

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**PrAPO-LENALIDOMIDE**

Capsules de lénalidomide

Capsules, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg et 25 mg, pour prise orale

Agent antinéoplasique

Agent immunomodulateur

APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9

Date d'approbation initiale :  
01 septembre, 2021

Date de révision :  
17 avril 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 272013

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

[7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)

2023-04

### TABLE DES MATIÈRES

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

<b>MONOGRAPHIE DE PRODUIT</b> .....	<b>1</b>
<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques .....	6
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique .....	7
4.4 Administration .....	13
4.5 Dose oubliée .....	13
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>13</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>14</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>15</b>
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
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>28</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	28
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	30

8.3	Effets indésirables peu courants observés dans les essais cliniques.....	52
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché .....	59
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>60</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	60
9.3	Interactions médicament-comportement.....	60
9.4	Interactions médicament-médicament .....	61
9.5	Interactions médicament-aliment .....	62
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	62
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	62
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>62</b>
10.1	Mode d'action.....	62
10.2	Pharmacodynamie .....	62
10.3	Pharmacocinétique.....	63
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>68</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>68</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....</b>		<b>70</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....</b>	<b>70</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>70</b>
14.1	Essais cliniques par indication.....	70
14.2	Étude de biodisponibilité comparative.....	90
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>91</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>91</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>96</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>97</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>112</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

- APO-LENALIDOMIDE (capsules de 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 sur le plan de l'indépendance envers des concentrés de globules rouges. Un avantage sur la survie globale n'a pas été démontré (voir [14 ESSAIS CLINIQUES, Syndromes myélodysplasiques](#)).
- APO-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 :

- APO-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 LLCd](#)).

Restrictions quant à la distribution :

APO-LENALIDOMIDE n'est offert que par l'entremise d'un programme de distribution contrôlée appelé ApoSecure<sup>MC</sup>. En vertu de ce programme, seuls les prescripteurs et pharmaciens inscrits au programme peuvent prescrire et servir le produit. De plus, APO-LENALIDOMIDE ne peut être servi qu'aux patients inscrits qui répondent à tous les critères d'admissibilité au programme ApoSecure<sup>MC</sup>. Veuillez composer le 1-888-887-1994 ou visiter le site [www.aposecure.ca](http://www.aposecure.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 capsules de lénalidomide a été utilisée dans le cadre d'études cliniques chez des sujets dont l'âge pouvait atteindre 95 ans. La majorité des sujets avaient ≥ 65 ans. On n'a observé aucun effet lié à l'âge sur l'efficacité clinique lors des études cliniques de phase III. On a noté quelques différences sur le plan de l'innocuité clinique entre les sujets âgés et les sujets jeunes (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

Étant donné que les patients âgés sont davantage susceptibles de présenter un ralentissement

de la fonction rénale et que l'élimination de la capsules 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

- APO-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 à toute composant de son contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- APO-LENALIDOMIDE est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les femmes qui risquent de le devenir (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). La lénalidomide est structurellement apparentée à la thalidomide, un agent tératogène avéré chez l'être humain, qui cause des anomalies génétiques graves et potentiellement fatales. La lénalidomide a provoqué chez le singe des malformations semblables à celles qui ont été décrites avec la thalidomide. Si la lénalidomide est prise durant la grossesse, elle peut causer des anomalies graves chez le fœtus, voire sa mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Les femmes en mesure d'avoir des enfants peuvent être traitées avec capsules de lénalidomide 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 APO-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 [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)).

## 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

### Mises en garde et précautions importantes

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

- Risque d'anomalies congénitales, de mortalité 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,](#)

[Hématologique](#); [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- Thromboembolie veineuse et artérielle : Risque accru de thrombose veineuse profonde (TVP), d'embolie pulmonaire (EP), d'infarctus du myocarde (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/biliaire/pancréatique](#)).
- Anaphylaxie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).

Offert uniquement en vertu d'un programme de distribution contrôlée appelé ApoSecure<sup>MC</sup>.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Modification de la dose de départ recommandée en cas 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 d'APO-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 d'APO-LENALIDOMIDE est à envisager chez ceux dont la clairance de la créatinine est  $<$  60 mL/min.

Les doses initiales de départ recommandées d'APO-LENALIDOMIDE chez les patients atteints de SMD sont les suivantes :

Fonction rénale (ClCr)	Dose pour le syndrome myélodysplasique
Légère insuffisance rénale ( $90 > \text{ClCr} \geq 60$ mL/min)	10 mg (dose normale) toutes les 24 heures
Insuffisance rénale modérée ( $30 \leq \text{ClCr} < 60$ mL/min)	5 mg toutes les 24 heures
Insuffisance rénale grave (ClCr $<$ 30 mL/min, ne nécessitant pas de dialyse)	5 mg toutes les 48 heures
Maladie rénale terminale (ClCr $<$ 30 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 d'APO-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 d'APO-LENALIDOMIDE est à envisager chez ceux dont la clairance de la créatinine est  $<$  60 mL/min.

Les doses initiales de départ recommandées d'APO-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 > ClCr $\geq$ 60 mL/min)	25 mg (dose normale) toutes les 24 heures
Insuffisance rénale modérée (30 $\leq$ ClCr < 60 mL/min)	10 mg toutes les 24 heures
Insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min, ne nécessitant pas de dialyse)	15 mg toutes les 48 heures
Maladie rénale terminale (ClCr < 30 mL/min, nécessitant une dialyse)	5 mg une fois par jour. Les jours de dialyse, la dose doit être administrée après la dialyse.

<sup>a</sup> 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 pédiatrique (voir [1 INDICATIONS](#)).

### Syndromes myélodysplasiques :

#### Dose initiale recommandée

La dose initiale d'APO-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 APO-LENALIDOMIDE.

Après l'instauration du traitement par APO-LENALIDOMIDE, les modifications suivantes des

doses d'APO-LENALIDOMIDE doivent se fonder sur la tolérance de chaque patient au traitement, comme on le décrit ci-dessous.

### Ajustement posologique recommandé

La dose d'capsules de lénalidomide 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.

<b><i>Si la thrombocytopénie se manifeste DURANT les quatre semaines suivant le début du traitement à 10 mg par jour</i></b>	
<b>Si valeur de départ <math>\geq</math> 100 000/mcL</b>	
Lorsque les plaquettes	Modification recommandée
Diminuent à $<$ 50 000/mcL	Suspendre le traitement par APO-LENALIDOMIDE
Reviennent à $\geq$ 50 000/mcL	Reprendre le traitement par APO-LENALIDOMIDE à 5 mg par jour
<b>Si valeur de départ <math>&lt;</math> 100 000/mcL</b>	
Lorsque les plaquettes	Modification recommandée
Diminuent à 50 % des valeurs de départ	Suspendre le traitement par APO-LENALIDOMIDE
Si valeur de départ $\geq$ 60 000/mcL et reviennent à $\geq$ 50 000/mcL	Reprendre le traitement par APO-LENALIDOMIDE à 5 mg par jour
Si valeur de départ $<$ 60 000/mcL et reviennent à $\geq$ 30 000/mcL	Reprendre le traitement par APO-LENALIDOMIDE à 5 mg par jour

<b><i>Si la thrombocytopénie se manifeste APRÈS quatre semaines suivant le début du traitement à 10 mg par jour</i></b>	
Lorsque les plaquettes	Modification recommandée
< 30 000/mcL ou < 50 000/mcL avec transfusions de plaquettes	Suspendre le traitement par APO-LENALIDOMIDE
Reviennent à $\geq$ 30 000/mcL (sans défaillance hémostatique)	Reprendre le traitement par APO-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 :

<b><i>Si la thrombocytopénie se manifeste durant le traitement à raison de 5 mg par jour</i></b>	
Lorsque les plaquettes	Modification recommandée
< 30 000/mcL ou < 50 000/mcL avec transfusions de plaquettes	Suspendre le traitement par APO-LENALIDOMIDE
Reviennent à $\geq$ 30 000/mcL (sans défaillance hémostatique)	Reprendre le traitement par APO-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.

<b><i>Si la neutropénie se manifeste DURANT les quatre semaines suivant le début du traitement à 10 mg par jour</i></b>	
<b>Si NAN de départ <math>\geq</math> 1 000/mcL</b>	
Lorsque les neutrophiles	Modification recommandée
Diminuent à < 750/mcL	Suspendre le traitement par APO-LENALIDOMIDE
Revient à $\geq$ 1 000/mcL	Reprendre le traitement par APO-LENALIDOMIDE à 5 mg par jour
<b>Si NAN de départ &lt; 1 000/mcL</b>	
Lorsque les neutrophiles	Modification recommandée
Diminuent à < 500/mcL	Suspendre le traitement par APO-LENALIDOMIDE
Reviennent à $\geq$ 500/mcL	Reprendre le traitement par APO-LENALIDOMIDE à 5 mg par jour

<b><i>Si la neutropénie se manifeste APRÈS quatre semaines suivant le début du traitement à 10 mg par jour</i></b>	
Lorsque les neutrophiles	Modification recommandée
< 500/mcL pendant $\geq$ 7 jours ou < 500/mcL avec fièvre ( $\geq$ 38,5 ° C)	Suspendre le traitement par APO-LENALIDOMIDE
Reviennent à $\geq$ 500/mcL	Reprendre le traitement par APO-LENALIDOMIDE à

<b>Si la neutropénie se manifeste APRÈS quatre semaines suivant le début du traitement à 10 mg par jour</b>	
	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 :

<b>Si la neutropénie se manifeste pendant le traitement à 5 mg par jour</b>	
Lorsque les neutrophiles	Modification recommandée
< 500/mcL pendant $\geq$ 7 jours ou < 500/mcL avec fièvre ( $\geq$ 38,5 ° C)	Suspendre le traitement par APO-LLENALIDOMIDE
Reviennent à $\geq$ 500/mcL	Reprendre le traitement par APO-LLENALIDOMIDE 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 APO-LLENALIDOMIDE, on doit suspendre le traitement et lorsque la toxicité a diminué jusqu'à un grade  $\leq$  2, reprendre le traitement à une dose moindre.

Il faut envisager la suspension ou l'arrêt d'APO-LLENALIDOMIDE en présence d'érythème cutané de grade 2 à 3. APO-LLENALIDOMIDE 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 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](#)).

**Myélome multiple :**

**Dose initiale recommandée**

La dose initiale d'APO-LLENALIDOMIDE 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 être attentif à la dose de dexaméthasone utilisée en association avec APO-LLENALIDOMIDE 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 capsules de lénalidomide/dexaméthasone à la dose standard ont reçu la capsules de lénalidomide à raison de 25 mg/jour, des jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours, plus dexaméthasone à 40 mg/jour, des jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 de chaque cycle de 28 jours pendant les quatre premiers cycles de traitement, puis à 40 mg/jour par voie orale aux jours 1 à 4, tous les 28 jours. Les patients assignés aléatoirement au groupe sous capsules de lénalidomide/dexaméthasone à faible dose ont reçu la capsules de lénalidomide à raison de 25 mg/jour, des jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours plus dexaméthasone à 40 mg/jour une fois par semaine, aux jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours.

La posologie d'APO-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 avoir un contrôle de leur formule sanguine complète 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. Les patients peuvent nécessiter une interruption de leur traitement et/ou une réduction de leur dose. Après l'instauration du traitement par APO-LENALIDOMIDE, les modifications suivantes des doses d'APO-LENALIDOMIDE doivent se fonder sur la tolérance de chaque patient au traitement, comme 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 APO-LENALIDOMIDE.

#### *Numération plaquettaire*

Thrombocytopénie :

<b>Myélome multiple nouvellement diagnostiqué</b>	
<b>Lorsque les plaquettes</b>	<b>Modification recommandée</b>
Diminuent à < 25 000/mcL	Suspendre le traitement par APO-LENALIDOMIDE, vérifier la FSC chaque semaine
Reviennent à ≥ 50 000/mcL	Reprendre APO-LENALIDOMIDE à 5 mg de moins que la dose précédente. Si la dernière dose était de 5 mg, reprendre APO-LENALIDOMIDE à 2,5 mg. Ne pas administrer moins de 2,5 mg par jour.

<b>Myélome multiple ayant déjà été traité</b>	
<b>Lorsque les plaquettes</b>	<b>Modification recommandée</b>
Diminuent à < 30 000/mcL	Suspendre le traitement par APO-LENALIDOMIDE, vérifier la FSC chaque semaine
Reviennent à ≥ 30 000/mcL	Reprendre APO-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 APO-LENALIDOMIDE
Reviennent à ≥ 30 000/mcL	Reprendre APO-LENALIDOMIDE à 5 mg de moins que la dose précédente. Ne pas administrer moins de 5 mg par jour.

#### Numération des neutrophiles (NAN)

Neutropénie :

<b>Myélome multiple nouvellement diagnostiqué</b>	
<b>Lorsque la NAN</b>	<b>Modification recommandée</b>
Diminuent à < 500/mcL ou neutropénie fébrile (NAN < 1000/mcL et fièvre ≥ 38,5 °C)	Suspendre le traitement par APO-LENALIDOMIDE, ajouter du G-CSF, vérifier la FSC chaque semaine
Revient à ≥ 1 000/mcL et la neutropénie est la seule toxicité	Reprendre APO-LENALIDOMIDE à la dose de départ
Revient à ≥ 1 000/mcL et présence d'une autre toxicité	Reprendre APO-LENALIDOMIDE à 5 mg de moins que la dose précédente. Si la dernière dose était de 5 mg, reprendre APO-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 < 1 000/mcL et fièvre ≥ 38,5 °C)	Suspendre le traitement par APO-LENALIDOMIDE
Revient à ≥ 1 000/mcL	Reprendre APO-LENALIDOMIDE à 5 mg de moins que la dose précédente. Si la dernière dose était de 5 mg, reprendre APO-LENALIDOMIDE à 2,5 mg. Ne pas administrer moins de 2,5 mg par jour.
<b>Myélome multiple ayant déjà été traité</b>	
<b>Lorsque la NAN</b>	<b>Modification recommandée</b>
Diminue à < 1 000/mcL	Suspendre le traitement par APO-LENALIDOMIDE, ajouter du G-CSF, vérifier la FSC chaque semaine
Revient à ≥ 1 000/mcL et la neutropénie est la seule toxicité	Reprendre APO-LENALIDOMIDE à 25 mg par jour (ou à la dose de départ ajustée)

<b>Myélome multiple nouvellement diagnostiqué</b>	
Revient à $\geq 1\ 000$ /mcl et présence d'autres toxicités	Reprendre APO-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 APO-LENALIDOMIDE
Revient à $\geq 1\ 000$ /mcl	Reprendre APO-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 APO-LENALIDOMIDE, on doit suspendre le traitement et lorsque la toxicité a diminué jusqu'à un grade  $\leq 2$ , reprendre le traitement à une dose moindre.

