'Hb avait augmenté d'au moins 1 g/dL. Lors de l'étude de phase 3, le paramètre d'efficacité principal a prolongé la période d'autonomie transfusionnelle jusqu'à 6 mois (182 jours).

Le Tableau 12 montre un aperçu des résultats au plan de l'efficacité pour la population en intention de traiter (IdT) ci-dessous. Les résultats du paramètre principal de l'étude de phase 3 sont fournis (autonomie transfusionnelle à 182 jours), mais à des fins de comparaison entre les études, on présente les résultats des critères IWG. Les résultats pour le groupe soumis à la dose de 5 mg ne sont présentés.

Les taux d'autonomie à l'égard des culots globulaires n'ont pas été affectés par l'âge ni par le sexe.

Tableau 12 : Résultats au plan de l'efficacité pour lénalidomide dans les SMD avec del 5q (populations IdT)

Paramètres d'efficacité	Étude de phase 2	Étude de phase 3 (phases à double insu et ouverte)	
	Léналidomide 10 mg n = 148	Léналidomide 10 mg n=69	Placebo n=67
Autonomie transfusionnelle Nombre (%) ayant atteint l'autonomie transfusionnelle (56 jours) ^a	97 (65,5)	42 (60,9)	5 (7,5)

Nombre (%) ayant atteint l'autonomie transfusionnelle (182 jours) [^]	86 (58,1)	37 (53,6)	4 (6,0)
Augmentation médiane du taux d'Hb (g/dL)^b (Min, Max)	5,6 (2,2, 40,7)	6,2 (1,8, 10,0)	2,6 (1,5, 4,4)
Temps médian avant l'autonomie transfusionnelle (semaines) ^c (Min, Max)	4,1 (0,3, 49,0)	4,6 (0,3, 14,7)	0,3 (0,3, 24,1)

IC = Intervalle de confiance; Cont = continu (28 jours de cycle de 28 jours); Cyc = cyclique (21 jours de cycle de 28 jours); Hb = hémoglobine; IdT = intention de traiter; Max = maximum; Min = minimum; MIdT = modification de l'intention de traiter; É.-T. = écart-type; nr = non rapporté.

* Selon la réponse sous forme d'autonomie à l'égard des culots globulaires chez les sujets de la phase à double insu qui sont devenus indépendants des culots globulaires pendant au moins 56 jours

[^] Réponse au plan de l'autonomie à l'égard des culots globulaires chez les sujets de la phase à double insu qui sont devenus indépendants des culots globulaires pendant au moins 182 jours (paramètre principal de l'étude MDS- 004)

^a L'absence totale de perfusions intraveineuses de culots globulaires durant n'importe quelle séquence de 56 jours consécutifs durant la période de traitement et une augmentation de l'Hb d'au moins 1 g/dL par rapport au minimum durant la période de sélection/au départ jusqu'au maximum atteint pendant la période d'autonomie transfusionnelle, à l'exclusion des 30 premiers jours suivant la dernière transfusion avant la période sans transfusion.

^b Changement du taux d'hémoglobine entre les valeurs de départ et la valeur maximum durant la période de réponse, cette dernière étant définie comme le temps écoulé à partir de 30 jours suivant la dernière transfusion avant d'atteindre l'autonomie transfusionnelle jusqu'à la transfusion suivante ou jusqu'à la dernière évaluation pour les sujets qui n'avaient pas reçu une transfusion subséquente au cours de la période de l'étude.

^c Mesuré à partir du jour de la première dose du médicament expérimental jusqu'au premier jour de la première période de 56 jours sans transfusions.

L'analyse multivariée révèle que comparativement aux valeurs de départ, l'observation d'une diminution de la NAN de 75 % (chez les patients non neutropéniques au départ) ou une diminution de la numération plaquettaire de 50 % (indépendamment de la numération plaquettaire au départ) au cours des huit premières semaines suivant l'instauration de lénalidomide permet de prédire une réponse manifestée par l'autonomie à l'égard des transfusions de culots globulaires.

L'autonomie à l'égard des transfusions de culots globulaires a été en corrélation avec la baisse de la numération plaquettaire et/ou des neutrophiles ($p = 0,018$ et $p = 0,005$, respectivement). La diminution médiane par rapport aux valeurs de départ des numérations absolues des neutrophiles a été de $1,73 \times 10^9/L$ (min, max : $1,28 \times 10^9/L$, $20,35 \times 10^9/L$). La diminution médiane des taux de plaquettes entre les valeurs maximum au départ et les valeurs minimum durant l'étude a été de $171 \times 10^9/L$ (min, max : $32 \times 10^9/L$, $1393 \times 10^9/L$). On a observé les

cytopénies tôt au cours du traitement (avant le déclenchement de la réponse) ou après l'échec du traitement. Pendant la réponse sous forme d'autonomie transfusionnelle, les numérations de globules blancs et de plaquettes ont diminué initialement au cours des deux premiers mois puis sont demeurées à des taux cliniquement acceptables. Chez les 51 répondants sur 81 (75 %), une neutropénie et/ou une thrombocytopénie de grade 4 liées au traitement sont rentrées dans l'ordre avec l'ajustement de la dose à un niveau moindre (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Dans la population en IdT de l'étude de phase 2, les réponses cytogénétiques majeures (résolution complète de toutes les anomalies cytogénétiques comparativement aux valeurs de départ) ont été observées chez 44,2 % (53/120) et les réponses cytogénétiques mineures (≥ 50 % de réduction quant à la proportion de cellules hématopoïétiques présentant des anomalies cytogénétiques comparativement aux valeurs de départ) ont été observées chez 24,2 % des patients (29/120) chez qui il a été possible d'évaluer la réponse cytogénétique. Les réponses cytogénétiques ont été évaluées au cours de l'étude au mois 6, au mois 12, puis selon l'indication clinique.

Parmi les 147 patients qui ont subi un prélèvement de cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse pour analyse cytogénétique, 110 (74,8 %) présentaient un clone de SMD avec anomalie cytogénétique del 5q isolée et 37 (25,2 %) présentaient un clone de SMD avec anomalie del 5q et d'autres anomalies cytogénétiques. Soixante-quatorze sujets sur 110 (67 %) présentant une anomalie del 5q isolée et 21 sujets sur 37 (57 %) qui présentaient une anomalie del 5q et d'autres anomalies cytogénétiques ont obtenu leur autonomie à l'égard des transfusions de CG.

Progression vers la leucémie myéloïde aiguë (LMA)

Dans l'étude de phase 3, la durée médiane du suivi pour tous les patients qui avaient été traités par lénalidomide indépendamment de la randomisation des groupes, de la dose ou de la phase de l'étude a été de 35,2 mois (2,9 ans; éventail : 0,4, 70,8 mois ; n = 194). Dans l'ensemble, l'incidence de la progression vers la LMA durant la période entière de l'étude a été de 30,2 %. Chez tous les sujets qui ont reçu lénalidomide, l'incidence de la progression vers la LMA ou vers le décès a été de 59,8 % (116/194 sujets).

Le risque de progression vers la LMA avec le temps, en tenant compte du risque concurrent de décès sans LMA, au cours de l'étude de phase 2 (population en IdT, n = 147) et de l'étude de phase 3 (sujets assignés à lénalidomide, n = 138) est de 0,146 et 0,152 à 2 ans, 0,1741, et 0,2151 à 3 ans et de 0,2216 et 0,2974 à 5 ans (fonction de l'incidence cumulative, test de Gray : p = 0,2259). Dans l'analyse de Kaplan-Meier du risque de progression vers la LMA avec le temps, l'intervalle médian avant progression vers une LMA a été de 57 mois chez les sujets assignés au placebo; l'intervalle médian avant progression vers une LMA chez les sujets assignés à lénalidomide n'avait pas été atteint lors de l'arrêt de la collecte des données (30 juin 2011). On définissait la LMA par la présence de ≥ 30 % de blastes médullaires selon la classification FAB.

Les patients qui ne présentent pas au moins une réponse érythroïde mineure dans les quatre mois qui suivent le début du traitement, manifestée par une réduction d'au moins 50 % des besoins transfusionnels ou, chez les sujets non transfusés, une augmentation du taux d'hémoglobine de 1 g/dL, doivent cesser le traitement par la lénalidomide. (Voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

Myélome multiple

Étude de phase 3 randomisée, ouverte sur le myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez des non-candidats à la greffe

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Une étude randomisée, multicentrique, ouverte comportant 3 groupes (l'étude MM-020 [FIRST]) a été réalisée 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 lénalidomide à raison de 25 mg une fois par jour, aux jours 1-21 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 13).

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

	Groupe Rd (N=535)	Groupe Rd18 (N=541)	Groupe MPT (N=547)
Caractéristiques des patients			
Âge (ans)			
Médiane	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)
Sex n (%)			
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 to 50 mL/min	126 (23,6)	120 (22,2)	126 (23,0)
≥ 50 to 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			
Grade 0	155 (29,0)	163 (30,1)	156 (28,5)
Grade 1	257 (48,0)	263 (48,6)	275 (50,3)
Grade 2	119 (22,2)	113 (20,9)	111 (20,3)
Grade ≥ 3	2 (0,4)	2 (0,4)	2 (0,4)
Manquant	2 (0,4)	0 (0,0)	3 (0,5)
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)
Not évaluable	34 (6,4)	35 (6,5)	44 (8,0)

Tableau 13 : Caractéristiques démographiques et pathologiques au départ (Population en IdT)

	Groupe Rd (N=535)	Groupe Rd18 (N=541)	Groupe MPT (N=547)
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)
Manquant	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.

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 14 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 14).

Tableau 14 : Sommaire des résultats d'efficacité (population en IdT)

Paramètre de l'étude	Groupe Rd (N=535)	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 P ^d			

Tableau 14 : Sommaire des résultats d'efficacité (population en IdT)

Paramètre de l'étude	Groupe Rd (N=535)	Groupe Rd18 (N=541)	Groupe MPT (N=547)
Rd vs. MPT	0,72 (0,61, 0,85); < 0,0001		
Rd vs. Rd18	0,70 (0,60, 0,82); < 0,0001		
Rd18 vs. MPT	1,03 (0,89, 1,20); 0,7035		
Survie globale – Intérimaire (mois)[§]			
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 vs. MPT	0,75 (0,62, 0,90)		
Rd vs. Rd18	0,91 (0,75, 1,09)		
Rd18 vs. MPT	0,83 (0,69, 0,99)		
Taux de réponse du myélome^e – CIAR, n (%)^f			
RC	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; R = lénelidomide; 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; vs = 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

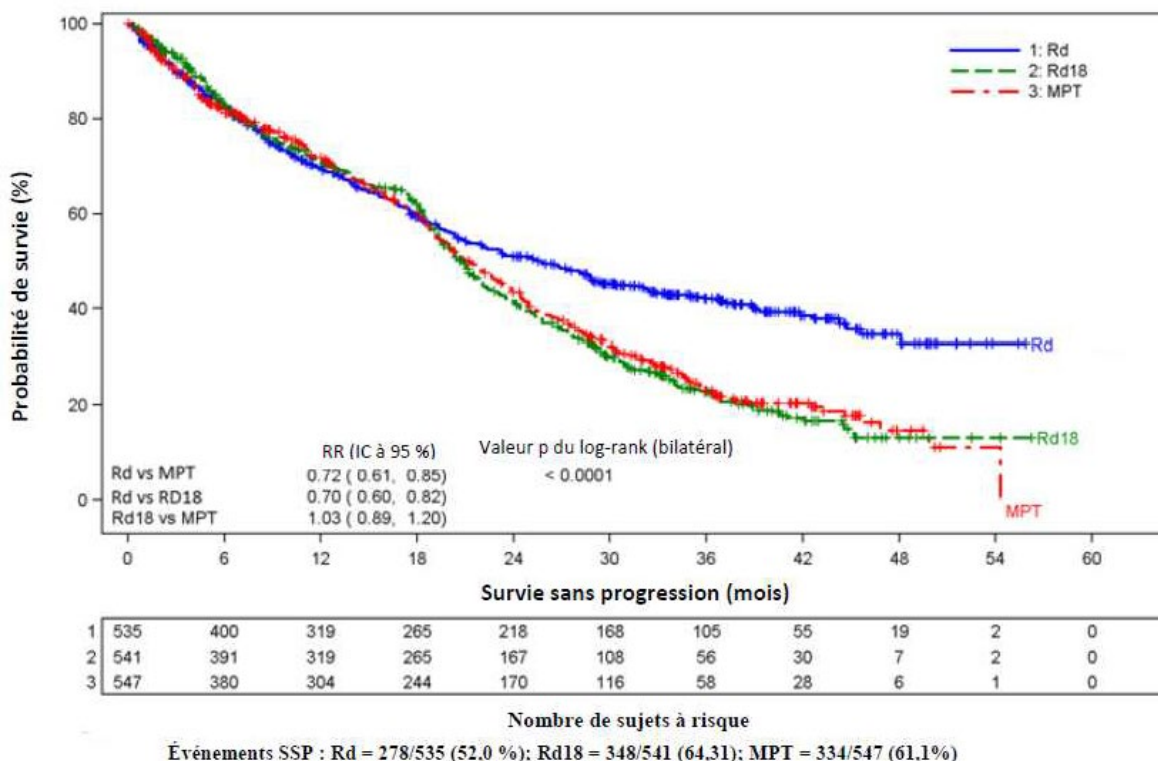
^d La valeur p se fonde sur le test log-rank non stratifié des différences entre les courbes de Kaplan-Meier des différents groupes indiqués

^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

[§] 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; R = lénelidomide; Rd = Rd administré jusqu'aux premiers signes documentés de progression de la maladie; Rd18 = Rd administré pendant \leq 18 cycles; T = Thalidomide
^a Selon l'évaluation du CIAR

Patients atteints de myélome multiple ayant déjà été traité

Études de phase 3 randomisées, à double insu, avec témoins sous placebo chez des patients atteints de myélome multiple ayant déjà été traité

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Deux études randomisées (MM-009 et MM-010) ont été réalisées pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de lénelidomide 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 lénelidomide plus un traitement par dexaméthasone à forte dose orale pulsée (lénelidomide/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 lénelidomide /dexaméthasone ont pris 25 mg de lénelidomide 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 15 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 15 : Caractéristiques démographiques et pathologiques initiales

	MM-009 (limite: 28 juin 2005)		MM-010 (limite: 3 août 2005)	
	Lénalidomide/ dexaméthason e (n=177)	PLACEBO/ dexaméthason e (n=176)	Lénalidomide / dexaméthason e (n=176)	PLACEBO/ dexaméthason e (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				
Stade 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%)

Tableau 15 : Caractéristiques démographiques et pathologiques initiales

	MM-009 (limite: 28 juin 2005)		MM-010 (limite: 3 août 2005)	
	Lénalidomide/ dexaméthason e (n=177)	PLACEBO/ dexaméthason e (n=176)	Lénalidomide /dexaméthason e (n=176)	PLACEBO/ dexaméthason e (n=175)
Inconnu	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Taux médian (min, max) de β_2 -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				
Nbre 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 à la clinique planifiées 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 (voir tableau 16).

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 16 : Résumé du délai jusqu'à progression (TTP)

	Statistiques	MM-009 (limite: 28 juin 2005)		MM-010 (limite: 3 août 2005)	
		Léналidomide/ dexaméthasone (n=177)	PLACEBO/ dexaméthasone (n=176)	Léналidomide/ dexaméthasone (n=176)	PLACEBO/ dexaméthasone (n=175)
TTP [a]					
Progression	N	177	176	176	175
n	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] [IC à 95 %] [c]	48,1 [36,9, 61,4]	20,1 [16,7, 23,1]	48,7 [40,9, 72,1]	20,1 [18,1, 20,7]
	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 (légalidomide/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.