Il faut envisager la suspension ou l'arrêt d'APO-LENALIDOMIDE en présence d'érythème cutané de grade 2 à 3. APO-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 d'APO-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 l'heure habituelle de la prise, le patient peut prendre la dose oubliée. 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 capsules de lénalidomide. Aucun cas de surdosage n'a été signalé durant les études cliniques. La dose simple la plus forte de

lénalidomide qui a été administrée à des volontaires humains en bonne santé est de 400 mg et la dose multiple la plus élevée est de 200 mg/jour, administrée à raison de 100 mg, deux fois par jour pendant six jours. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu contre le surdosage d'APO-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 le traitement symptomatique approprié.

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
Orale	Capsules dosées à 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg et 25 mg	<p>Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose anhydre, stéarate de magnésium.</p> <p>Enveloppe de la capsule : Bleu FD&amp;C n° 2 (2,5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg), dioxyde de titane, encre noire, gélatine et oxyde de fer jaune (2,5 mg, 10 mg et 20 mg).</p> <p>Encre pharmaceutique : Gomme laque, hydroxyde d'ammonium à 28 %, oxyde de fer noir et propylène glycol.</p>

**APO-LENALIDOMIDE, capsules à 2,5 mg :** capsules de gélatine dure composées d'un corps opaque de couleur blanche et d'une coiffe opaque de couleur bleu-vert portant l'inscription « APO L2.5 » à l'encre noire. Offert en plaquettes alvéolées de 21 capsules.

**APO-LENALIDOMIDE, capsules à 5 mg :** capsules de gélatine dure composées d'un corps opaque de couleur blanche et d'une coiffe opaque de couleur blanche portant l'inscription « APO L5 » à l'encre noire. Offert en plaquettes alvéolées de 28 capsules.

**APO-LENALIDOMIDE, capsules à 10 mg :** capsules de gélatine dure composées d'un corps opaque de couleur ivoire et d'une coiffe opaque de couleur bleu-vert portant l'inscription « APO L10 » à l'encre noire. Offert en plaquettes alvéolées de 28 capsules.

**APO-LENALIDOMIDE, capsules à 15 mg :** capsules de gélatine dure composées d'un corps

opaque de couleur blanche et d'une coiffe opaque de couleur bleu poudre portant l'inscription « APO L15 » à l'encre noire. Offert en plaquettes alvéolées de 21 capsules.

**APO-LENALIDOMIDE, capsules à 20 mg** : capsules de gélatine dure composées d'un corps opaque de couleur bleu poudre et d'une coiffe opaque de couleur bleu-vert portant l'inscription « APO L20 » à l'encre noire. Offert en plaquettes alvéolées de 21 capsules.

**APO-LENALIDOMIDE, capsules à 25 mg** : capsules de gélatine dure composées d'un corps opaque de couleur blanche et d'une coiffe opaque de couleur blanche portant l'inscription « APO L25 ». Offert en plaquettes alvéolées de 21 capsules.

## 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 APO-LENALIDOMIDE et pendant quatre semaines après l'arrêt d'APO-LENALIDOMIDE. Si une femme enceinte reçoit du sang donné par un patient sous légalidomide, son bébé pourrait être exposé à la légalidomide 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, c'est-à-dire 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 APO-LENALIDOMIDE (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Syndromes myélodysplasiques](#)).

Dans le traitement du myélome multiple qui a déjà été traité, on sera attentif à la dose de dexaméthasone utilisée en association avec APO-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 ayant reçu 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 capsules de légalidomide/dexaméthasone à dose standard, de l'ordre de 19,3 % (43/223), comparativement au groupe sous capsules de légalidomide/dexaméthasone à faible dose, avec 6,8 % (15/220). Étant donné 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 la capsules de légalidomide en monothérapie a augmenté le risque de décès comparativement au chlorambucil en monothérapie. La capsules de légalidomide n'est ni indiquée ni recommandée dans la LLC en dehors des essais cliniques contrôlés.

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée. La légalidomide 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 légalidomide 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 la combinaison légalidomide/dexaméthasone (3,98 par 100 années-patients), comparativement aux contrôles (1,38 par 100 années-patients). Parmi les SCP non invasifs, on a noté des carcinomes basocellulaires et spinocellulaires. La plupart des SCP invasifs étaient 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 légalidomide.

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 légalidomide 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 légalidomide 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 de l'incidence de SCP hématologiques chez les sujets traités par légalidomide plutôt que par placebo immédiatement après le melphalan à dose élevée et la greffe de cellules souches autologues (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 légalidomide dans un contexte post-AGCS.

Le risque de survenue d'un SCP doit être pris en considération avant d'instaurer un traitement par l'APO-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.

### **Cardiovasculaire**

Lors des deux études cliniques de phase 3 sur le myélome multiple ayant déjà été traité, l'utilisation la capsules 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, respectivement, les groupes sous lénalidomide/dexaméthasone et placebo/dexaméthasone. Les taux d'événements cardiaques de grade 3/4 (9,1 % versus 4,6 %) et d'événements cardiaques graves (7,6 % versus 3,4 %) ont été plus élevés dans le groupe recevant lénalidomide/dexaméthasone que dans le groupe contrôle. Le traitement par lénalidomide/dexaméthasone a donné lieu à un triplement 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 non-candidats à la greffe (MMND NCG), l'incidence des troubles cardiaques liés au traitement a été de 29,1 %, 19,6 % et 23,8 % dans, respectivement, les groupes recevant lénalidomide/dexaméthasone à faible dose administré jusqu'à progression (Rd), Rd pendant 18 cycles (Rd18) et melphalan/prednisone/thalidomide (MPT). 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, respectivement, les groupes Rd, Rd18 et MPT (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)).

Il faut surveiller étroitement les patients présentant des facteurs de risque de survenue de fibrillation auriculaire (par exemple sujets déjà atteints 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 déjà traité qui utilisaient diverses thromboprophylaxies, le nombre de patients ayant eu une TVP grave a été plus élevé dans le groupe sous lénalidomide/dexaméthasone (7,1 %; 25/353) que dans le groupe sous placebo/dexaméthasone (3,1 %; 11/350). Dans l'étude sur le MMND NCG dont presque tous les patients étaient sous thromboprophylaxie, le taux de TVP graves a été de 3,6 %, 20 % et 1,5 % dans, respectivement, les groupes Rd, Rd18 et MPT. Le taux d'EP graves a été similaire entre les groupes Rd, Rd18 et MPT (respectivement, 3,8 %, 2,8 % et 3,7 %) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

L'infarctus du myocarde a été signalé chez des patients traités par la lénalidomide, surtout chez ceux qui avaient 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 (par exemple 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 l'APO-LENALIDOMIDE en association avec la dexaméthasone. On conseille aux patients et aux médecins de rester à l'affût de tout signe et symptôme de thromboembolie. Conformément aux principes de bonne pratique clinique, les médecins décideront à quel moment il convient de cesser le traitement par agent érythropoïétique ou autre agent susceptible d'exacerber le risque de thrombose. Il faut aviser les patients de consulter un médecin s'ils manifestent les symptômes suivants : essoufflement soudain, douleur thoracique, enflure au bras ou à la jambe. On recommande le recours à la thromboprophylaxie, comme l'aspirine à faible dose, les héparines de bas poids moléculaire ou la warfarine, surtout chez les patients présentant d'autres facteurs de risque thrombotiques. La décision d'adopter des mesures thromboprophylactiques sera prise après une évaluation soigneuse des facteurs de risque sous-jacents de chaque patient.

## **Endocrinien/métabolisme**

### Troubles de la thyroïde

Des cas d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie ont été rapportés chez des patients traités par la lénalidomide. On recommande un contrôle optimal des comorbidités susceptibles d'affecter la fonction thyroïdienne avant de commencer le traitement par l'APO-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**

La 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](#), et [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 la lénalidomide et dexaméthasone en association que chez les sujets traités par la dexaméthasone seule. Dans l'étude MMND NCG, la neutropénie de grade 3-4 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, respectivement, les groupes Rd, Rd18 et MPT (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

La formule sanguine complète doit être vérifiée à l'instauration du traitement, 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. Une maladie hépatique virale, l'augmentation des taux d'enzymes hépatiques à l'instauration du traitement et la prise concomitante de médicaments pourraient être des facteurs de risque. Surveiller les enzymes hépatiques périodiquement. Cesser l'APO-LLENALIDOMIDE lorsque les enzymes hépatiques augmentent. Après un retour aux valeurs initiales, on peut envisager une reprise du traitement à une dose moindre.

### **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 [*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 comme 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 d'APO-LENALIDOMIDE en présence d'érythème cutané de grade 2 à 3. Le traitement avec l'APO-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; 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 de dérèglement immunitaire peuvent être une complication fréquente de la greffe de cellules souches (GCS) hématopoïétiques et ont été signalées chez des patients traités par la 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 administré peu de temps (par exemple dans les six mois) après la GCS allogénique. L'APO-LENALIDOMIDE n'est pas indiquée en traitement d'entretien après la GCS.

#### Rejet de transplantation d'organe solide

Des cas de rejet de transplantation d'organe solide (TOS) ont été signalés lors de l'utilisation de la lénalidomide après sa mise en marché et certains de ces cas ont été fatals. La réaction peut se manifester de manière aiguë, apparaissant alors dès les trois premiers cycles de traitement par la lénalidomide. Dans les cas signalés, les facteurs contribuant potentiellement au rejet de la TOS incluent une maladie sous-jacente (par exemple 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 menés par Celgene. Avant d'instaurer l'APO-LENALIDOMIDE chez des patients ayant des antécédents de TOS, il faut évaluer les bienfaits du traitement par l'APO-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 l'APO-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

Un syndrome de lyse tumorale (SLT) a été observé chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), de myélome multiple (MM) et de lymphome non hodgkinien (indication non autorisée) traités par l'APO-LENALIDOMIDE.

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 la 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.

L'APO-LENALIDOMIDE n'est ni indiquée ni recommandée dans la LLC en dehors des essais cliniques contrôlés.

#### Réaction de poussée tumorale

Des réactions de poussée tumorale (RPT) sont survenues durant l'utilisation expérimentale de la lénalidomide 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 l'APO-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.

L'APO-LENALIDOMIDE n'est ni indiqué ni recommandé dans la LLC en dehors des essais cliniques contrôlés.

#### Réactivation virale

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

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

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

La prudence s'impose quand l'APO-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 après administration de lénalidomide associée à des traitements immunosuppresseurs, notamment par dexaméthasone. Les médecins doivent envisager la LEMP comme diagnostic différentiel chez des patients ayant des signes ou des symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux nouveaux ou 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**

À l'instauration du traitement, puis tout au long du traitement par l'APO-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, bilirubine directe, créatinine et clairance de la créatinine (ClCr). Des cas d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie ont été signalés avec capsules de lénalidomide. On recommande d'obtenir une maîtrise optimale de la fonction thyroïdienne avant le début du traitement et de la vérifier au début du traitement et régulièrement par la suite.

Les ECG 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 ECG et déceler des signes possibles de fibrillation auriculaire. 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.

Le risque de survenue d'un second cancer primitif doit être envisagé avant d'instaurer un traitement par APO-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 numération sanguine complète avec formule différentielle, la numération plaquettaire, l'hémoglobine et l'hématocrite doivent être vérifiés toutes les semaines pendant les huit premières semaines du traitement par APO-LENALIDOMIDE et une fois par mois ensuite ou lorsque jugé nécessaire en cas de cytopénie.

### Myélome multiple

Chez les patients atteints d'un myélome multiple, il faut surveiller la numération sanguine complète avec formule 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

APO-LENALIDOMIDE ou lorsque jugé nécessaire en cas de cytopénie.

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 atteints d'insuffisance rénale, afin de maintenir un taux d'APO-LENALIDOMIDE 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 l'APO-LENALIDOMIDE est à envisager chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave et chez les patients sous dialyse (patients dont la clairance de la créatinine est < 60 mL/min) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale](#)). Aucune expérience n'a été acquise sur l'insuffisance rénale terminale (ClCr < 30 mL/min, nécessitant la dialyse) dans des essais de phase 3.

Les patients ayant un 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 en mesure d'avoir des enfants :

Sont considérées en mesure d'avoir des enfants toutes les femmes qui sont menstruées, qui ont été rendues aménorrhéiques par des traitements antérieurs et/ou qui sont périménopausées (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

APO-LENALIDOMIDE est contre-indiqué chez les femmes en mesure d'avoir des enfants 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 ApoSecure<sup>MC</sup>).
- ✓ La patiente peut et veut s'engager à utiliser simultanément les **deux** méthodes contraceptives efficaces obligatoires ou s'engage 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, liés de façon non limitative à la lénalidomide, à la dexaméthasone, au cancer et à la contraception hormonale.
- ✓ La patiente connaît le risque d'échec de la contraception.
- ✓ La patiente peut et est disposée à se soumettre aux tests de grossesse obligatoires décrits plus loin. Cela inclut deux tests de grossesse négatifs avant la première remise du médicament et des tests de grossesse réguliers pendant toute la durée du traitement.
- ✓ La patiente est informée de la nécessité potentielle d'une contraception d'urgence.
- ✓ La patiente est informée du risque de tératogénicité en cas de grossesse.
- ✓ La patiente connaît et comprend la nécessité de consulter immédiatement son médecin s'il y a un risque de grossesse.
- ✓ La patiente reconnaît l'importance de se conformer à toutes les conditions d'utilisation.