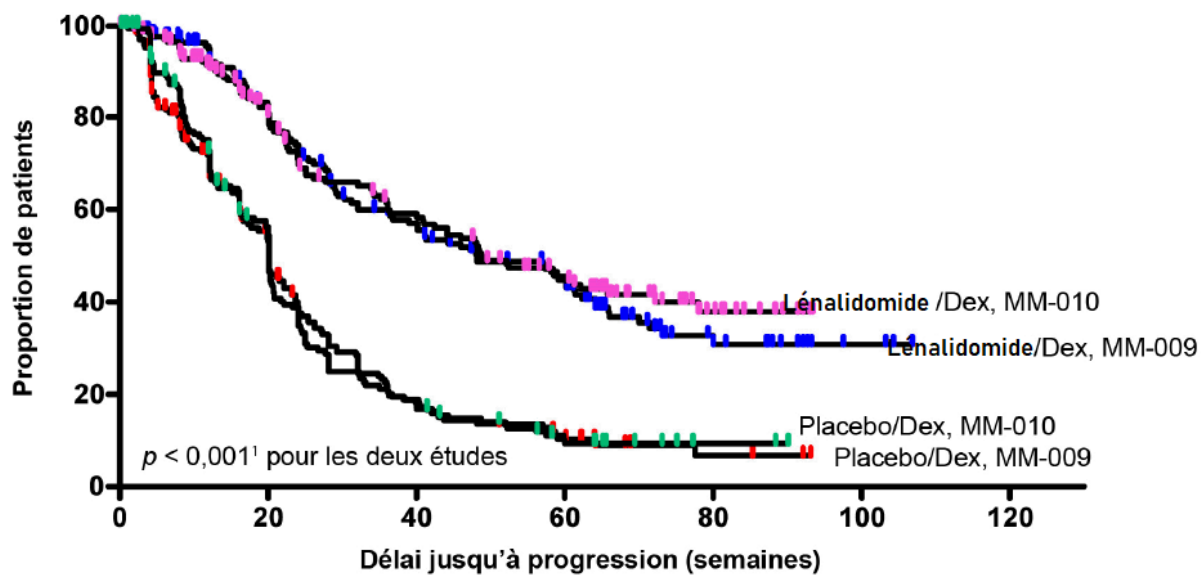
La supériorité de légalidomide/dexaméthasone par rapport au placebo/dexaméthasone a également été observée, indépendamment du sexe, de l'âge (≤ 65 ans et > 65 ans), des antécédents thérapeutiques (au moyen de chimiothérapie à forte dose et TCS ou absence de tels traitements) ou du nombre de schémas antimyélome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

Données jusqu'à la levée du caractère à l'insu (MM009: -28 juin 2005, MM010: -3 août 2005)



¹ 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 17).

Tableau 17 : Sommaire de la survie sans progression (analyse de sensibilité)

	Statistiques	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)
SSP [a]					
Délai	N	177	176	176	175
Progression	n (%)	93 (52,5)	134 (76,1)	95 (54,0)	148 (84,6)
Données censurées	n (%)	84 (47,5)	42 (23,9)	81 (46,0)	27 (15,4)
SSP globale (semaines)	Médiane [b]	48,0 [36,9, 61,4]	20,1 [16,4, 23,1]	44,1 [34,3, 59,0]	20,1 [16,1, 20,4]

Tableau 17 : Sommaire de la survie sans progression (analyse de sensibilité)

	Statistiques	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)
	[IC à 95 %] [c]				
	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 risque [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	

NÉ, 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 18). 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 (voir

Tableau 18).

Tableau 18 : 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%)
Not évaluable (NE) [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 19). 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 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 19 : Sommaire de la survie globale en date de janvier 2007 : Population en intention de traiter

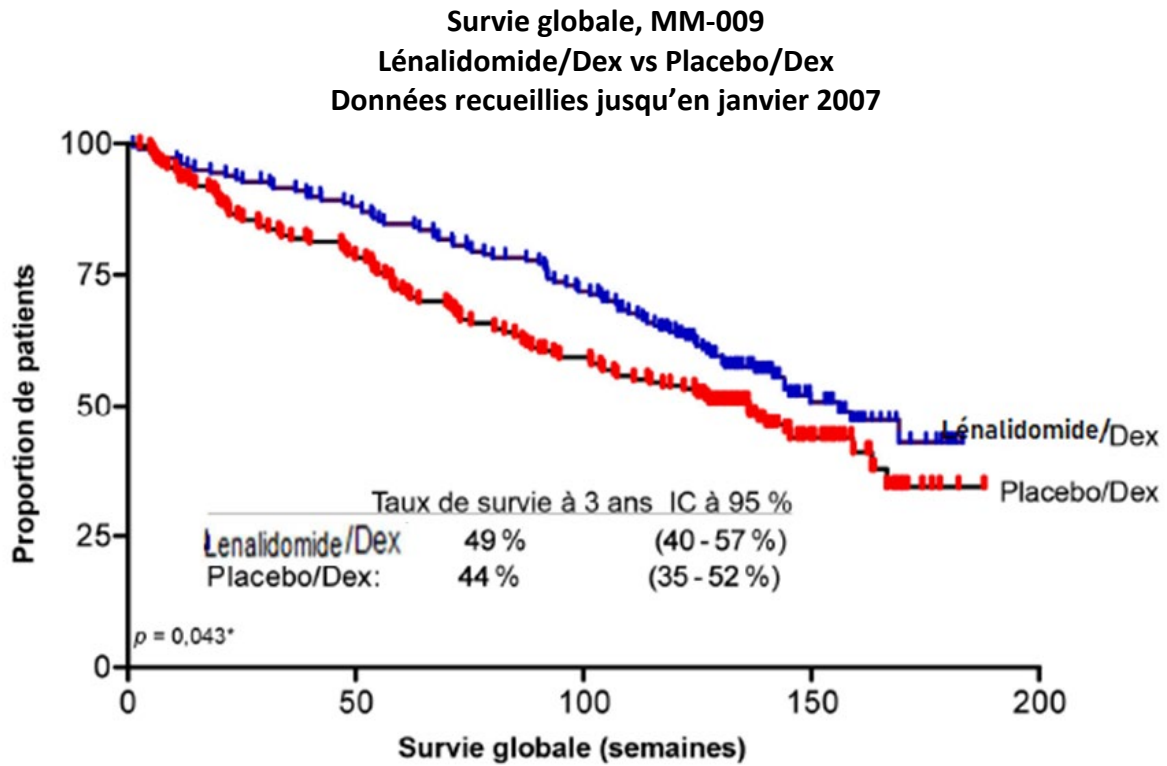
Survie globale (SG) Statistiques	Données regroupées	
	Léналidomide/ dexaméthasone n=353	PLACEBO/ dexaméthasone n=351
Sujets décédés n (%)	152 (43,1)	180 (51,3)
SG médiane depuis la randomisation, semaines [a]	149,7	133,3
IC à 95 % [b]	[141,6, NE]	[111,0, 151,7]
Moyenne \pm É.-T.	101,5 \pm 51,39	92,4 \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.

NÉ= Non évaluable

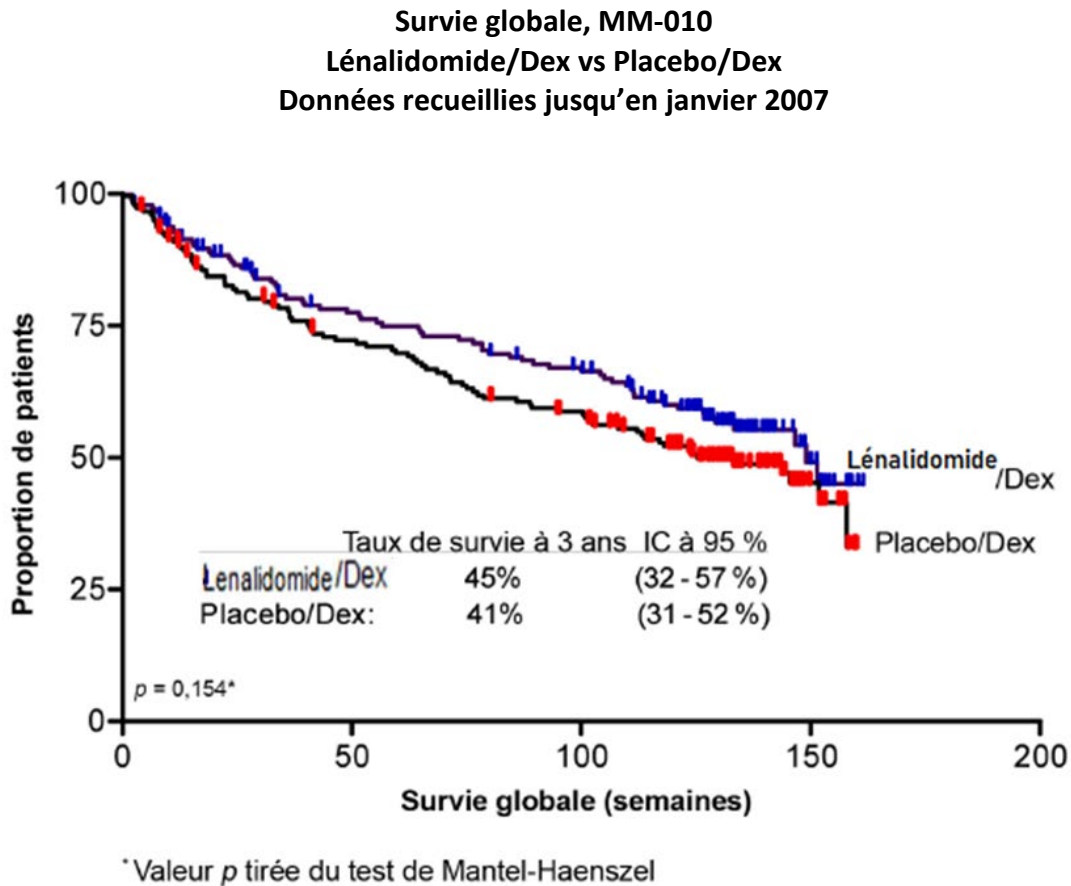
- [a] Pour des sujets décédés durant la phase de suivi et dont la date du décès n'est pas disponible, les dates des visites de suivi sont utilisées comme les dates de décès.
- [b] Intervalle de confiance (IC) à 95 % appliqué au temps de survie médian.
- [c] Sur la base d'un modèle des risques proportionnels comparant les fonctions de risque associées aux groupes traités (lénalidomide/dexaméthasone: placebo/dexaméthasone)
- [d] 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