#### **Méthodes contraceptives :**

- Toutes les femmes en mesure d'avoir des enfants (y compris celles qui normalement n'utilisent pas de contraception parce qu'elles ont des antécédents de non-fertilité ou qu'elles sont aménorrhéiques) doivent utiliser simultanément les deux méthodes de contraception efficaces :
  - Pendant au moins quatre semaines avant de commencer le traitement par APO-LENALIDOMIDE;
  - durant les interruptions de traitement.
  - durant le traitement par APO-LENALIDOMIDE.
  - pendant au moins quatre semaines après l'arrêt du traitement par APO-LENALIDOMIDE.
- La patiente qui choisit de s'abstenir de tout contact hétérosexuel comme mesure contraceptive doit s'engager à utiliser simultanément deux méthodes de contraception si l'abstinence est levée.
- L'utilisation de contraceptifs hormonaux est associée à un risque accru de troubles thromboemboliques. Les contraceptifs hormonaux ne sont pas recommandés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).
- Toute méthode contraceptive peut échouer. Par conséquent, les femmes en mesure d'avoir des enfants doivent donc impérativement utiliser simultanément deux méthodes contraceptives efficaces.
- En cas de grossesse durant le traitement, la prise du médicament doit cesser immédiatement. Dans ces conditions, la patiente doit être adressée à un obstétricien-gynécologue qui connaît bien la question des effets toxiques sur la reproduction pour

évaluation et counseling plus approfondis.

- Toute exposition embryofœtale possible à APO-LENALIDOMIDE doit être signalée immédiatement par téléphone à ApoSecure<sup>MC</sup>, au numéro 1-888-887-1994.
- Les patientes qui ont déjà subi une hystérectomie ou une ovariectomie bilatérale sont exemptées de la contraception durant le traitement par APO-LENALIDOMIDE.

### Tests de grossesse :

- Les patientes en mesure d'avoir des enfants ne doivent pas recevoir APO-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 APO-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 délivrer le médicament et de commencer 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 doit s'agir de tests de grossesse sanguins 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 APO-LENALIDOMIDE (voir [10.3 Pharmacocinétique, Distribution](#)). Il y a un risque potentiel d'anomalies congénitales, de mortinatalité et d'avortement spontané si un fœtus est exposé à la lénalidomide présente dans le sperme des patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes en mesure d'avoir des enfants](#)). Par conséquent, les hommes qui prennent APO-LENALIDOMIDE doivent toujours utiliser un condom pendant tout rapport sexuel avec une femme en mesure d'avoir des enfants, même s'ils ont subi une vasectomie avec succès. L'homme doit utiliser un condom :

- pendant qu'il prend APO-LENALIDOMIDE;
- pendant toute interruption de traitement; et

- pendant au moins quatre semaines après l'arrêt d'APO-LENALIDOMIDE.

Les patients ne doivent pas faire de dons de sperme pendant qu'ils prennent APO-LENALIDOMIDE et pendant au moins quatre semaines après l'arrêt d'APO-LENALIDOMIDE.

Les patients de sexe masculin doivent informer leurs partenaires sexuelles en mesure d'avoir des enfants de ce qui suit :

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

En cas de grossesse chez la partenaire d'un patient de sexe masculin qui reçoit de la thalidomide, 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 tératogène avéré chez l'être humain, qui cause des anomalies congénitales graves mettant la vie en danger. Une étude sur le développement embryofœtal chez des primates (non humains) indique que la lénalidomide a entraîné des malformations chez les petits de guenons à qui le médicament a été administré pendant la gestation, semblables aux anomalies congénitales observées chez l'être humain après une exposition à la thalidomide durant la grossesse. L'effet tératogène de la lénalidomide chez l'être humain ne peut être écarté. L'APO-LENALIDOMIDE peut causer du tort au bébé à naître lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

## **Sensibilité/résistance**

Les capsules de 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**

- APO-LENALIDOMIDE est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui peuvent le devenir.
- APO-LENALIDOMIDE est contre-indiqué chez les femmes en mesure d'avoir des enfants 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, la prise du médicament doit cesser immédiatement. Dans ces conditions, la patiente doit être adressée à un obstétricien-gynécologue qui connaît bien la question des effets toxiques sur la reproduction pour évaluation et counseling plus approfondis.
- Toute exposition embryofœtale possible à APO-LENALIDOMIDE doit être signalée immédiatement par téléphone à ApoSecure<sup>MC</sup>, au numéro 1-888-887-1994.

### 7.1.2 Allaitement

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

L'innocuité de capsules de 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 en mesure d'avoir des enfants et 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 capsules de lénalidomide peut donc être plus marqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Selon le stade de l'insuffisance rénale, il est recommandé de diminuer la dose de départ d'APO-LENALIDOMIDE et de surveiller périodiquement la fonction rénale (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 utilisé 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 avec la capsules de 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 % versus 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 % versus 10,4 %).

## Myélome multiple

Dans l'essai clinique sur des patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué non-candidats à la greffe, la capsules de lénalidomide en association avec la dexaméthasone a été utilisé chez des patients âgés jusqu'à 91 ans. Le pourcentage de patients  $\geq 65$  ans était similaire entre les groupes traités (94 % à 95 %), tout comme le pourcentage de patients de plus de 75 ans (34 % à 36 %). Dans l'ensemble, pour tous les groupes traités, la fréquence de la plupart des catégories d'EI (par exemple tous les EI, EI de grade 3 à 4, EI graves) a été plus élevée chez les patients plus âgés ( $> 75$  ans) que chez les patients plus jeunes ( $\leq 75$  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 capsules de lénalidomide en association avec la dexaméthasone a été utilisé 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  $\leq 65$  ans de manifester des événements indésirables graves de troubles cardiaques (15,8 % versus 4,3 %), y compris la fibrillation auriculaire (6,8 % versus 1,9 %), de même que de la diarrhée (4,1 % versus 2,4 %), de la fatigue (9,6 % versus 4,3 %), l'embolie pulmonaire (6,2 % versus 2,4 %) et la syncope (3,4 % versus 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, contrôlée par 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 capsules de lénalidomide en schéma cyclique et 5 mg en schéma continu comportaient chacun 69 patients et le groupe recevant le placebo en comportait 67).

Dans l'étude de phase 2, les 148 patients ont reçu au moins une dose 10 mg de capsules de 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 capsules de

lénalidomide y compris les patients recevant le placebo qui sont passés à la capsules de lénalidomide dans la portion ouverte de l'étude de phase 3. Tous les patients traités par 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 capsules de 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 decapsules de 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 capsules de lénalidomide avec dexaméthasone à faible dose (Rd) administré pendant des périodes de deux durées différentes (c.-à-d., jusqu'à progression de la maladie [groupe Rd; n = 532] ou pendant un maximum de 18 cycles de 28 jours [groupe Rd18; n = 540]), ou qui ont reçu un schéma associant 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 (écart : 0,7 à 246,7) dans le groupe Rd, de 72 semaines (écart : 0,9 à 102,6) dans le groupe Rd18 et de 67,1 semaines (écart : 0,1 à 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 à 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, contrôlée par 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 capsules de lénalidomide/dexaméthasone en association. Une proportion plus grande de patients du groupe capsules de lénalidomide/dexaméthasone que du groupe placebo/dexaméthasone ont présenté des réactions indésirables de grade 3/4 (83,3 % versus 69,7 %) et graves (57,2 % versus 46,6 %). Un

plus grand nombre de patients recevant capsules de lénalidomide/dexaméthasone avaient manifesté une réaction indésirable justifiant une réduction de dose ou la suspension du médicament (76,5 % versus 57,7 %) ou l'arrêt du médicament (24,9 % versus 18,0 %). L'incidence des événements cardiaques graves ou de TVP a été, respectivement, de 7,6 % et de 7,1 % dans le groupe recevant capsules de lénalidomide/dexaméthasone, contre 3,4 % et 3,1 % dans le groupe recevant placebo/dexaméthasone (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 capsules de lénalidomide/dexaméthasone (18,1 %; 64/353) que chez les sujets recevant placebo/dexaméthasone (11,1 %, 39/350). En tout, 33 événements cardiaques graves ont été signalés chez 27 sujets du groupe capsules de lénalidomide/dexaméthasone, contre 15 événements chez 12 sujets recevant placebo/dexaméthasone. Les troubles cardiaques graves ont été notamment la fibrillation auriculaire (12 versus 2 sujets), l'insuffisance cardiaque congestive (5 versus 0 sujets), l'infarctus aigu du myocarde (3 versus 0 sujets), la coronaropathie (3 versus 0 sujets), le flutter auriculaire (2 versus 0 sujets), le spasme coronarien (1 versus 0 sujet), le syndrome coronarien aigu (1 versus 0 sujet) et l'œdème pulmonaire sans autre précision (1 versus 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 recevant capsules de lénalidomide/dexaméthasone que dans le groupe recevant placebo/dexaméthasone (0,033 versus 0,010 événement par personne/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 2 ouverte à groupe unique sur les syndromes myélodysplasiques avec del 5q

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

Les réactions indésirables les plus fréquentes signalées chez les patients traités par la capsules de lénalidomide lors des études de phase 2 et de phase 3 ont été, respectivement : neutropénie (66 % et 77 %) et thrombocytopénie (65 % et 46 %) (voir [3 ENCADRÉ « MISES 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 initiales étaient de  $25 \times 10^9/L$  à  $50 \times 10^9/L$  ont été traités par la capsules de lénalidomide. Les deux patients n'avaient pas atteint l'autonomie envers la transfusion de concentrés 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 capsules de 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 ont inclus, respectivement : 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 capsules de lénalidomide a été arrêtée chez, respectivement, 32 % et 13 % des patients des études de phase 2 et de phase 3. 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 interrompu temporairement l'administration chez 72 % et 38 % des patients, surtout à cause des réactions indésirables suivantes : neutropénie (24 % et 17 %) et thrombocytopénie (29 % et 12 %) lors, respectivement, des études de phase 2 et de phase 3. Environ la moitié des patients traités par la capsules de 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 gérer des 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 3/4 qui ont été signalées chez  $\geq 5$  % des patients traités par capsules de lénalidomide lors des études cliniques sur le SMD avec del 5q avec ou sans contrôles recevant un placebo.

**Tableau 2 : Résumé des événements indésirables signalés chez  $\geq 5$  % et des réactions indésirables de grade 3/4 signalés chez  $\geq 1$  % des patients traités par la capsules de lénalidomide**

Classe de système d'organe /termes préférés**	Essai non contrôlé		Essai contrôlé par placebo			
	Tous EI capsules de lénalidomide 10 mg (n = 148) %	EI de Gr 3/4 capsules de lénalidomide 10 mg (n = 148) %	Tous EI* (capsules de lénalidomide 10 et 5 mg/jour) (n = 138) %	Tous EI* Placebo (n = 67) %	EI de Gr 3/4 (capsules de lénalidomide 10 et 5 mg/jour) (n = 138) %	EI de Gr 3/4 Placebo (n = 67) %
Patients ayant eu au moins un événement indésirable	100.0	94	100	96	92	43
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	<b>86</b>	<b>82</b>	<b>86</b>	<b>31</b>	<b>82</b>	<b>27</b>
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
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	<b>82</b>	<b>14</b>	<b>57</b>	<b>16</b>	<b>5</b>	<b>1</b>
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
Lésions cutanées	5	0	1	0	0	0
Alopécie	7	0	1	0	0	0

Classe de système d'organe /termes préférés**	Essai non contrôlé		Essai contrôlé par placebo			
	Tous EI capsules de lénalidomide 10 mg (n = 148) %	EI de Gr 3/4 capsules de lénalidomide 10 mg (n = 148) %	Tous EI* (capsules de lénalidomide 10 et 5 mg/jour) (n = 138) %	Tous EI* Placebo (n = 67) %	EI de Gr 3/4 (capsules de lénalidomide 10 et 5 mg/jour) (n = 138) %	EI de Gr 3/4 Placebo (n = 67) %
<b>Affections gastro-intestinales</b>	<b>83</b>	<b>17</b>	<b>62</b>	<b>45</b>	<b>8</b>	<b>3</b>
Diarrhée	65	7	35	18	3	0
Nausées	28	5	20	9	1	0
Constipation	26	1	20	7	1	0
Douleur abdominale	19	2	11	6	0	0
Vomissements	14	2	9	6	1	0
Douleurs abdominales hautes	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
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<b>80</b>	<b>18</b>	<b>57</b>	<b>40</b>	<b>7</b>	<b>3</b>
Fatigue	42	6	18	7	1	1
Œdème périphérique	32	3	15	7	1	0
Pyrexie	26	3	14	6	1	0
Asthénie	13	2	12	8	0	1
Œdème	13	0	4	0	0	0
Douleur	8	1	2	0	1	0
Douleurs thoraciques	5	0	0	6	0	0

Classe de système d'organe /termes préférés**	Essai non contrôlé		Essai contrôlé par placebo			
	Tous EI capsules de lénalidomide 10 mg (n = 148) %	EI de Gr 3/4 capsules de lénalidomide 10 mg (n = 148) %	Tous EI* (capsules de lénalidomide 10 et 5 mg/jour) (n = 138) %	Tous EI* Placebo (n = 67) %	EI de Gr 3/4 (capsules de lénalidomide 10 et 5 mg/jour) (n = 138) %	EI de Gr 3/4 Placebo (n = 67) %
Frissons	6	2	1	0	0	0
Insuffisances pluriorganiques	1	1	0	0	0	0
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	<b>70</b>	<b>18</b>	<b>35</b>	<b>19</b>	<b>5</b>	<b>4</b>
Toux	26	0	11	6	0	0
Dyspnée	26	5	8	7	2	3
Épistaxis	15	1	5	3	0	0
Dyspnée d'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
Œdème pulmonaire	3	1	1	0	0	0
<b>Troubles musculosquelettiques et systémiques</b>	<b>68</b>	<b>14</b>	<b>50</b>	<b>22</b>	<b>6</b>	<b>0</b>