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



* Valeur p tirée du test de Mantel-Haenszel

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



Délai avant 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.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude à dose unique (1 x 25mg) de biodisponibilité croisée, randomisée, en double aveugle, deux traitements, deux séquences et deux période, comparant Sandoz Lenalidomide (lenalidomide), capsules dosé à 25 mg (Sandoz Canada Inc.) a Revlimid® (lenalidomide) capsules

dosé à 25 mg (Celgene Inc., Canada) a été menée chez des sujets humains, mâles, adultes en bonne santé et à jeun. Les résultats de 20 sujets ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau 20 : Sommaire des études comparatives de biodisponibilité

Lenalidomide (1 x 25 mg lenalidomide) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence[†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	90% Intervalle de confiance
SSC _T (ng .h /mL)	1573.88 1607.36 (19.67)	1578.93 1607.04 (18.72)	99.7	97.2 - 102.2
SSC _I (ng .h /mL)	1642.34 1678.95 (20.14)	1645.52 1676.62 (19.04)	99.8	97.3 - 102.4
C _{max} (ng/mL)	441.99 459.25 (26.57)	433.40 448.60 (26.75)	102.0	96.8 - 107.4
T _{max} [§] (h)	0.83 (0.50 - 1.35)	0.75 (0.50 - 2.00)		
T _½ [€] (h)	2.99 (8.67)	3.00 (13.2)		

* Sandoz Lenalidomide (lenalidomide) capsules dosé à 25 mg , (Sandoz Canada Inc.)

† Revlimid® (lenalidomide) capsules dosé à 25 mg, (Celgene Inc., Canada) ont été achetés au Canada.

§ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

€ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Tableau 21 : Études de toxicité

Titre de l'étude	Observations
Étude de toxicité sur une dose intraveineuse simple chez la souris	Aucune souris n'est morte après l'administration d'une dose intraveineuse simple de 40 mg/kg.
Étude de toxicité sur une dose orale simple chez la souris	Aucune souris n'est morte après l'administration d'une dose orale simple de 2 000 mg/kg.
Étude de toxicité sur une dose intraveineuse simple chez le rat	Aucun rat n'est mort après l'administration d'une dose intraveineuse simple de 40 mg/kg.
Étude de toxicité sur une dose orale simple chez le rat	Aucun rat n'est mort après l'administration d'une dose orale simple de 2 000 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 ($p < 0,05$). NSENO = 1 000 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 2 000 mg/kg. Augmentation du poids des reins chez les mâles recevant des doses de 500 et de 2 000 mg/kg. NSENO \leq 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 incidence 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. NSENO = 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. NSENO = 75 mg/kg/jour.
Étude de toxicité par voie orale (administration par gavage) de 26 semaines (avec une période de	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

Titre de l'étude	Observations
rétablissement sans traitement de 4 semaines) chez le rat	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 le traitement et durant les périodes sans traitement. L'hématologie, la biochimie clinique, l'analyse d'urine, 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 l'incidence 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

Titre de l'étude	Observations
	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.
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	Des études de toxicité sur le développement embryofœtal ont été réalisées 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 2 215 ng•h/mL). Les malformations observées variaient de raideur et légère malrotation des pattes arrières, 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 thalidomide - 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 incidences 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).
Étude de développement prénatal et post-natal :	Une étude de développement pré- et post-natal chez le rat a révélé peu d'effets secondaires sur les rejetons de rates

Titre de l'étude	Observations
	<p>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). Les expositions à la lénalidomide à ces doses ont été \geq 128 fois et 50 fois plus importantes que chez les patients traités au moyen de 10 mg et de 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.</p>

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

Génotoxicité : La lénalidomide n'a induit aucune mutation lors du test de Ames, ni aucune aberration chromosomique dans les lymphocytes de sang périphérique humain, ou mutation du locus thymidine kinase (tk) des cellules L5178Y du lymphome de souris. 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 pour la reproduction et le développement :

Tableau 23 : Études sur la reproduction et le développement

Titre de l'étude	Observations
Étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce	<p>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.</p>
Études de développement Embryofœtal	<p>Des études de toxicité sur le développement embryofœtal ont été réalisées chez le rat, le lapin et le singe. Chez le singe, des malformations ont été observées chez les rejets 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 2 215 ng•h/mL). Les malformations observées variaient de raideur et légère malrotation des pattes arrières, 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</p>

	<p>des signes affectant le squelette et ressemblaient à ce qui s'observe lors du traitement de contrôle positif par thalidomide - 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 incidences 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>
<p>Étude de développement prénatal et post-natal :</p>	<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). Les expositions à la lénalidomide à ces doses ont été \geq 128 fois et 50 fois plus importantes que chez les patients traités au moyen de 10 mg et de 25 mg, respectivement selon l'ASC. Les rejetons mâles ont manifesté un léger retard de maturation sexuelle et les rejetons femelles ont présenté un gain pondéral légèrement moindre durant la gestation lorsqu'ils étaient accouplés avec des rejetons mâles.</p>

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 l'ensemble complexe d'anomalies pathologiques associées aux syndromes myélodysplasiques (SMD) et sur le risque d'effets pharmacologiques secondaires indésirables, quels qu'ils soient. Les résultats de ces études démontrent que la lénalidomide affecte de nombreux processus biologiques associés aux SMD. Plus spécifiquement, 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, en particulier celles qui comportent des anomalies cytogénétiques du chromosome 5 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 fenêtre 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 absorbée 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 de la 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 2 000 mg/kg, n'a pas produit d'inhibition majeure du canal potassique cardiaque humain cloné (hERG) ($CI_{50} > 786,7$ mcM) *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 DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. PrREVLIMID^{MD}., Capsules de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg et 25 mg, Numéro de contrôle : 261854, Monographie de produit, Celgene Inc. Date de révision : 2 août 2022

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrSANDOZ® LENALIDOMIDE

capsules de lénalidomide

SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Sandoz Lenalidomide** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Sandoz Lenalidomide**.

Sandoz Lenalidomide ne peut être servi qu'aux patients inscrits au programme RevAid^{MD} et qui répondent à tous ses critères d'admissibilité. RevAid^{MD} est un programme de distribution contrôlée de Sandoz Lenalidomide.

Mises en garde et précautions importantes

Sandoz 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 RevAid^{MD}. Sandoz Lenalidomide est accessible uniquement par le programme de distribution contrôlée RevAid^{MD}.

Grossesse : Des anomalies congénitales, des mortinaissances (ou mort foétale) et des avortements spontanés (fausses couches) peuvent survenir chez les femmes qui prennent Sandoz Lenalidomide pendant leur grossesse et chez les partenaires féminines enceintes de patients masculins prenant Sandoz Lenalidomide. Voir la section ci-dessous intitulée **Autres mises en garde à connaître** pour obtenir des précisions sur les conditions que les femmes et les hommes doivent respecter s'ils prennent Sandoz Lenalidomide.

Des effets secondaires graves peuvent survenir lors de l'utilisation de Sandoz Lenalidomide et pourraient inclure :

- **Problèmes sanguins** : Diminution de la production de globules sanguins qui donne lieu à des taux très faibles de globules blancs (**neutropénie**) et de plaquettes (**thrombocytopénie**).
- **Caillots de sang** : Formation de caillots sanguins dans les veines des jambes ou des bras (**thrombose veineuse profonde**), dans les poumons (**embolie pulmonaire**) et dans les artères (**crise cardiaque** et **AVC**). Votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire un anticoagulant pendant votre traitement par Sandoz Lenalidomide pour réduire ce risque.
- **Problèmes de foie** : Le traitement par Sandoz Lenalidomide peut entraîner un risque

accru de problèmes de foie pouvant causer la mort.

- **Réactions allergiques graves.**

Voir le tableau ci-dessous intitulé **Effets secondaires graves et mesures à prendre** pour obtenir des précisions sur ces effets et sur tout autre effet secondaire grave.

Pour quoi Sandoz Lenalidomide est-il utilisé?

Sandoz Lenalidomide est utilisé chez les adultes qui ont besoin de transfusions sanguines en raison de syndromes myélodysplasiques (SMD) avec un problème chromosomique caractérisé par l'absence d'une portion du chromosome 5. Ce type de SMD est connu sous le nom de SMD 5q de suppression (del 5q).

Comment Sandoz Lenalidomide agit-il?

Le mode de fonctionnement précis de Sandoz Lenalidomide n'est pas connu. Lorsque les patients qui souffrent de SMD avec del 5q sont traités par Sandoz Lenalidomide, les cellules anormales de leur moelle osseuse se trouvent éliminées et remplacées par des cellules d'apparence normale. Sandoz Lenalidomide peut aussi stimuler la fabrication des globules rouges par la moelle osseuse. Ces effets peuvent améliorer l'anémie et réduire ou éliminer le recours aux transfusions chez les patients qui souffrent de SMD avec del 5q.

Quels sont les ingrédients de Sandoz Lenalidomide ?

Ingrédient médicamenteux : lénalidomide

Ingrédients non médicamenteux : Chaque capsule renferme de la croscarmellose sodique, du lactose, du stéarate de magnésium et de la cellulose microcristalline. La composition additionnelle des différents teneurs des capsules est fournie dans le tableau ci-dessous.

5 mg	Capsule de gélatine dure, avec un corps blanc opaque et un capuchon blanc opaque avec «L9NL» et «5» imprimés radial sur le corps.	Emballage de 28 unités, en plaquettes alvéolées (7x 4)
10 mg	Capsule de gélatine dure, avec un corps jaune opaque et un capuchon vert opaque avec «L9NL» et «10» imprimés radial sur le corps.	Emballage de 28 unités, en plaquettes alvéolées (7x 4)

Sandoz Lenalidomide est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Capsules : 5 mg et 10 mg

Ne prenez pas Sandoz 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 Sandoz Lenalidomide (voir **Quels sont les ingrédients de Sandoz Lenalidomide ?**)
- vous êtes enceinte ou pourriez le devenir
- vous allaitez
- vous êtes un patient de sexe masculin et êtes incapable de suivre ou de respecter les mesures contraceptives requises par le programme RevAid^{MD}

- vous avez un faible nombre de plaquettes dans le sang

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Sandoz Lenalidomide afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous souffrez de leucémie lymphoïde chronique (LLC) et que vous ne participez à aucun essai clinique. **Sandoz Lenalidomide peut aggraver le risque de décès chez les personnes qui souffrent de LLC.**
- vous souffrez de problèmes rénaux
- vous souffrez de maladie du foie
- vous souffrez de problèmes sanguins
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes cardiaques, comme un pouls irrégulier ou une 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
- vous présentez une intolérance au lactose ou l'une des maladies héréditaires rares ci-dessous :
 - intolérance au galactose
 - déficit en lactase de Lapp
 - syndrome de malabsorption du glucose-galactose étant donné que le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux que renferme Sandoz Lenalidomide .

Autres mises en garde à connaître :

Sandoz Lenalidomide peut causer des anomalies congénitales, des mortinaissances et des avortements spontanés. Pour pouvoir prendre ce médicament, vous devez répondre aux conditions suivantes :

1. Femmes fertiles :

- Parlez à votre professionnel de la santé pour savoir quelles options en matière de contraception sont les plus appropriées pour vous pendant que vous prenez Sandoz Lenalidomide.
- Vous devez utiliser simultanément au moins deux méthodes contraceptives efficaces.
- Utilisez ces deux méthodes contraceptives efficaces :
 - Pendant au moins quatre semaines avant de commencer le traitement par Sandoz Lenalidomide
 - Pendant les interruptions du traitement par Sandoz Lenalidomide
 - Pendant la durée du traitement par Sandoz Lenalidomide
 - Pendant au moins quatre semaines après avoir cessé le traitement par Sandoz

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 quatre premières semaines
 - Une fois toutes les quatre semaines (ou une fois toutes les deux semaines si vos menstruations sont irrégulières) pendant la durée de votre traitement et pendant les interruptions du traitement
- Vous devez subir un dernier test de grossesse quatre semaines après avoir cessé Sandoz Lenalidomide.

2. Hommes :

- Sandoz Lenalidomide est présent dans le sperme des hommes 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 Sandoz Lenalidomide
 - Pendant les interruptions du traitement
 - Pendant quatre semaines après avoir cessé Sandoz Lenalidomide
- Ne faites pas de dons de sperme pendant que vous prenez Sandoz Lenalidomide et pendant quatre semaines après avoir cessé Sandoz Lenalidomide.
- Informez votre partenaire sexuelle fertile que:
 - Pendant que vous prenez Sandoz 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 :

- **Sandoz Lenalidomide peut causer des anomalies congénitales, des mortinaissances et des avortements spontanés, et toute méthode contraceptive peut échouer.**
- **Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous croyez que vous ou votre partenaire de sexe féminin êtes/est enceinte.**
- **Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous ou votre partenaire de sexe féminin n'avez/n'a pas vos/ses règles ou si vous ou votre partenaire de sexe féminin présentez/présente des saignements menstruels anormaux.**
- Ne donnez pas de sang pendant que vous prenez Sandoz Lenalidomide et pendant quatre semaines après avoir cessé Sandoz Lenalidomide.
- Ne partagez Sandoz Lenalidomide avec personne.
- Ne prenez pas Sandoz Lenalidomide si vous n'êtes pas inscrit au programme de distribution contrôlée RevAid^{MD} ou si vous ne répondez pas à ses critères d'admissibilité.
- Vous subirez régulièrement des tests sanguins durant votre traitement par Sandoz Lenalidomide. Vous devrez subir des analyses sanguines toutes les semaines durant les huit premières semaines de traitement et au moins une fois par mois par la suite. Votre

professionnel de la santé pourrait modifier votre dose de Sandoz Lenalidomide ou suspendre votre traitement selon les résultats de vos analyses sanguines et votre état de santé général.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Sandoz Lenalidomide :

- Digoxine, médicament utilisé pour traiter certains problèmes cardiaques
- Médicaments renfermant des hormones (œstrogènes et progestatifs), comme l'hormonothérapie substitutive et les contraceptifs hormonaux

Comment prendre Sandoz Lenalidomide :

- Prenez Sandoz Lenalidomide exactement comme prescrit.
- Avalez les capsules de Sandoz 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.**
- Sandoz Lenalidomide peut être pris avec ou sans nourriture.
- Votre professionnel de la santé déterminera quelle dose de Sandoz Lenalidomide vous devez prendre et pendant combien de temps vous devez suivre ce traitement. Il pourrait également décider de modifier votre dose, selon la façon dont vous réagissez au traitement avec Sandoz Lenalidomide. Si aucune amélioration de votre état n'est observée dans les 4 mois suivant la première dose de Sandoz Lenalidomide, votre professionnel de la santé pourrait décider de mettre fin au traitement.
- Les femmes qui pourraient ou prévoient devenir enceintes peuvent manipuler les capsules de Sandoz Lenalidomide à la condition de porter des gants de latex. Si une personne vous aide à prendre vos médicaments, veillez à ce qu'elle soit au courant de cette directive de manipulation.
- Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon après avoir manipulé les capsules Sandoz Lenalidomide.