Classe de système d'organe /termes préférés**	Essai non contrôlé		Essai contrôlé par placebo			
	Tous EI capsules de lénalidomide 10 mg (n = 148) %	EI de Gr 3/4 capsules de lénalidomide 10 mg (n = 148) %	Tous EI* (capsules de lénalidomide 10 et 5 mg/jour) (n = 138) %	Tous EI* Placebo (n = 67) %	EI de Gr 3/4 (capsules de lénalidomide 10 et 5 mg/jour) (n = 138) %	EI de Gr 3/4 Placebo (n = 67) %
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
Douleurs osseuses	5	0	1	0	0	0
Faiblesse musculaire	5	0	1	0	0	0
Périarthrite	3	1	1	0	0	0
<b>Infections et infestations</b>	79	31	62	34	12	4
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
Cellulite	8	2	1	0	0	0
Gastro-entérite	5	2	3	0	1	0
Septicémie	5	5	0	0	0	0
Bactériémie	1	1	0	0	0	0

Classe de système d'organe /termes préférés**	Essai non contrôlé		Essai contrôlé par placebo			
	Tous EI capsules de lénalidomide 10 mg (n = 148) %	EI de Gr 3/4 capsules de lénalidomide 10 mg (n = 148) %	Tous EI* (capsules de lénalidomide 10 et 5 mg/jour) (n = 138) %	Tous EI* Placebo (n = 67) %	EI de Gr 3/4 (capsules de lénalidomide 10 et 5 mg/jour) (n = 138) %	EI de Gr 3/4 Placebo (n = 67) %
Infection fongique	3	1	0	0	0	0
Infection	3	1	2	0	0	0
Septicémie à Klebsiella	1	1	0	0	0	0
Infection respiratoire	3	1	1	0	1	0
<b>Affections du système nerveux</b>	<b>61</b>	<b>18</b>	<b>38</b>	<b>25</b>	<b>3</b>	<b>1</b>
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 cérébral transitoire	2	2	0	0	0	0
Accident vasculaire cérébral	1	1	1	0	1	0
Altération de l'état de conscience	1	1	0	0	0	0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	<b>48</b>	<b>16</b>	<b>24</b>	<b>19</b>	<b>9</b>	<b>7</b>
Baisse de l'appétit	18	2	9	3	1	0
Hypokaliémie	15	5	4	0	1	0
Hypomagnésémie	7	1	2	0	0	0

Classe de système d'organe /termes préférés**	Essai non contrôlé		Essai contrôlé par placebo			
	Tous EI capsules de lénalidomide 10 mg (n = 148) %	EI de Gr 3/4 capsules de lénalidomide 10 mg (n = 148) %	Tous EI* (capsules de lénalidomide 10 et 5 mg/jour) (n = 138) %	Tous EI* Placebo (n = 67) %	EI de Gr 3/4 (capsules de lénalidomide 10 et 5 mg/jour) (n = 138) %	EI de Gr 3/4 Placebo (n = 67) %
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
<b>Investigations</b>	<b>38</b>	<b>10</b>	<b>22</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
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
<b>Affections vasculaires</b>	<b>33</b>	<b>12</b>	<b>23</b>	<b>10</b>	<b>7</b>	<b>1</b>
Hypertension	9	5	7	0	0	0
Thrombose veineuse profonde	5	5	4	1	4	1
Hypotension	5	1	1	1	1	0
Hématome	3	1	7	3	0	0
<b>Affections psychiatriques</b>	<b>31</b>	<b>3</b>	<b>19</b>	<b>13</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Insomnie	13	0	9	7	1	0
Dépression	9	1	2	4	0	1
Anxiété	5	0	4	3	0	0

Classe de système d'organe /termes préférés**	Essai non contrôlé		Essai contrôlé par placebo			
	Tous EI capsules de lénalidomide 10 mg (n = 148) %	EI de Gr 3/4 capsules de lénalidomide 10 mg (n = 148) %	Tous EI* (capsules de lénalidomide 10 et 5 mg/jour) (n = 138) %	Tous EI* Placebo (n = 67) %	EI de Gr 3/4 (capsules de lénalidomide 10 et 5 mg/jour) (n = 138) %	EI de Gr 3/4 Placebo (n = 67) %
Maladie psychosomatique	1	1	0	0	0	0
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	<b>22</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
Dysurie	8	0	2	3	0	0
Insuffisance rénale	5	2	1	0	1	0
<b>Affections cardiaques</b>	<b>22</b>	<b>11</b>	<b>10</b>	<b>9</b>	<b>5</b>	<b>0</b>
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
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)</b>	<b>20</b>	<b>14</b>	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>1</b>
Leucémie aiguë	5	0	0	0	0	0
Leucémie myéloïde aiguë	3	3	4	3	2	1
<b>Affections endocriniennes</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Hypothyroïdie	9	1	1	0	0	0
<b>Affections</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>

Classe de système d'organe /termes préférés**	Essai non contrôlé		Essai contrôlé par placebo			
	Tous EI capsules de lénalidomide 10 mg (n = 148) %	EI de Gr 3/4 capsules de lénalidomide 10 mg (n = 148) %	Tous EI* (capsules de lénalidomide 10 et 5 mg/jour) (n = 138) %	Tous EI* Placebo (n = 67) %	EI de Gr 3/4 (capsules de lénalidomide 10 et 5 mg/jour) (n = 138) %	EI de Gr 3/4 Placebo (n = 67) %
<b>hépatobiliaires</b>						
Cholécystite	1	1	1	0	0	0
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	<b>16</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Douleur à l'oreille	5	0	0	0	0	0
<b>Affections oculaires</b>	<b>30</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
Conjonctivite	6	0	3	0	0	0
Vision trouble	5	0	1	0	0	0
Cataracte	3	1	2	1	0	0
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	<b>36</b>	<b>5</b>	<b>14</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
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

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

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

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 capsules de lénalidomide ont été : neutropénie (21,8 %), pneumonie (7,5 %) et éruption cutanée (6,6 %); dans l'ensemble, l'intervalle médian avant la première interruption de dose de capsules de lénalidomide a été de sept semaines. Les événements indésirables les plus fréquents ayant entraîné une réduction de la dose de capsules de lénalidomide dans le groupe

Rd ont été : neutropénie (7,5 %), éruption cutanée (4,5 %), fatigue (3,6 %) et diarrhée (3,2 %); dans l'ensemble, l'intervalle médian avant la première réduction de dose de capsules de lénalidomide a été de 16 semaines. Dans le groupe Rd, les réactions indésirables les plus fréquentes ayant entraîné un arrêt de capsules de 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 recevant la capsules de 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, respectivement, les groupes Rd, Rd18 et MPT), suivie des affections cardiaques (1,9 %, 1,7 % et 0,7 % dans, respectivement, les groupes Rd, Rd18 et MPT).

Dans les groupes Rd et Rd18, la fréquence d'apparition des événements 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 à 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 %.

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

Classe de système d'organe/termes préférés <sup>a</sup>	Rd (n = 532)		Rd18 (n = 540)		MPT (n = 541)	
	Tous grades <sup>b</sup> n (%)	Grades <sup>b</sup> 3-4 n (%)	Tous grades <sup>b</sup> n (%)	Grades <sup>b</sup> 3-4 n (%)	Tous grades <sup>b</sup> n (%)	Grades <sup>b</sup> 3-4 n (%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	437 (82,1)	132 (24,8)	430 (79,6)	126 (23,3)	422 (78,0)	106 (19,6)
Œdème périphérique	211 (39,7)	18 (3,4)	169 (31,3)	10 (1,9)	215 (39,7)	16 (3,0)

Classe de système d'organe/termes préférés <sup>a</sup>	Rd (n = 532)		Rd18 (n = 540)		MPT (n = 541)	
	Tous grades <sup>b</sup> n (%)	Grades <sup>b</sup> 3-4 n (%)	Tous grades <sup>b</sup> n (%)	Grades <sup>b</sup> 3-4 n (%)	Tous grades <sup>b</sup> n (%)	Grades <sup>b</sup> 3-4 n (%)
Fatigue	173 (32,5)	39 (7,3)	177 (32,8)	46 (8,5)	154 (28,5)	31 (5,7)
Asthénie	150 (28,2)	41 (7,7)	123 (22,8)	33 (6,1)	124 (22,9)	32 (5,9)
Pyrexie	114 (21,4)	13 (2,4)	102 (18,9)	7 (1,3)	76 (14,0)	7 (1,3)
Œdème	38 (7,1)	5 (0,9)	28 (5,2)	0 (0,0)	32 (5,9)	4 (0,7)
Douleur thoracique non cardiaque	29 (5,5)	2 (0,4)	31 (5,7)	4 (0,7)	18 (3,3)	1 (0,2)
Détérioration de l'état physique général	23 (4,3)	16 (3,0)	24 (4,4)	16 (3,0)	16 (3,0)	12 (2,2)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	<b>434 (81,6)</b>	<b>75 (14,1)</b>	<b>411 (76,1)</b>	<b>58 (10,7)</b>	<b>412 (76,2)</b>	<b>67 (12,4)</b>
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)
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	<b>408 (76,7)</b>	<b>102 (19,2)</b>	<b>367 (68,0)</b>	<b>91 (16,9)</b>	<b>311 (57,5)</b>	<b>77 (14,2)</b>
Dorsalgie	170 (32,0)	37 (7,0)	145 (26,9)	34 (6,3)	116 (21,4)	28 (5,2)
Spasmes musculaire	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)

Classe de système d'organe/termes préférés <sup>a</sup>	Rd (n = 532)		Rd18 (n = 540)		MPT (n = 541)	
	Tous grades <sup>b</sup> n (%)	Grades <sup>b</sup> 3-4 n (%)	Tous grades <sup>b</sup> n (%)	Grades <sup>b</sup> 3-4 n (%)	Tous grades <sup>b</sup> n (%)	Grades <sup>b</sup> 3-4 n (%)
Douleur osseuse	87 (16,4)	16 (3,0)	77 (14,3)	15 (2,8)	62 (11,5)	14 (2,6)
Douleur aux membres	79 (14,8)	8 (1,5)	66 (12,2)	8 (1,5)	61 (11,3)	7 (1,3)
Douleur musculo-squelettique	67 (12,6)	2 (0,4)	59 (10,9)	5 (0,9)	36 (6,7)	2 (0,4)
Douleur musculo-squelettique thoracique	60 (11,3)	6 (1,1)	51 (9,4)	5 (0,9)	39 (7,2)	3 (0,6)
Faiblesse musculaire	43 (8,1)	5 (0,9)	35 (6,5)	8 (1,5)	29 (5,4)	5 (0,9)
Douleur au cou	40 (7,5)	3 (0,6)	19 (3,5)	1 (0,2)	10 (1,8)	1 (0,2)
Myalgie	27 (5,1)	1 (0,2)	19 (3,5)	1 (0,2)	17 (3,1)	0 (0,0)
<b>Infections et Infestations</b>	<b>398 (74,8)</b>	<b>154 (28,9)</b>	<b>377 (69,8)</b>	<b>118 (21,9)</b>	<b>305 (56,4)</b>	<b>93 (17,2)</b>
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)
<b>Affections du système nerveux</b>	<b>371 (69,7)</b>	<b>85 (16,0)</b>	<b>333(61,7)</b>	<b>58 (10,7)</b>	<b>429 (79,3)</b>	<b>164 (30,3)</b>
Neuropathie sensorielle périphérique	109 (20,5)	6 (1,1)	92 (17,0)	2 (0,4)	191 (35,3)	51 (9,4)

Classe de système d'organe/termes préférés <sup>a</sup>	Rd (n = 532)		Rd18 (n = 540)		MPT (n = 541)	
	Tous grades <sup>b</sup> n (%)	Grades <sup>b</sup> 3-4 n (%)	Tous grades <sup>b</sup> n (%)	Grades <sup>b</sup> 3-4 n (%)	Tous grades <sup>b</sup> n (%)	Grades <sup>b</sup> 3-4 n (%)
Paresthésie	85(16,0)	0 (0,0)	74 (13,7)	0 (0,0)	103 (19,0)	14 (2,6)
Étourdissements	84 (15,8)	4 (0,8)	70 (13,0)	4 (0,7)	114 (21,1)	16 (3,0)
Céphalées	75 (14,1)	3 (0,6)	52 (9,6)	2 (0,4)	56 (10,4)	5 (0,9)
Tremblements	75 (14,1)	5 (0,9)	73 (13,5)	4 (0,7)	100 (18,5)	9 (1,7)
Hypoesthésie	44 (8,3)	0 (0,0)	24 (4,4)	3 (0,6)	41 (7,6)	4 (0,7)
Dysgueusie	39 (7,3)	1 (0,2)	45 (8,3)	0 (0,0)	22 (4,1)	1 (0,2)
Neuropathie 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)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	<b>346 (65,0)</b>	<b>224 (42,1)</b>	<b>325 (60,2)</b>	<b>214(39,6)</b>	<b>423 (78,2)</b>	<b>315 (58,2)</b>
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)
<b>affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	<b>306 (57,5)</b>	<b>87 (16,4)</b>	<b>259 (48)</b>	<b>53 (9,8)</b>	<b>246 (45,5)</b>	<b>54 (10,0)</b>
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)

Classe de système d'organe/termes préférés <sup>a</sup>	Rd (n = 532)		Rd18 (n = 540)		MPT (n = 541)	
	Tous grades <sup>b</sup> n (%)	Grades <sup>b</sup> 3-4 n (%)	Tous grades <sup>b</sup> n (%)	Grades <sup>b</sup> 3-4 n (%)	Tous grades <sup>b</sup> n (%)	Grades <sup>b</sup> 3-4 n (%)
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)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	<b>298 (56,0)</b>	<b>120 (22,6)</b>	<b>274 (50,7)</b>	<b>87 (16,1)</b>	<b>192 (35,5)</b>	<b>62 (11,5)</b>
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)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	<b>285 (53,6)</b>	<b>52 (9,8)</b>	<b>276 (51,1)</b>	<b>47 (8,7)</b>	<b>217 (40,1)</b>	<b>38 (7,0)</b>
Éruption cutanée	114 (21,4)	33 (6,2)	131 (24,3)	28 (5,2)	93 (17,2)	28 (5,2)
Prurit	47 (8,8)	2 (0,4)	49 (9,1)	2 (0,4)	24 (4,4)	2 (0,4)
Érythème	33 (6,2)	0 (0,0)	27 (5,0)	0 (0,0)	18 (3,3)	0 (0,0)
Sécheresse de la peau	30 (5,6)	1 (0,2)	30 (5,6)	0 (0,0)	36 (6,7)	0 (0,0)