Dose habituelle :

Syndromes myélodysplasiques : dose de départ : 10 mg par jour aux jours 1-21 de cycles de 28 jours.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Sandoz Lenalidomide, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, 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 omise, ne prenez pas la dose. Prenez la dose suivante à l'heure prévue le lendemain. **Ne prenez pas** deux doses à la fois pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Sandoz Lenalidomide ?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Sandoz Lenalidomide. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- nausées, vomissements, diarrhée
- constipation, flatulences
- perte d'appétit, perte de poids
- douleur abdominale
- distorsion du sens du goût
- maux de dents
- démangeaisons et rougeurs cutanées
- érythème, sécheresse de la peau
- sensation d'aiguilles, de picotement ou de grouillement sur la peau
- transpiration accrue
- fatigue
- troubles du sommeil
- étourdissements, évanouissement
- maux de tête
- douleur articulaire, douleur au dos
- douleur aux bras ou aux jambes
- crampes et douleurs musculaires
- chutes
- perte de cheveux
- douleur aux oreilles
- sécheresse des yeux, rougeur des yeux, douleur aux yeux

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Neutropénie (faible taux de globules blancs) : fièvre, frissons, signes d'infection		v	
Thrombocytopénie (faible taux de plaquettes) : ecchymose (bleu), plaques rouges ou violacées sur la peau, lésions qui saignent plus longtemps qu'à la normale, présence de sang dans les selles ou l'urine, saignements de nez, saignements de gencives		v	
Infections : toux, mal de gorge, écoulement nasal, douleur sinusale, maux de tête, fièvre, frissons, difficulté à respirer, essoufflement, difficulté ou douleur urinaire, besoin urgent d'uriner, rougeur et enflure autour d'une lésion, symptômes pseudogrippaux		v	
Anémie (faible taux de globules rouges) : fatigue, essoufflement, teint pâle, pulsations cardiaques rapides, manque d'énergie, faiblesse		v	
Leucémie aiguë : teint pâle, fatigue, essoufflement, infections, saignements inhabituels, ecchymose (bleu), fièvre, sueurs nocturnes, douleurs osseuses et articulaires		v	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Pancytopénie (faibles taux de plaquettes et de globules rouges et blancs) : ecchymose (bleu), plaques rouges ou violacées sur la peau, lésions qui saignent plus longtemps qu'à la normale, présence de sang dans les selles ou l'urine, saignements de nez, saignements de gencives, essoufflement, teint pâle, pulsations cardiaques rapides, manque d'énergie, faiblesse, fièvre, frissons, signes d'infection		v	
Embolie pulmonaire (caillot sanguin dans ou autour des poumons) : toux avec du sang dans les crachats, douleur thoracique aiguë ou essoufflements soudains			v
Problèmes pulmonaires (épanchement pleural, hypertension pulmonaire, œdème pulmonaire) : toux, douleur thoracique, essoufflement, respiration difficile ou douloureuse, respiration sifflante			v
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, pulsations cardiaques rapides ou irrégulières, capacité réduite à faire de l'exercice			v
COURANT			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) : nausées, vomissements, maux de tête, confusion, agitation, crampes musculaires, crises convulsives		✓	
Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang) : faiblesse musculaire, manque de force, pulsations cardiaques irrégulières		✓	
Œdème : enflure aux mains ou aux pieds			✓
Problèmes au rein (y compris l'insuffisance rénale) : diminution ou absence de miction, sang dans les urines, nausées, vomissements, enflure aux bras ou aux jambes, fatigue			✓
Thrombose veineuse profonde (caillot de sang dans le bras ou la jambe) : enflure ou douleur aux bras ou aux jambes, lesquels peuvent être rouges et chauds au toucher			✓
Hypertension (tension artérielle élevée) : maux de tête, douleurs thoraciques, problèmes de vision, bourdonnements d'oreilles	✓		
Problèmes cardiaques : palpitations, pulsations cardiaques anormales ou irrégulières, douleurs thoraciques			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Accident vasculaire cérébral (AVC) : maux de tête ou vomissements soudains et violents, étourdissements ou évanouissements, troubles de la vision ou de la parole, faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe			v
Crise cardiaque : douleur soudaine, inconfort, pression, lourdeur, sensation de compression ou de gonflement 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, indigestion ou étouffement; sueurs, nausées, vomissements ou étourdissements; faiblesse extrême, anxiété ou essoufflement; pulsations cardiaques rapides ou irrégulières			v
Problèmes de santé mentale : avoir des symptômes physiques, mais provenant de causes mentales ou émotionnelles, confusion, dépression		v	
Déshydratation : bouche sèche, soif excessive, urine jaune foncé		v	
Œdème angioneurotique : enflure rapide de la peau, du visage, des yeux, de la bouche et des lèvres, crampes d'estomac, difficultés respiratoires			v
Difficulté à avaler		v	
RARE			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson [SJS], nécrolyse épidermique toxique [TEN], réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques [DRESS]) : desquamation (peau qui pèle) sévère ou formation de cloques pouvant affecter la bouche, les yeux, le nez ou les organes génitaux, démangeaisons, éruption cutanée sévère, enflure et rougeur des yeux ou du visage, symptômes pseudogrippaux, fièvre, frissons, courbatures, enflure des ganglions lymphatiques, toux, peau ou blanc des yeux jaunes, douleur ou gêne thoracique, sensation de soif, besoin d'uriner moins souvent, urines moins abondantes ou foncées			v
Syndrome de lyse tumorale : absence d'urine, grande faiblesse musculaire, troubles du rythme cardiaque, convulsions			v
Réaction de poussée tumorale : ganglions lymphatiques sensibles et enflés, fièvre de bas bruit, douleur, érythème			v
Réaction du greffon contre l'hôte après une greffe (jours/mois) : érythème prurigineux et/ou douloureux, diarrhée, douleur abdominale, teint et blanc des yeux jaunes		v	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Problèmes thyroïdiens : Faibles taux d'hormones thyroïdiennes : fatigue, sensibilité accrue au froid, constipation, sécheresse de la peau, prise de poids inexpliquée, bouffissure du visage, faiblesse musculaire, ralentissement de la fréquence cardiaque, perte des cheveux, troubles de mémoire Taux élevés d'hormones thyroïdiennes : anxiété ou nervosité, perte de poids, selles fréquentes et liquides, essoufflement, sensation de chaleur, sensation de palpitations cardiaques ou de cœur qui bat fort			v
Réaction allergique : enflure rapide de la peau, du visage et des lèvres, de la langue; difficulté à respirer ou à avaler; érythème grave, démangeaisons, urticaire, évanouissements, rythme cardiaque très élevé			v
TRÈS RARE			
Réactivation d'infections virales : herpès zoster (zona) : érythème cutané douloureux et vésicules, hépatite B (inflammation du foie), démangeaisons cutanées, teinte jaune de la peau et 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			v

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Rhabdomyolyse : douleurs musculaires inexplicables, sensibilité ou faiblesse musculaire, urine foncée		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
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			✓
Problèmes de foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, fièvre, fatigue, douleurs articulaires/musculaires, perte d'appétit, nausées et vomissements, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, selles pâles et urine foncée		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur;
- téléphonant sans frais au 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 fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez Sandoz Lenalidomide entre 15 et 30 °C, hors de la portée et de la vue des enfants. Communiquez avec RevAid pour retourner les capsules inutilisées de Sandoz Lenalidomide.

Pour en savoir davantage au sujet de Sandoz Lenalidomide :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web du fabricant (www.sandoz.ca), ou en téléphonant au 1-800-361-3062.

Le présent dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc.
Dernière révision : 14 mars 2023

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr SANDOZ^{MD} LENALIDOMIDE

capsules de lénalidomide

MYÉLOME MULTIPLE

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Sandoz Lenalidomide** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Sandoz Lenalidomide**.

Sandoz Lenalidomide ne peut être servi qu'aux patients inscrits au programme RevAid^{MD} et qui répondent à tous ses critères d'admissibilité. RevAid^{MD} est un programme de distribution contrôlée de Sandoz Lenalidomide.