Classe de système d'organe/termes préférés <sup>a</sup>	Rd (n = 532)		Rd18 (n = 540)		MPT (n = 541)	
	Tous grades <sup>b</sup> n (%)	Grades <sup>b</sup> 3-4 n (%)	Tous grades <sup>b</sup> n (%)	Grades <sup>b</sup> 3-4 n (%)	Tous grades <sup>b</sup> n (%)	Grades <sup>b</sup> 3-4 n (%)
<b>Affections psychiatriques</b>	<b>255 (47,9)</b>	<b>37 (7,0)</b>	<b>234 (43,3)</b>	<b>34 (6,3)</b>	<b>167 (30,9)</b>	<b>14 (2,6)</b>
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)
<b>Affections vasculaires</b>	<b>189 (35,5)</b>	<b>58 (10,9)</b>	<b>148 (27,4)</b>	<b>35 (6,5)</b>	<b>138 (25,5)</b>	<b>35 (6,5)</b>
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)
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	<b>180 (33,8)</b>	<b>43 (8,1)</b>	<b>127 (23,5)</b>	<b>29 (5,4)</b>	<b>126 (23,3)</b>	<b>30 (5,5)</b>
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)
<b>Affections oculaires</b>	<b>171 (32,1)</b>	<b>45 (8,5)</b>	<b>126 (23,3)</b>	<b>22 (4,1)</b>	<b>86 (15,9)</b>	<b>7 (1,3)</b>
Cataracte	73 (13,7)	31 (5,8)	31 (5,7)	14 (2,6)	5 (0,9)	3 (0,6)
Vision trouble	29 (5,5)	1 (0,2)	20 (3,7)	2 (0,4)	24 (4,4)	2 (0,4)
Cataracte sous-capsulaire	11 (2,1)	7 (1,3)	2 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Investigations</b>	<b>169 (31,8)</b>	<b>47 (8,8)</b>	<b>173 (32,0)</b>	<b>36 (6,7)</b>	<b>141 (26,1)</b>	<b>30 (5,5)</b>
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)
<b>Affections cardiaques</b>	<b>155 (29,1)</b>	<b>63 (11,8)</b>	<b>106 (19,6)</b>	<b>39 (7,2)</b>	<b>129 (23,8)</b>	<b>46 (8,5)</b>
Fibrillation	37 (7,0)	13 (2,4)	25 (4,6)	9 (1,7)	25 (4,6)	6 (1,1)

Classe de système d'organe/termes préférés <sup>a</sup>	Rd (n = 532)		Rd18 (n = 540)		MPT (n = 541)	
	Tous grades <sup>b</sup> n (%)	Grades <sup>b</sup> 3-4 n (%)	Tous grades <sup>b</sup> n (%)	Grades <sup>b</sup> 3-4 n (%)	Tous grades <sup>b</sup> n (%)	Grades <sup>b</sup> 3-4 n (%)
auriculaire						
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)
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	<b>145 (27,3)</b>	<b>46 (8,6)</b>	<b>108 (20,0)</b>	<b>39 (7,2)</b>	<b>88 (16,3)</b>	<b>39 (7,2)</b>
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)
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	<b>58 (10,9)</b>	<b>3 (0,6)</b>	<b>45 (8,3)</b>	<b>2 (0,4)</b>	<b>77 (14,2)</b>	<b>4 (0,7)</b>
Vertiges	27 (5,1)	2 (0,4)	20 (3,7)	1 (0,2)	35 (6,5)	1 (0,2)
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)</b>	<b>54 (10,2)</b>	<b>26 (4,9)</b>	<b>42 (7,8)</b>	<b>26 (4,8)</b>	<b>22 (4,1)</b>	<b>9 (1,7)</b>
Carcinome épidermoïde	14 (2,6)	8 (1,5)	5 (0,9)	4 (0,7)	1 (0,2)	0 (0,0)

<sup>a</sup> Les classes par système et organe et les termes préférés sont encodés selon la version 15.1 du dictionnaire MedDRA

<sup>b</sup> 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 = légalidomide; T = thalidomide. Quand un effet indésirable était signalé à plusieurs reprises pour un terme préféré donné, seul le plus grave était comptabilisé par sujet. Date d'arrêt de la collecte des données = le 24 mai 2013.

### Études de phase III randomisées, à double insu, contrôlées par 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 capsules de légalidomide/dexaméthasone (353 patients) ou de placebo/dexaméthasone (350 patients). Dans l'ensemble, les données sur les événements indésirables indiquent que

l'ajout de capsules de lénalidomide à la dexaméthasone ne s'est accompagné que d'une augmentation minimale de la toxicité. Les incidences de léthargie, neutropénie, thrombocytopénie, anémie sans autre information (SAI), leucopénie SAI, lymphopénie, diarrhée SAI, constipation, sécheresse de la bouche, éruption cutanée 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 importantes dans le groupe capsules de lénalidomide/dexaméthasone que dans le groupe placebo/dexaméthasone.

Les événements 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 capsules de lénalidomide/dexaméthasone, et l'œdème pulmonaire SAI (3/350) dans le groupe placebo/dexaméthasone.

Environ 39 % des sujets du groupe capsules de lénalidomide/dexaméthasone ont eu besoin d'une réduction de leur dose de capsules de lénalidomide et environ 31 % des sujets ont eu besoin d'une réduction de leur dose de dexaméthasone. Environ 11 % des sujets du groupe 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 la capsules de 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 pancytopénie/pneumonie SAI/sepsis SAI et un par mort subite de cause inconnue.

Quatre décès ont été jugés en lien avec le 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 capsules de lénalidomide. Le patient recevait la capsules de 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 l' APO-LENALIDOMIDE 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 un événement indésirable de grade 1 à 4 signalé chez  $\geq 5$  % des sujets de l'un ou l'autre des groupes traités.

#### **Tableau 4 : Résumé des événements indésirables signalés chez $\geq 5$ % des patients des études**

contrôlées sur le myélome multiple

Classe de système d'organe/Termes préférés	capsules de lénalidomide/dex améthasone (n = 353)	PLACEBO /dexaméthasone (n = 350)
Sujets ayant présenté au moins une réaction indésirable	353 (100,0)	350 (100,0)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<b>303 (85,8)</b>	<b>278 (79,4)</b>
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)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	<b>284 (80,5)</b>	<b>244 (69,7)</b>
Constipation	149 (42,2)	77 (22,0)
Diarrhée SAI	137 (38,8)	98 (28,0)
Nausées	92 (26,1)	76 (21,7)
Dyspepsie	59 (16,7)	51 (14,6)
Vomissements SAI	42 (11,9)	32 (9,1)
Douleurs abdominales SAI	37 (10,5)	22 (6,3)
Douleurs abdominales hautes	29 (8,2)	20 (5,7)
Sécheresse de la bouche	27 (7,6)	13 (3,7)
Stomatite	22 (6,2)	19 (5,4)
Flatulences	20 (5,7)	16 (4,6)
Distension abdominale	15 (4,2)	20 (5,7)
<b>Affections musculosquelettiques et systémiques</b>	<b>282 (79,9)</b>	<b>246 (70,3)</b>
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)
<b>Affections du système nerveux</b>	<b>275 (77,9)</b>	<b>221 (63,1)</b>
Céphalées	94 (26,6)	85 (24,3)
Étourdissements	83 (23,5)	59 (16,9)
Tremblements	75 (21,2)	26 (7,4)

Classe de système d'organe/Termes préférés	capsules de lénalidomide/dex améthasone (n = 353)	PLACEBO /dexaméthasone (n = 350)
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)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	<b>258 (73,1)</b>	<b>213 (60,9)</b>
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)
<b>Infections et infestations</b>	<b>243 (68,8)</b>	<b>200 (57,1)</b>
Infection des voies respiratoires supérieures SAI	87 (24,6)	55 (15,7)
Pneumonie SAI	49 (13,9)	30 (8,6)
Infection urinaire SAI	31 (8,8)	19 (5,4)
Sinusite SAI	30 (8,5)	17 (4,9)
Candidose buccale	22 (6,2)	19 (5,4)
Herpès simplex	21 (5,9)	18 (5,1)
Infection respiratoire SAI	18 (5,1)	11 (3,1)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	<b>224 (63,5)</b>	<b>120 (34,3)</b>
Neutropénie	152 (43,1)	23 (6,6)
Anémie SAI	119 (33,7)	83 (23,7)
Thrombocytopénie	80 (22,7)	37 (10,6)
Leucopénie SAI	30 (8,5)	7 (2,0)
Lymphopénie	20 (5,7)	6 (1,7)
<b>Affections psychiatriques</b>	<b>209 (59,2)</b>	<b>207 (59,1)</b>
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)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	<b>202 (57,2)</b>	<b>158 (45,1)</b>
Éruption cutanée SAI	76 (21,5)	35 (10,0)

Classe de système d'organe/Termes préférés	capsules de lénalidomide/dexaméthasone (n = 353)	PLACEBO /dexaméthasone (n = 350)
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)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	<b>188 (53,3)</b>	<b>148 (42,3)</b>
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)
<b>Investigations</b>	<b>156 (44,2)</b>	<b>129 (36,9)</b>
Perte de poids	68 (19,3)	53 (15,1)
Gain de poids	20 (5,7)	29 (8,3)
<b>Affections vasculaires</b>	<b>127 (36,0)</b>	<b>80 (22,9)</b>
Thrombose veineuse profonde	32 (9,1)	15 (4,3)
Hypertension SAI	30 (8,5)	22 (6,3)
Hypotension SAI	26 (7,4)	16 (4,6)
<b>Affections oculaires</b>	<b>121 (34,3)</b>	<b>91 (26,0)</b>
Vision trouble	60 (17,0)	40 (11,4)
<b>Affections endocriniennes</b>	<b>32 (9,1)</b>	<b>22 (6,3)</b>
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'un même événement indésirable n'est comptabilisé qu'une fois dans cette catégorie d'événements indésirables.

Le [Tableau 5](#) résume les événements indésirables de grade 3/4 signalés chez  $\geq 2\%$  des sujets dans l'un ou l'autre des groupes traités.

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

Termes préférés**	Capsules de légalidomide/ dexaméthasone (n = 353)	PLACEBO/ dexaméthasone (n = 350)
Sujets ayant présenté au moins un EI 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)
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)

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

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

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés dans les 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 événements 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 %)

Les listes suivantes énumèrent tous les événements indésirables signalés chez moins de 5 % des patients au cours de l'étude. Tous les événements qualifiés de peu courants sont survenus chez 1 patient sur 148 (essai non contrôlé) et 1 un patient sur 138 (essai contrôlé par placebo).

#### **Affections hématologiques et du système lymphatique :**

Courantes : lymphadénopathie, granulocytopenie, polycythémie, splénomégalie

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

#### **Affections cardiaques :**

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

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

#### **Affections congénitales, familiales et génétiques :**

Peu courantes : pseudoxanthome élastique

#### **Affections de l'oreille et du labyrinthe :**

Courantes : acouphènes, vertiges, gêne au niveau de l'oreille, surdité, épanchement au niveau de l'oreille moyenne

Peu courantes : troubles auditifs, hypoacousie

#### **Affections endocriniennes :**

Courante : hyperthyroïdie

Peu courantes : maladie d'Addison, goitre

#### **Affections oculaires :**

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

Peu courantes : cécité nocturne acquise, cécité transitoire, atrophie chorio-rétinienne, infection du canal lacrymal, rétinopathie diabétique, écoulement oculaire, trouble oculaire, hyphème, kératopathie, hypertension oculaire, ictère oculaire, photopsie, amaurose fugace, kératoconjonctivite sèche, larmoiement accru, baisse de l'acuité visuelle

### **Affections gastro-intestinales :**

Courantes : stomatite, distension abdominale, malaise abdominal, saignement gingival, reflux gastro-œsophagien, hémorragie hémorroïdaire, ulcération buccale, douleur abdominale basse, polype du côlon, gastrite, malaise gastro-intestinal, syndrome du côlon irritable, sensibilité abdominale, stomatite aphteuse, gêne dentaire, diverticulite, diverticule, selles fréquentes, hémorroïdes, spasme intestinal, douleur buccale, hémorragie rectale, hémorragie gastro-intestinale, douleur gingivale, glossodynie, hématochézie, méléna

Peu courantes : 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, odyndophagie, 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 anomalies au site 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

### **Affections hépatobiliaires :**

Courantes : hyperbilirubinémie, cholélithiase

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

### **Affections du système immunitaire :**

Courantes : hypersensibilité, allergie saisonnière

Peu courantes : hypogammaglobulinémie

**Infections et infestations :**

Courantes : herpès simplex, candidose buccale, infection cutanée, abcès dentaire, infection à Candida, infection fongique, sinusite aiguë, abcès, infection vésicale, otite, furoncle, orgelet, éruption cutanée 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 tubulure i.v. centrale, encéphalite herpétique, infection à Enterobacter, infection entérococcique, infection oculaire staphylococcique, infection palpébrale, éruption cutanée fongique, infection gastro-intestinale SAI, gastrite à Helicobacter, ulcère cutané infecté, infection au site 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 versicolor, infection des voies urinaires, infection utérine, infection de plaie, infection de plaie staphylococcique

**Lésions, intoxications et complications des procédures :**

Courantes : 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 courantes : 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

**Investigations :**

Courantes : anomalies des 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 thyroestimuline sanguine, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine, augmentation de l'hémoglobine, augmentation des transaminases

Peu courantes : 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 :**

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

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

#### **Affections musculo-squelettiques et systémiques :**

Courantes : arthrite, douleur au côté, œdème 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 courantes : 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

#### **Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes) :**

Courantes : cancer basocellulaire, cancer spinocellulaire, kératose séborrhéique

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

#### **Affections du système nerveux :**

Courantes : 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 courantes : 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

#### **Affections psychiatriques :**

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

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

**Affections du rein et des voies urinaires :**

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

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

**Affections des organes de reproduction et du sein :**

Courantes : métrorragie, hémorragie vaginale, douleur mammaire, dysménorrhée

Peu courantes : 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

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :**

Courantes : 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 courantes : 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

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :**

Courantes : 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 courantes : 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, pétéchie, intertrigo, prurigo, pyoderma gangrenosum, érythème maculopapulaire, érythème vésiculaire, cicatrice douloureuse, exfoliation cutanée

**Actes médicaux et chirurgicaux**

Peu courants : drainage des sinus nasaux

**Affections vasculaires :**

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

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

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

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

**Troubles hématologiques et du système lymphatique** : anémie, neutropénie, neutropénie fébrile

**Affections cardiaques** : fibrillation auriculaire

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : détérioration de l'état physique général

**Infections et infestations** : pneumonie, septicémie

**Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)** : carcinome épidermoïde de la peau

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : embolie pulmonaire

**Affections vasculaires** : thrombose veineuse profonde

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

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

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

Très courantes	$\geq 1/10$ ( $\geq 10$ %)
Courantes	$\geq 1/100$ et $< 1/10$ ( $\geq 1$ % et $< 10$ %)
Peu courantes	$\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$ ( $\geq 0,1$ % et $< 1$ %)
Rares	$\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$ ( $\geq 0,01$ % et $< 0,1$ %)
Très rares	$< 1/10\ 000$ ( $< 0,01$ %)

**Affections hématologiques et du système lymphatique :**

Courantes : neutropénie fébrile, neutropénie, anémie SAI, thrombocytopénie

Peu courantes : pancytopénie, lymphadénopathie

**Affections cardiaques :**

Courantes : fibrillation auriculaire

Peu courantes : insuffisance cardiaque congestive, flutter auriculaire

**Affections endocriniennes :**

Peu courantes : insuffisance surrénalienne SAI

**Affections oculaires :**

Peu courantes : cécité

**Affections gastro-intestinales :**

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

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration :**

Courants : pyrexie

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

**Infections et infestations :**

Courantes : pneumonie SAI

Peu courantes : 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

**Investigations :**

Peu courantes : 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

**Affections musculo-squelettiques et systémiques :**

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

**Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)**

Peu courantes : 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.