Mises en garde et précautions importantes

Sandoz 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 RevAid^{MD}. Sandoz Lenalidomide est accessible uniquement par le programme de distribution contrôlée RevAid^{MD}.

Grossesse : Des anomalies congénitales, des mortinaissances (ou mort foetale) et des avortements spontanés (fausses couches) peuvent survenir chez les femmes qui prennent Sandoz Lenalidomide pendant leur grossesse et chez les partenaires féminines enceintes de patients masculins prenant Sandoz Lenalidomide. Voir la section ci-dessous intitulée **Autres mises en garde à connaître** pour obtenir des précisions sur les conditions que les femmes et les hommes doivent respecter s'ils prennent Sandoz Lenalidomide.

Des effets secondaires graves peuvent survenir lors de l'utilisation de Sandoz Lenalidomide et pourraient inclure :

- **Problèmes sanguins** : Diminution de la production de globules sanguins qui donne lieu à des taux très faibles de globules blancs (**neutropénie**) et de plaquettes (**thrombocytopénie**).
- **Caillots de sang** : Formation de caillots sanguins dans les veines des jambes ou des bras (**thrombose veineuse profonde**), dans les poumons (**embolie pulmonaire**) et dans les artères (**crise cardiaque** et **AVC**). Votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire un anticoagulant pendant votre traitement par Sandoz Lenalidomide pour réduire ce risque.
- **Problèmes de foie** : Le traitement par Sandoz Lenalidomide peut entraîner un risque

- accru de problèmes de foie pouvant causer la mort.
- **Réactions allergiques graves.**

Voir le tableau ci-dessous intitulé **Effets secondaires graves et mesures à prendre** pour obtenir des précisions sur ces effets et sur tout autre effet secondaire grave.

Pour quoi Sandoz Lenalidomide est-il utilisé?

Sandoz Lenalidomide est utilisé en association avec la dexaméthasone pour traiter les adultes atteints de myélome multiple qui ne sont pas admissibles à une greffe de cellules souches. Le myélome multiple est un cancer des cellules plasmiques. Les cellules plasmiques se trouvent dans la moelle osseuse. Les cellules plasmiques 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 affectés, comme en témoignent des douleurs et des fractures osseuses.

Comment Sandoz Lenalidomide agit-il?

Sandoz 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 Sandoz Lenalidomide ?

Ingrédient médicamenteux : lénalidomide

Ingrédients non médicamenteux : Chaque capsule renferme de la croscarmellose sodique, du lactose, du stéarate de magnésium et de la cellulose microcristalline. La composition additionnelle des différents teneurs des capsules est fournie dans le tableau ci-dessous.

2.5 mg	Capsule de gélatine dure, avec un corps blanc opaque et un capuchon vert opaque avec «L9NL» et «2,5» imprimés radial sur le corps.	Emballage de 21 unités, en plaquettes alvéolées (7× 3)
5 mg	Capsule de gélatine dure, avec un corps blanc opaque et un capuchon blanc opaque avec «L9NL» et «5» imprimés radial sur le corps.	Emballage de 28 unités, en plaquettes alvéolées (7× 4)
10 mg	Capsule de gélatine dure, avec un corps jaune opaque et un capuchon vert opaque avec «L9NL» et «10» imprimés radial sur le corps.	Emballage de 28 unités, en plaquettes alvéolées (7× 4)
15 mg	Capsule de gélatine dure, avec un corps blanc opaque et un capuchon bleu opaque avec «L9NL» et «15» imprimés radial sur le corps.	Emballage de 21 unités, en plaquettes alvéolées (7× 3)
20 mg	Capsule de gélatine dure, avec un corps bleu opaque et un capuchon vert opaque avec «L9NL» et «20» radial imprimé sur le corps.	Emballage de 21 unités, en plaquettes alvéolées (7× 3)
25 mg	Capsule de gélatine dure, avec un corps blanc opaque et un capuchon blanc opaque avec «L9NL» et «25» imprimés radial sur le corps.	Emballage de 21 unités, en plaquettes alvéolées (7× 3)

Sandoz Lenalidomide est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Capsules : 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg ou 25 mg

Ne prenez pas Sandoz 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 Sandoz Lenalidomide (voir **Quels sont les ingrédients de Sandoz Lenalidomide ?**)
- vous êtes enceinte ou pourriez le devenir
- vous allaitez
- vous êtes un patient de sexe masculin et êtes incapable de suivre ou de respecter les mesures contraceptives requises par le programme RevAid^{MD}
- vous avez un faible nombre de plaquettes dans le sang

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Sandoz Lenalidomide afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous souffrez de leucémie lymphoïde chronique (LLC) et que vous ne participez à aucun essai clinique. **Sandoz Lenalidomide peut aggraver le risque de décès chez les personnes qui souffrent de LLC.**
- vous souffrez de problèmes rénaux
- vous souffrez de maladie du foie
- vous souffrez de problèmes sanguins
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes cardiaques, comme un pouls irrégulier ou une 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
- vous présentez une intolérance au lactose ou l'une des maladies héréditaires rares ci-dessous :
 - intolérance au galactose
 - déficit en lactase de Lapp
 - syndrome de malabsorption du glucose-galactose étant donné que le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux que renferme Sandoz Lenalidomide .

Autres mises en garde à connaître :

Sandoz Lenalidomide peut causer des anomalies congénitales, des mortinaissances et des avortements spontanés. Pour pouvoir prendre ce médicament, vous devez répondre aux conditions suivantes :

1. Femmes fertiles :

- Parlez à votre professionnel de la santé pour savoir quelles options en matière de contraception sont les plus appropriées pour vous pendant que vous prenez Sandoz Lenalidomide.
- Vous devez utiliser simultanément au moins deux méthodes contraceptives efficaces.
- Utilisez ces deux méthodes contraceptives efficaces :
 - Pendant au moins quatre semaines avant de commencer le traitement par Sandoz Lenalidomide
 - Pendant les interruptions du traitement par Sandoz Lenalidomide
 - Pendant la durée du traitement par Sandoz Lenalidomide
 - Pendant au moins quatre semaines après avoir cessé le traitement par Sandoz 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 quatre premières semaines
 - Une fois toutes les quatre semaines (ou une fois toutes les deux semaines si vos menstruations sont irrégulières) pendant la durée de votre traitement et pendant les interruptions du traitement
- Vous devez subir un dernier test de grossesse quatre semaines après avoir cessé Sandoz Lenalidomide.

2. Hommes :

- Sandoz Lenalidomide est présent dans le sperme des hommes 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 Sandoz Lenalidomide
 - Pendant les interruptions du traitement
 - Pendant quatre semaines après avoir cessé Sandoz Lenalidomide
- Ne faites pas de dons de sperme pendant que vous prenez Sandoz Lenalidomide et pendant quatre semaines après avoir cessé Sandoz Lenalidomide.
- Informez votre partenaire sexuelle fertile que:
 - Pendant que vous prenez Sandoz 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 :

- **Sandoz Lenalidomide peut causer des anomalies congénitales, des mortinaissances, des avortements spontanés, et toute méthode contraceptive peut échouer.**

- **Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous croyez que vous ou votre partenaire de sexe féminin êtes/est enceinte.**
- **Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous ou votre partenaire de sexe féminin n'avez/n'a pas vos/ses règles ou si vous ou votre partenaire de sexe féminin présentez/présente des saignements menstruels anormaux.**
- Ne donnez pas de sang pendant que vous prenez Sandoz Lenalidomide et pendant quatre semaines après avoir cessé Sandoz Lenalidomide.
- Ne partagez Sandoz Lenalidomide avec personne.
- Ne prenez pas Sandoz Lenalidomide si vous n'êtes pas inscrit au programme de distribution contrôlée RevAid^{MD} ou si vous ne répondez pas à ses critères d'admissibilité.
- Vous subirez régulièrement des tests sanguins durant votre traitement par Sandoz Lenalidomide. Vous devrez subir des analyses sanguines toutes les semaines durant les deux premiers cycles de traitement, toutes les deux 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 Sandoz 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 Sandoz Lenalidomide ou après un traitement par Sandoz Lenalidomide. Adressez-vous à votre professionnel de la santé si vous vous inquiétez de votre propre risque de souffrir d'autres cancers.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Sandoz Lenalidomide :

- Digoxine, médicament utilisé pour traiter certains problèmes cardiaques
- Médicaments renfermant des hormones (œstrogènes et progestatifs), comme l'hormonothérapie substitutive et les contraceptifs hormonaux

Comment prendre Sandoz Lenalidomide :

- Prenez Sandoz Lenalidomide exactement comme prescrit.
- Avalez les capsules de Sandoz 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.**
- Sandoz Lenalidomide peut être pris avec ou sans nourriture.
- Votre professionnel de la santé déterminera quelle dose de Sandoz Lenalidomide vous devez prendre et pendant combien de temps vous devez suivre ce traitement. Il pourrait également décider de modifier votre dose, selon la façon dont vous réagissez au traitement avec Sandoz Lenalidomide.