**Affections neurologiques :**

Courantes : accident vasculaire cérébral

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

**Affections psychiatriques :**

Peu courantes : dépression, confusion, délire SAI, insomnie

**Affections des reins et des voies urinaires :**

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

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :**

Courantes : embolie pulmonaire

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :**

Peu courantes : changement de coloration de la peau

**Affections vasculaires :**

Peu courantes : 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 événements secondaires suivants issus de la mise en marché de la lénalidomide au niveau international ont été recensés. Comme ces événements sont signalés 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 [*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*])

**Affections endocriniennes** : hyperthyroïdie, hypothyroïdie

**Affections gastro-intestinales** : pancréatite

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

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

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

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

**Lésions, intoxications et complications des procédures :** fracture de la hanche, chute

**Investigations :** 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 reprendre à une dose moindre une fois que les taux reviennent à leurs valeurs initiales. 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 poussée tumorale

**Affections musculo-squelettiques et systémiques :** douleurs des extrémités, rhabdomyolyse

**Tumeurs bénignes, malignes et non précisées :** myélome multiple leucémie, leucémie aiguë, leucémie myéloïde aiguë, progression de la néoplasie, syndromes myélodysplasiques

**Affections du système nerveux :** troubles de l'équilibre, hypoesthésie

**Affections du rein :** atteinte rénale

**Affections des organes de la reproduction et du sein :** masse au sein, douleurs aux seins, dysfonction érectile

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** dyspnée, pneumonie interstitielle, dysphonie, toux

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** prurit, éruptions maculo-papulaires, 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 d'APO-LENALIDOMIDE (lénalidomide) est peu susceptible d'entraîner des interactions médicament- médicament cliniquement pertinentes.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

L'APO-LENALIDOMIDE 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 des machines 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 coadministration de digoxine et de la capsules de lénalidomide, l'ASC de la <b>digoxine</b> 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 d'APO-LENALIDOMIDE.
Warfarine	EC	La coadministration de warfarine et de plusieurs doses de 10 mg de la capsules de lénalidomide n'a exercé aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques d'une dose unique de R- et de S- <b>warfarine</b> . La co-administration d'une seule dose de 25 mg de <b>warfarine</b> 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 capsules de lénalidomide. Une surveillance périodique des taux plasmatiques de warfarine, selon le jugement clinique et les pratiques cliniques standard, est recommandée chez les patients qui reçoivent ce médicament durant l'administration d'APO-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

L'APO-LENALIDOMIDE 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 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les tests 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 affectent 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 lymphocytes NK (*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 (par exemple TNF-alpha et IL-6) par les monocytes.

### 10.2 Pharmacodynamie

Chez des volontaires en bonne santé, l'administration de doses multiples de lénalidomide a semblé exercer un effet sur la réponse immunitaire. La dose la plus forte était de 200 mg/jour. L'administration de la dose se faisait le matin aux jours 1 et 8 et deux fois par jour aux jours 2 à 7 inclusivement. Des baisses des numérations des lymphocytes CD4 et CD8 sanguins liées à la dose et statistiquement significatives ont été observées à partir du jour 4. Pour les numérations de CD4, l'ampleur des diminutions a été relativement constante (environ 300/mm<sup>3</sup>) aux jours 4, 6 et 8, avec des valeurs approchant 433/mm<sup>3</sup>. La diminution des numérations moyennes de CD8 a atteint jusqu'à 242/mm<sup>3</sup> au jour 8, avec des taux encore considérablement moindres par rapport aux valeurs initiales au moment de la vérification après l'étude.

### Électrocardiographie

Une étude à double insu, randomisée, contrôlée par placebo et et traitement actif, à dose unique, 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 ECG chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé (n = 52). La lénalidomide en doses uniques 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 la capsules de 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 contrôlée par 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 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé - Moyenne géométrique**

Dose	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>½</sub> (h)	ASC <sub>(0-∞)</sub> (ng·h/mL)	Clairance apparente de la dose orale (mL/min)	Volume apparent de distribution (L)
5 mg	66,2	3,24	276	302	84,6
20 mg	373	3,66	1391	240	76,0
50 mg	808	3,46	2546	327	98,1
100 mg	1735	4,71	5997	278	113
200 mg	3519	5,16	12111	275	123
400 mg	4586	8,72	21895	304	230

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

Les propriétés pharmacocinétiques de la capsules de lénalidomide ont été évaluées chez des sujets atteints de SMD qui ont reçu une seule dose de 10 mg de capsules 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	10 mg, dose unique (n = 12)	Doses multiples (n = 24)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	179 (33,6)	185 (38,7)
ASC <sub>5</sub> (ng•h/mL)	543 (27,5)	563 (32,5)
t <sub>1/2,z</sub> (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<sub>max</sub> = concentration maximum; t<sub>1/2,z</sub> = 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 coadministration avec des aliments ne semble pas altérer le degré d'absorption (ASC), mais réduit la concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) de 36 %. Le sort pharmacocinétique de la lénalidomide est linéaire. La C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>∞</sub>) 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 ≤ ClCr < 50 mL/min, l'exposition après cinq heures (ASC) au jour 14 était de 70 % supérieure à celle qu'on 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 l'administration de la dose aux jours 1 et 28. Les valeurs d'ASC et de C<sub>max</sub> ont augmenté proportionnellement à la dose lors de l'administration de doses uniques 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  $^{14}\text{C}$  se lie *in vitro* aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 23 % à 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-léналidomide et la N-acétyl-léналidomide; 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 des interactions médicament-médicament cliniquement pertinentes avec les substrats du cytochrome P450 sont peu probables.

### **Élimination :**

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

La lénalidomide est un substrat faible, mais n'est pas 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 <sup>a</sup> (n = 34)	Japonais <sup>a</sup> (n = 12)	Chinois (n = 9)
ASC <sub>∞</sub> (ng•h/mL)	2124 (28,6)	2305 (23,7)	2202 (30,6)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	487 (35,0)	572 (33,2)	596 (30,2)
T <sub>max</sub> (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 <sub>1/2</sub> (h)	3,18 (20,7)	2,70 (19,3)	3,18 (39,0)

Les données médianes (minimum – maximum) sont présentées pour le T<sub>max</sub> 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<sub>∞</sub> = aire sous la courbe à partir du temps zéro extrapolé jusqu'à l'infini; C<sub>max</sub> = concentration maximale; CL/F = clairance apparente totale; t<sub>1/2</sub> = demi-vie terminale; T<sub>max</sub> = temps d'atteinte de la C<sub>max</sub>.

<sup>a</sup> L'ASC<sub>∞</sub> et la C<sub>max</sub> sont normalisées en fonction du niveau de dose de 25 mg.

Selon une analyse pharmacocinétique, on n'observe aucune différence cliniquement pertinente entre les paramètres pharmacocinétiques de la lénalidomide chez des patients asiatiques, 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 myélome multiple (voir [Tableau 10](#)). La dexaméthasone n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la lénalidomide.

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

Paramètre	Sujets japonais <sup>a</sup>		Sujets chinois <sup>b</sup>	
	Len 25 mg Jour 1 (n = 6)	Len + Dex Jour 12 (n = 6)	Len 25 mg Jour 7 (n = 11)	Len + Dex Jour 8 (n = 10)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	474 (27,1)	433 (46,1)	478 (19,3)	494 (19,9)
t <sub>max</sub> (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 <sub>τ</sub> (ng·h/mL)	2177 (12,6)	1890 (17,4)	2117 (43,7)	2093 (41,2)
t <sub>1/2</sub> (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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> = concentration maximale; CL/F = clairance plasmatique apparente totale lors de l'administration orale; t<sub>1/2</sub> = demi-vie terminale

<sup>a</sup> La lénalidomide était administrée à raison de 25 mg par jour aux Jours 1 et 3 à 12 et la dexaméthasone, à raison de 40 mg par jour aux Jours 2 à 4 et 9 à 12.

<sup>b</sup> 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 ayant une insuffisance hépatique légère (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 à 74 mL/min), six patients atteints d'insuffisance rénale modérée (ClCr : 33 à 46 mL/min), six patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr : 17 à 29 mL/min) et six patients atteints d'insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ont reçu par voie orale une seule dose de 25 mg de capsules de lénalidomide. Comme groupe contrôle, sept sujets en bonne santé du même âge ayant une fonction rénale normale (ClCr : 83 à 145 mL/min) ont également reçu par voie orale une dose de 25 mg de lénalidomide. Les paramètres pharmacocinétiques de la capsules de lénalidomide se sont révélés semblables chez les patients ayant une insuffisance légère et chez les sujets en bonne santé. Les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et grave ont présenté une demi-vie trois fois plus longue et une clairance de jusqu'à 75 % moindre que ce qui a été observé chez les sujets

sains. Les patients atteints d'insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ont présenté une demi-vie quatre fois et demie plus longue et une clairance jusqu'à 80 % moindre par comparaison aux sujets en bonne santé. Environ 30 % du médicament a été éliminé de l'organisme après une séance d'hémodialyse de 4 heures.

L'augmentation moyenne de l' $ASC_{\infty}$  a été de 137 %, 274 % et 372 % chez, respectivement, les patients atteints d'insuffisance rénale modérée, grave et terminale, comparativement aux sujets en bonne santé et aux patients ayant une insuffisance rénale légère (n = 12). L'insuffisance rénale n'a eu aucun effet sur l'absorption après administration par voie orale ( $C_{max}$  et  $t_{max}$ ).

Après une dose unique de 10 mg de capsules de lénalidomide chez des patients atteints de SMD atteints d'insuffisance rénale légère, l'exposition au médicament ( $ASC_{\infty}$ ) a augmenté de 55 % et la clairance totale apparente a diminué de 35 % comparativement à ce qu'on a observé chez les patients atteints de SMD avec une fonction rénale normale. Chez deux patients atteints de SMD qui avaient une insuffisance rénale modérée, l'exposition à la lénalidomide après de multiples doses a augmenté davantage (augmentation de la  $C_{max}$  de 41 % à 51 % et de l' $ASC_5$  74 % à 95 %) tandis que la clairance rénale a diminué de 65 % à 92 %. Un ajustement de la dose initiale est recommandé chez les patients atteints de SMD qui ont une 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 à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

Garder hors de la portée et de la vue 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 d'APO-LLENALIDOMIDE, en plus du lavage de mains standard. Les femmes qui pourraient ou prévoient devenir enceintes peuvent manipuler les capsules d'APO-LLENALIDOMIDE 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 d'APO-LLENALIDOMIDE 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 d'APO-LENALIDOMIDE. Le cas échéant, seul le pharmacien peut s'en charger.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

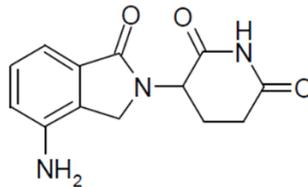
#### Substance pharmaceutique

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 :  $C_{13}H_{13}N_3O_3$ , 259,26 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : La lénalidomide est une poudre de blanc cassé à jaune pâle. La lénalidomide est très soluble dans le diméthylsulfoxyde, légèrement soluble dans l'acétonitrile et le méthanol et très légèrement soluble dans l'acétate d'éthyle. Elle est pratiquement insoluble ou insoluble dans l'eau, l'éthanol absolu, l'hexane et l'isopropanol. 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 Essais cliniques par indication

##### **Syndromes myélodysplasiques (SMD) avec anomalie cytogénétique del 5q**

Deux études ont été réalisées et étayent l'efficacité et l'innocuité de la capsules de lénalidomide dans le traitement de l'anémie nécessitant des 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 la capsules de lénalidomide chez des sujets ayant un diagnostic de SMD selon le score IPSS (International Prognostic Scoring System) à risque faible ou intermédiaire-1 avec anomalie cytogénétique 5q (q31-33) isolée ou accompagnée d'autres anomalies cytogénétiques et anémie nécessitant la transfusions de concentrés 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 nécessitant des transfusions de concentrés globulaires. La dépendance transfusionnelle était définie par l'administration de  $\geq 2$  unités de concentrés 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, en double insu, contrôlée par placebo qui a comparé deux doses de la capsules de lénalidomide orales à un placebo chez des sujets dépendants de transfusions de concentrés 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 par cycles 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 terminé avec succès la phase en double insu et les sujets qui n'avaient pas eu au moins une réponse érythroïde mineure (réduction de 50 % des transfusions de concentrés globulaires) à la semaine 16 d'un traitement en 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 initiales des patients et de leur maladie dans les populations en intention de traiter des deux études sont résumées dans le [Tableau 11](#) ci-dessous.

Tableau 11 : Caractéristiques démographiques et pathologiques initiales

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

blastés médullaires + score du caryotype + score des cytopénies)  
[b] Classification franco-américaine-britannique (FAB) des SMD.

### Résultats des études

Le groupe de travail international (IWG – *International Working Group*) 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 était définie 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 sur le plan de l'efficacité pour la population en intention de traiter (ITT) 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 selon les critères IWG. Les résultats pour le groupe soumis à la dose de 5 mg ne sont pas présentés.

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

**Tableau 12 : Résultats sur le plan de l'efficacité pour la capsules de lénalidomide dans les SMD avec del 5q (populations en ITT)**

Paramètres d'efficacité	Étude de phase 2	Étude de phase 3 (phases à double insu et ouverte)	
	Léналidomide 10 mg n = 148	Léналidomide 1 0 mg n = 69	Placebo n = 67
<b>Indépendance à l'égard des transfusions</b> Nombre (%) ayant atteint l'autonomie transfusionnelle (56 jours) <sup>a</sup>	97 (65,5)	42 (60,9)	5 (7,5)
Nombre (%) ayant atteint l'autonomie transfusionnelle (182 jours) <sup>^</sup>	86 (58,1)	37 (53,6)	4 (6,0)
<b>Augmentation médiane du taux d'Hb (g/dL)<sup>b</sup></b> (Min, Max)	5,6 (2,2, 40,7)	6,2 (1,8, 10,0)	2,6 (1,5, 4,4)
<b>Temps médian avant l'autonomie transfusionnelle (semaines)<sup>c</sup></b> (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 d'un cycle de 28 jours); Cyc = cyclique (21 jours d'un cycle de 28 jours); Hb = hémoglobine; ITT = intention de traiter; Max = maximum; Min = minimum; mITT = Intention de traiter modifiée; É.-T. = écart-type; nr = non rapporté.

- \* Selon la réponse d'autonomie transfusionnelle chez les sujets de la phase en double insu qui sont devenus indépendants des concentrés globulaires pendant au moins 56 jours
- ^ Réponse d'autonomie transfusionnelle chez les sujets de la phase en double insu qui sont devenus indépendants des concentrés globulaires pendant au moins 182 jours (paramètre principal de l'étude MDS-004)
  - a L'absence totale de transfusion intraveineuse de concentrés 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/initiale 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 initiales 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 multifactorielle révèle que comparativement aux valeurs initiales, 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 initiale) au cours des huit premières semaines suivant l'instauration de la capsules de lénalidomide permet de prédire une réponse d'autonomie à l'égard des transfusions de concentrés globulaires.

L'autonomie à l'égard des transfusions de concentrés globulaires a été corrélée à la baisse de la numération plaquettaire et/ou des neutrophiles (respectivement,  $P = 0,018$  et  $P = 0,005$ ). La diminution médiane par rapport aux valeurs initiales 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 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 ITT de l'étude de phase 2, les réponses cytogénétiques majeures (résolution complète de toutes les anomalies cytogénétiques comparativement aux valeurs initiales) ont été observées chez 44,2 % (53/120) et les réponses cytogénétiques mineures ( $\geq 50$  % de réduction de la proportion de cellules hématopoïétiques présentant des anomalies cytogénétiques comparativement aux valeurs initiales) 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 atteint une autonomie transfusionnelle envers les concentrés globulaires.

### *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 lacapsules de lénalidomide, indépendamment du groupe de randomisation, de la dose ou de la phase de l'étude, a été de 35,2 mois (2,9 ans; écart : 0,4 à 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 la 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 ITT, n = 147) et de l'étude de phase 3 (sujets randomisés dans le groupe capsules de 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, le délai médian avant progression vers une LMA a été de 57 mois chez les sujets assignés au placebo; le délai médian avant progression vers une LMA chez les sujets assignés à la capsules de 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  $\geq 30$  % de blastes médullaires selon la classification FAB.

Les patients qui ne présentent pas au moins une réponse érythroïde mineure dans les quatre mois suivant 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 l'APO-LENALIDOMIDE (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*

*Plan de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude*

Une étude randomisée, multicentrique, ouverte comportant 3 groupes (étude MM-020 [FIRST]) a été réalisée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la capsules de 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 du groupe de travail international sur le myélome (IMWG - International Myeloma Working Group). Les patients avaient 65 ans ou plus, ou étaient plus jeunes mais n'étaient pas candidats à la GCS parce qu'ils l'avaient refusée 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 à 2. Les patients ont été stratifiés au moment de la randomisation selon l'âge ( $\leq 75$  ans 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 la capsules de lénalidomide à raison de 25 mg une fois par jour, aux jours 1 à 21 de cycles de 28 jours. La dexaméthasone était administrée à 40 mg par voie orale une fois par semaine (chez les patients  $> 75$  ans, la dose de dexaméthasone était réduite à 20 mg une fois par semaine) aux jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours. La dose initiale et les schémas posologiques pour Rd et Rd18 étaient ajustés en fonction de l'âge et de la fonction rénale. Tous les patients ont reçu 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 initiales 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 ITT)**

	<b>Groupe Rd (n = 535)</b>	<b>Groupe Rd18 (n = 541)</b>	<b>Groupe MPT (n = 547)</b>
<b>Caractéristiques des patients</b>			
Âge (ans)			
Médiane	73	73	73
Min, Max	44, 91	40, 89	51, 92
Distribution selon l'âge <sup>a</sup> n (%)			
$\leq 75$ : n (%)	349 (65,2)	348 (64,3)	359 (65,6)

	<b>Groupe Rd (n = 535)</b>	<b>Groupe Rd18 (n = 541)</b>	<b>Groupe MPT (n = 547)</b>
> 75 : n (%)	186 (34,8)	193 (35,7)	188 (34,4)
Sexe, n (%)			
Masculin	294 (55,0)	273 (50,5)	287 (52,5)
Féminin	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)
<b>Caractéristiques de la maladie</b>			
Stade ISS			
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 <sup>a</sup>			
< 30 mL/min	45 (8,4)	47 (8,7)	55 (10,1)
de ≥ 30 à 50 mL/min	126 (23,6)	120 (22,2)	126 (23,0)
de ≥ 50 à 80 mL/min	241 (45,0)	252 (46,6)	222 (40,6)
≥ 80 mL/min	123 (23,0)	122 (22,6)	144 (26,3)
Indice 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 <sup>b</sup>			
Risque défavorable	170 (31,8)	185 (34,2)	189 (34,6)
Risque non défavorable	298 (55,7)	290 (53,6)	283 (51,7)
Hyperdiploïdie favorable	112 (20,9)	103 (19,0)	102 (18,6)
Normal	148 (27,7)	131 (24,2)	141 (25,8)
Risque incertain	38 (7,1)	56 (10,4)	40 (7,3)
Non évaluable	34 (6,4)	35 (6,5)	44 (8,0)
Manquant	33 (6,2)	31 (5,7)	31 (5,7)
B2-microglobuline			
> 5,5 mg/L	224 (41,9)	224 (41,4)	234 (42,8)
≤ 5,5 mg/L	309 (57,8)	316 (58,4)	312 (57,0)
Manquant	2 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,2)

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

<sup>b</sup> Les catégories de risque cytogénétique sont mutuellement exclusives. Définitions : catégories de risque défavorable : t(4;14), t(14;16), del(13 q) 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 ITT). La SSP a été significativement plus longue dans le groupe Rd que dans le groupe MPT : RR 0,72 (IC à 95 % : 0,61 à 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 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 à 0,90) (voir [Tableau 14](#)).

**Tableau 14 : Résumé des résultats d'efficacité (population en ITT)**

Paramètre de l'étude	Groupe Rd (n = 535)	Groupe Rd18 (n = 541)	Groupe MPT (n = 547)
<b>SSP – CIAR (mois)<sup>f</sup></b>			
Nombre d'événements SSP, n (%)	278 (52,0)	348 (64,3)	334 (61,1)
SSP médiane <sup>a</sup> , mois (IC à 95 %) <sup>b</sup>	25,5 (20,7, 29,4)	20,7 (19,4, 22,0)	21,2 (19,3, 23,2)
RR (IC à 95 %) <sup>c</sup> ; $P^d$			
Rd versus MPT	0,72 (0,61, 0,85); < 0,0001		
Rd versus Rd18	0,70 (0,60, 0,82); < 0,0001		
Rd18 versus MPT	1,03 (0,89, 1,20); 0,703,5		
<b>Survie globale – Intérimaire (mois)<sup>g</sup></b>			
Nombre d'événements de décès	208 (38,9)	228 (42,1)	261 (47,7)
SG médiane <sup>a</sup> , mois (IC à 95 %) <sup>b</sup>	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1, NE)	48,5 (44,2, 52,0)
RR (IC à 95 %) <sup>c</sup>			
Rd versus MPT	0,75 (0,62, 0,90)		
Rd versus Rd18	0,91 (0,75, 1,09)		
Rd18 versus MPT	0,83 (0,69, 0,99)		
<b>Taux de réponse du myélome<sup>e</sup> – CIAR, n (%)<sup>f</sup></b>			
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)
<b>Durée de la réponse - CIAR (mois)<sup>f</sup></b>			
DR médiane <sup>a</sup> (IC à 95 %) <sup>b</sup>	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.

<sup>a</sup> La médiane se fonde sur l'estimation de Kaplan-Meier

<sup>b</sup> L'IC à 95 % de la médiane

<sup>c</sup> Selon le modèle des risques proportionnels de Cox comparant les fonctions de risque associées aux groupes de traitement indiqués

<sup>d</sup> La valeur de *P* se fonde sur le test du log-rank non stratifié des différences entre les courbes de Kaplan-Meier des différents groupes indiqués

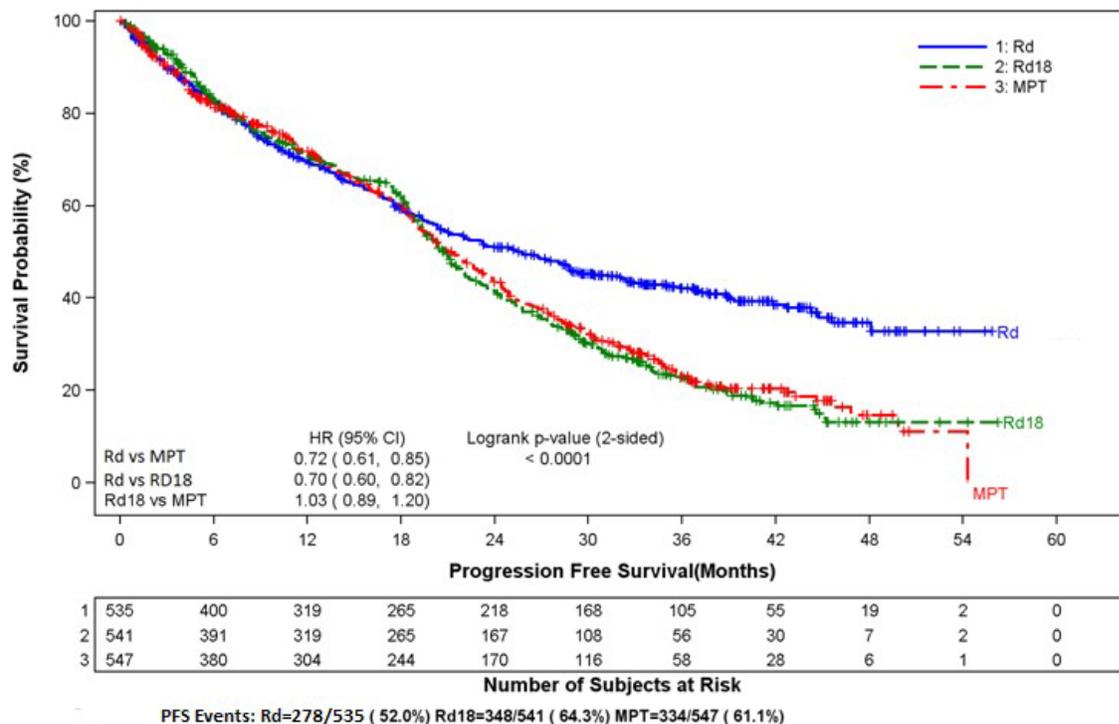
<sup>e</sup> Meilleure évaluation de réponse durant la phase de traitement de l'étude

<sup>f</sup> Date de la fin de la collecte des données = le 24 mai 2013

<sup>g</sup> 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<sup>a</sup> entre les groupes Rd, Rd18 et MPT (population en ITT)**

**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 ≤ 18 cycles; T = Thalidomide

<sup>a</sup> Selon l'évaluation du CIAR

**Patients atteints de myélome multiple ayant déjà été traité**

**Études de phase III randomisées, à double insu, contrôlée par placebo chez des patients atteints de myélome multiple ayant déjà été traité**

**Plan 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 la capsules de lénalidomide chez des sujets atteints de myélome multiple qui avaient déjà reçu au moins un traitement. Ces études multicentriques, multinationales, à double insu contrôlée par placebo ont comparé la capsules de lénalidomide plus un traitement par dexaméthasone à forte dose orale pulsée (capsules de lénalidomide/dexaméthasone) à un traitement par la dexaméthasone seule (placebo/dexaméthasone), chez des sujets atteints de MM qui avaient déjà reçu au moins un traitement.