- Les femmes qui pourraient ou prévoient devenir enceintes peuvent manipuler les capsules de Sandoz Lenalidomide à la condition de porter des gants de latex. Si une personne vous aide à prendre vos médicaments, veillez à ce qu'elle soit au courant de cette directive de manipulation.
- Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon après avoir manipulé les capsules Sandoz 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 ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Sandoz Lenalidomide, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, 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 omise, ne prenez pas la dose. Prenez la dose suivante à l'heure prévue le lendemain. **Ne prenez pas** deux doses à la fois pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Sandoz Lenalidomide ?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Sandoz Lenalidomide. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- nausées, vomissements, diarrhée
- constipation, selles dures, flatulences
- modification de l'appétit, variation du poids
- douleur abdominale
- ulcères, douleur ou enflure à la bouche
- brûlures d'estomac
- hoquet
- distorsion du sens du goût
- maux de dents
- voix enrouée
- démangeaisons et rougeurs cutanées
- érythème, changement de coloration de la peau
- transpiration accrue
- bouffées de chaleur
- fatigue/léthargie

- troubles du sommeil
- étourdissements, évanouissements
- maux de tête
- nervosité, irritabilité
- sensation générale d'inconfort ou de malaise
- douleurs articulaires et au dos
- douleurs osseuses
- douleurs aux bras ou aux jambes
- crampes et douleurs musculaires
- chutes
- perte de cheveux
- perte de l'ouïe
- sécheresse des yeux, rougeur des yeux, douleurs ou démangeaisons aux yeux
- larmolement
- vision floue ou trouble
- 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 de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Neutropénie (faible taux de globules blancs) : fièvre, frissons, signes d'infection		v	
Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang) / Hypophosphatémie (faible taux de phosphate dans le sang) : faiblesse musculaire, manque ou perte de force		v	
Anémie (faible taux de globules rouges) : fatigue, essoufflement, teint pâle, pulsations cardiaques rapides, manque d'énergie, faiblesse		v	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Thrombocytopénie (faible taux de plaquettes) : ecchymose (bleu), plaques rouges ou violacées sur la peau, lésions qui saignent plus longtemps qu'à la normale, présence de sang dans les selles ou l'urine, saignements de nez, saignements de gencives		v	
Infections : toux, mal de gorge, écoulement nasal, ou congestion nasale, maux de tête, fièvre, frissons, difficulté à respirer, essoufflement, difficulté ou douleur urinaire, besoin urgent d'uriner, rougeur et enflure autour d'une lésion, symptômes pseudogrippaux		v	
Thrombose veineuse profonde (caillot de sang dans le bras ou la jambe) : enflure ou douleur aux bras ou aux jambes, lesquels peuvent être rouges et chauds au toucher			v
Hypocalcémie (faible taux de calcium dans le sang) : picotements aux mains et aux pieds, spasmes musculaires		v	
COURANT			
Hyperglycémie (taux de sucre sanguin élevé) : faim fréquente, soif ou mictions excessives			v
Embolie pulmonaire (caillot sanguin dans ou autour des poumons) : toux avec du sang dans les crachats, douleur thoracique aiguë ou essoufflements soudains			v

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Problèmes pulmonaires (œdème pulmonaire) : toux, douleur thoracique, 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, pulsations cardiaques rapides ou irrégulières, capacité réduite à faire de l'exercice			√
Hypotension (tension artérielle basse) : vertiges, étourdissements ou évanouissements	√		
Problèmes cardiaques : palpitations, pulsations cardiaques anormales ou irrégulières, douleurs thoraciques			√
Troubles du système nerveux : dépression, humeur changeante, confusion, troubles de mémoire, troubles de l'équilibre, démarche anormale, changements de l'état de santé mentale, mouvements musculaires non coordonnés		√	
Neuropathie (maladie touchant les nerfs) : engourdissement/sensation anormale, réduction du sens du toucher		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Hypertension (tension artérielle élevée) : maux de tête, douleurs thoraciques, problèmes de vision, bourdonnements d'oreilles	✓		
Déshydratation : bouche sèche, soif excessive, urine jaune foncé		✓	
Œdème angioneurotique : 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 gonflement 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, indigestion ou étouffement; sueurs, nausées, vomissements ou étourdissements; faiblesse extrême, anxiété ou essoufflement; pulsations cardiaques rapides ou irrégulières			✓
Accident vasculaire cérébral (AVC) : maux de tête ou vomissements soudains et violents, étourdissements ou évanouissements, troubles de la vision ou de la parole, faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Problèmes au rein (y compris l'insuffisance rénale) : diminution ou absence de miction, sang dans les urines, nausées, vomissements, enflure aux bras ou aux jambes, fatigue			v
RARE			
Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson [SJS], nécrolyse épidermique toxique [TEN], réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques [DRESS]) : desquamation (peau qui pèle) sévère ou formation de cloques pouvant affecter la bouche, les yeux, le nez ou les organes génitaux, démangeaisons, éruption cutanée sévère, enflure et rougeur des yeux ou du visage, symptômes pseudogrippaux, fièvre, frissons, courbatures, enflure des ganglions lymphatiques, toux, peau ou blanc des yeux jaunes, douleur ou gêne thoracique, sensation de soif, besoin d'uriner moins souvent, urines moins abondantes ou foncées			v
Syndrome de lyse tumorale : absence d'urine, grande faiblesse musculaire, troubles du rythme cardiaque, convulsions			v
Réaction de poussée tumorale : ganglions lymphatiques sensibles et enflés, fièvre de bas bruit, douleur, érythème			v

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Réaction du greffon contre l'hôte après une greffe (jours/mois) : érythème prurigineux et/ou douloureux, diarrhée, douleur abdominale, teint et blanc des yeux jaunes		v	
Problèmes thyroïdiens : Faibles taux d'hormones thyroïdiennes : fatigue, sensibilité accrue au froid, constipation, sécheresse de la peau, prise de poids inexpliquée, bouffissure du visage, faiblesse musculaire, ralentissement de la fréquence cardiaque, perte des cheveux, troubles de mémoire Taux élevés d'hormones thyroïdiennes : anxiété ou nervosité, perte de poids, selles fréquentes et liquides, essoufflement, sensation de chaleur, sensation de palpitations cardiaques ou de cœur qui bat fort			v
Réaction allergique : enflure rapide de la peau, du visage et des lèvres, de la langue; difficulté à respirer ou à avaler; érythème grave, démangeaisons, urticaire, évanouissements, rythme cardiaque très élevé			v
TRÈS RARE			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Réactivation d'infections virales : herpès zoster (zona) : érythème cutané douloureux et vésicules, hépatite B (inflammation du foie), démangeaisons cutanées, teinte jaune de la peau et 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			v
Rhabdomyolyse : douleurs musculaires inexplicables, sensibilité ou faiblesse musculaire, urine foncée		v	
FRÉQUENCE INCONNUE			
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			v
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			v
Difficulté à avaler		v	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Problèmes de foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, fièvre, fatigue, douleurs articulaires/musculaires, perte d'appétit, nausées et vomissements, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, selles pâles et urine foncée		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur;
- téléphonant sans frais au 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 fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez Sandoz Lenalidomide entre 15 et 30 °C, hors de la portée et de la vue des enfants. Communiquez avec RevAid^{MD} pour retourner les capsules inutilisées de Sandoz Lenalidomide.

Pour en savoir davantage au sujet de Sandoz Lenalidomide :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web du fabricant (www.sandoz.ca), ou en téléphonant AU 1-800-361-3062.

Le présent dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc.
Dernière révision : 14 mars 2023