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

Tableau 15 : Caractéristiques démographiques et pathologiques initiales

	MM-009 (Date limite : 28 juin 2005)		MM-010 (Date limite : 3 août 2005)	
	Capsules de lénalidomide/ dexaméthasone (n = 177)	PLACEBO/ dexaméthasone (n = 176)	Capsules de lénalidomide/ dexaméthasone (n = 176)	PLACEBO/ Dexaméthasone (n = 175)
<b>Caractéristiques des patients</b>				
Âge (ans)				
Médiane	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				
Masculin	106 (59,9 %)	104 (59,1 %)	104 (59,1 %)	103 (58,9 %)
Féminin	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 à 1	157 (88,7 %)	168 (95,5 %)	150 (85,2 %)	144 (82,3 %)
<b>Caractéristiques pathologiques</b>				
Stade initial du myélome multiple [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 %)
Manquant	1 (0,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Taux médian initial (min, max) de $\beta_2$ - microglobuline(mg/L)	3,65 (1,1, 45,0)	,30 (1,3, 15,2)	3,35 (1, 14,4)	3,25 (1,3, 25,3)
<b>Nombre de traitements antérieurs</b>				
Nombre de traitements antérieurs contre le myélome				
1	68 (38,4 %)	67 (38,1 %)	56 (31,8 %)	57 (32,6 %)
$\geq 2$	109 (61,6 %)	109 (61,9 %)	120 (68,2 %)	118 (67,4 %)
<b>Types de traitements</b>				

	MM-009 (Date limite : 28 juin 2005)		MM-010 (Date limite : 3 août 2005)	
	Capsules de lénalidomide/ dexaméthasone (n = 177)	PLACEBO/ dexaméthasone (n = 176)	Capsules de lénalidomide/ dexaméthasone (n = 176)	PLACEBO/ Dexaméthasone (n = 175)
<b>antérieurs</b>				
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 initial (à l'inclusion) du myélome multiple a été déterminé selon les critères de Durrie-Salmon.

L'efficacité et l'innocuité des traitements ont été surveillées lors des visites planifiées à la clinique à l'étape de sélection/inclusion (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, une communication tous les six mois avec les sujets permet de 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). Le TTP était défini par le délai séparant la randomisation et un premier épisode de progression de la maladie ou le décès secondaire à 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 recevant capsules

de lénalidomide/dexaméthasone que dans le groupe recevant placebo/dexaméthasone ( $P < 0,001$ ).

Au moment de l'analyse intérimaire pré-planifiée, les critères d'arrêt prédéterminés pour la supériorité du paramètre d'efficacité principal - le TTP (défini selon le protocole) - avaient été surpassés avec une valeur de  $P < 0,001$  en faveur du groupe recevant capsules de lénalidomide/dexaméthasone. Les deux études ont montré que l'association capsules de lénalidomide/dexaméthasone était significativement supérieure à la dexaméthasone seule pour le paramètre TTP (voir [Tableau 16](#)).

Les sujets du groupe placebo/dexaméthasone ont pu être traités au moyen de la lénalidomide/dexaméthasone en association après la levée de l'insu.

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

	Statistiques	MM-009 (limite : 28 juin 2005)		MM-010 (limite : 3 août 2005)	
		Capsules de lénalidomide/dexaméthasone (n = 177)	PLACEBO/dexaméthasone (n = 176)	Capsules de lénalidomide/dexaméthasone (n = 176)	PLACEBO/dexaméthasone (n = 175)
TTP <sup>a</sup>	N	177	176	176	175
Progression	n (%)	92 (52,0)	132 (75,0)	82 (46,6)	142 (81,1)
Données censurées	n (%)	85 (48,0)	44 (25,0)	94 (53,4)	33 (18,9)
TTP global (semaines)	Médiane <sup>b</sup> [IC à 95 %] <sup>c</sup>	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 <sup>b</sup>	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 %] <sup>d</sup>		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	

NE, non évaluable

<sup>[a]</sup> 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) arrêt 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 contre le myélome, 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 contre le myélome a été utilisée comme date de censure).

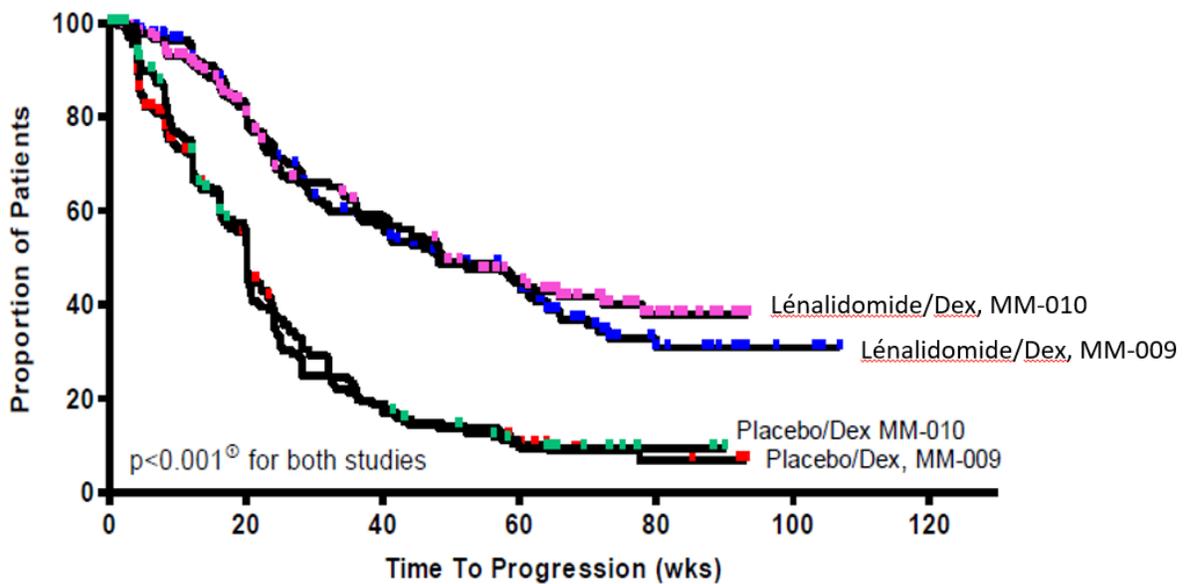
- [b] La valeur médiane se fonde sur une estimation de Kaplan-Meier et la moyenne est la moyenne univariée sans ajustement pour censure (c.-à-d., les valeurs moyennes représentent le TTP moyen documenté à la date limite fixée pour l'enregistrement des données, sans tenir compte du fait qu'un nombre substantiel 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 d'un modèle des risques proportionnels comparant les fonctions de risque associées aux groupes traités (lénalidomide/dexaméthasone et placebo/dexaméthasone)
- [e] La valeur de *P* repose sur un test du log-rank bilatéral non stratifié des différences de courbes de survie entre les groupes traités.

La supériorité de la capsules de lénalidomide/dexaméthasone par rapport au placebo/dexaméthasone a également été observée, indépendamment du sexe, de l'âge ( $\leq 65$  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 thérapeutiques antimyélome précédents 1 versus  $> 1$ ).

[Figure 2](#) illustre les estimations de Kaplan-Meier du TTP aux dates où l'insu des études a été levé.

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

**Délai jusqu'à progression, MM-009 / MM-010  
Lénalidomide/dex versus placebo/dex  
Données jusqu'à la levée de l'insu (MM 009 : 28 juin 2005 ; MM 010 : 3 août 2005)**



① P issu du test du log-rank

#### 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 la capsules de lénalidomide/dexaméthasone en association dans les deux études (voir [Tableau 17](#)).

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

	Statistiques	MM-009 (limite : 28 juin 2005)		MM-010 (limite : 3 août 2005)	
		Capsules de lénalidomide/dexaméthasone (n = 177)	PLACEBO/dexaméthasone (n = 176)	Capsules de lénalidomide/dexaméthasone (n = 176)	PLACEBO/dexaméthasone (n = 175)
SSP <sup>[a]</sup> Délai Progression	N	177	176	176	175
Données censurées	n (%)	93 (52,5)	134 (76,1)	95 (54,0)	148 (84,6)
	n (%)	84 (47,5)	42 (23,9)	81 (46,0)	27 (15,4)
SSP globale (semaines)	Médiane <sup>[b]</sup> [IC à 95 %] <sup>[c]</sup>	48,0 [36,9 à 61,4]	20,1 [16,4 à 23,1]	44,1 [34,3 à 59,0]	20,1 [16,1 à 20,4]
	Moyenne <sup>[b]</sup>	39,1	20,6	37,7	22,9

	Statistiques	MM-009 (limite : 28 juin 2005)		MM-010 (limite : 3 août 2005)	
		Capsules de lénalidomide/ dexaméthasone (n = 177)	PLACEBO/ dexaméthasone (n = 176)	Capsules de lénalidomide/ dexaméthasone (n = 176)	PLACEBO/ dexaméthasone (n = 175)
	É.-T. Min, Max	28,52 0,0, 106,9	19,16 0,0, 93,1	27,11 0,1, 93,4	19,01 0,3, 90,1
Coefficient de risque [IC à 95 %] <sup>[d]</sup>		2,820 [2,148 à 3,701]		2,459 [1,891 à 3,199]	
<i>P</i> selon le test de Mantel-Haenszel <sup>[e]</sup>		< 0,001		< 0,001	

NÉ, non évaluable

- <sup>[a]</sup> 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.
- <sup>[b]</sup> La valeur médiane repose sur une estimation de Kaplan-Meier et la moyenne est la moyenne unifactorielle sans ajustement pour censure (c.-à-d., les valeurs moyennes représentent le PFS moyen documenté à la date limite fixée pour l'enregistrement des données, sans tenir compte du fait qu'un nombre substantiel de sujets n'ayant pas encore progressé ont continué de participer à l'étude).
- <sup>[c]</sup> Intervalle de confiance (IC) à 95 % appliqué au paramètre PFS médian global.
- <sup>[d]</sup> Sur la base d'un modèle des risques proportionnels comparant les fonctions de risque associées aux groupes traités (capsules de lénalidomide/dexaméthasone et placebo/dexaméthasone)
- <sup>[e]</sup> La valeur *P* repose sur un test du log-rank unilatéral non stratifié des 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 recevant lénalidomide/dexaméthasone que dans le groupe recevant 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 capsules de lénalidomide/dexaméthasone de l'étude 009 et 60,2 % (106/176) des sujets du groupe capsules de lénalidomide/dexaméthasone de l'étude 010 ayant obtenu une RC, une RR plus une RP (voir [Tableau 18](#)).

#### **Tableau 18 : Résumé des taux de réponse du myélome selon les évaluations des meilleures réponses (études MM-009 et MM-010)**

Réponses <sup>[a, b]</sup>	Étude MM-009 (Date limite : 28 juin 2005)		Étude MM-010 (Date limite : 3 août 2005)	
	Capsules de lénalidomide/ dexaméthasone (n = 177)	PLACEBO/ dexaméthasone (n = 176)	Capsules de lénalidomide/ dexaméthasone (n = 176)	PLACEBO/ dexaméthasone (n = 175)
Réponse complète (RC)	25 (14,1 %) <sup>[g]</sup>	1 (0,6 %)	28 (15,9 %) <sup>[g]</sup>	6 (3,4 %)
Réponse partielle (RP)	31 (17,5 %)	18 (10,2 %)	32 (18,2 %)	20 (11,4 %)
Maladie stable (MS)	54 (30,5 %)	102 (58,0 %)	53 (30,1 %)	97 (55,4 %)
Maladie évolutive (MÉ)	5 (2,8 %)	25 (14,2 %)	3 (1,7 %)	25 (14,3 %)
Non évaluable (NÉ) <sup>[c]</sup>	10 (5,6 %)	14 (8,0 %)	14 (8,0 %)	11 (6,3 %)
$p$ <sup>[d]</sup>	< 0,001		< 0,001	
<b>Réponse dichotomisée</b>				
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 %)
$p$ <sup>[e]</sup>	< 0,001		< 0,001	
Risque relatif <sup>[f]</sup> [IC à 95 %]	6,31 (3,91 à 10,17)		4,80 (3,03 à 7,59)	

<sup>[a]</sup> Réponse fondée sur la revue de toutes les données d'évaluation du myélome à l'aide des critères de Bladé et coll.

<sup>[b]</sup> La réponse correspond à l'évaluation la plus élevée de la réponse durant la phase thérapeutique de l'étude.

<sup>[c]</sup> Inclut des sujets qui ne présentaient aucune donnée d'évaluation de leur réponse au moment de la date limite pour l'enregistrement des données et ceux dont la seule évaluation indiquait « réponse non évaluable ». Cette catégorie n'a pas été incluse dans le test de Wilcoxon.

<sup>[d]</sup> Probabilité déduite du test de Wilcoxon.

<sup>[e]</sup> Probabilité déduite du test du chi carré de Pearson corrigé en fonction de la continuité

<sup>[f]</sup> Risque relatif (capsules de lénalidomide/placebo)

<sup>[g]</sup> Risque significativement plus élevé dans le groupe sous la capsules de 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 recevant capsules de lénalidomide/dexaméthasone que dans le groupe recevant placebo/dexaméthasone, indépendamment du sexe, de l'âge ( $\leq 65$  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 thérapeutiques antimyélome précédents (1 versus  $\geq 1$ ). Le taux de réponse du myélome (RC + RR + RP) et le taux de RC a également été significativement plus élevé dans le groupe capsules de lénalidomide/dexaméthasone que dans le groupe placebo/dexaméthasone, tant chez les sujets qui présentaient un taux initial de  $\beta 2$ -microglobuline  $\leq 2,5$  mg/L que chez ceux qui présentaient un taux initial de  $\beta 2$ -microglobuline  $> 2,5$  mg/L.

### Survie globale (paramètre secondaire)

Selon les données regroupées de l'étude 009 et de l'étude 010 au moment de la levée de l'insu, la survie globale (SG) était significativement plus longue ( $P < 0,001$ ) chez les sujets traités par la capsules de lénalidomide/dexaméthasone que chez les sujets traités par placebo/dexaméthasone. Les sujets du groupe placebo/dexaméthasone pouvaient recevoir un traitement par la lénalidomide/dexaméthasone en association après la levée de l'insu. En janvier 2007, la SG était significativement plus longue ( $P = 0,015$ ) chez les sujets traités par capsules de 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 recevant placebo/dexaméthasone.

En tout, 146 patients (96 de l'étude MM-009 et 50 de l'étude MM-010) sont passés à l'autre groupe pour recevoir la capsules de 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 la capsules de lénalidomide/dexaméthasone.

**Tableau 19 : Résumé de la survie globale en date de janvier 2007 : population en intention de traiter**

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

Notes : La médiane dans ce tableau repose sur une estimation de Kaplan-Meier et la moyenne est la moyenne unifactorielle sans ajustement pour censure.

NE = Non évaluable

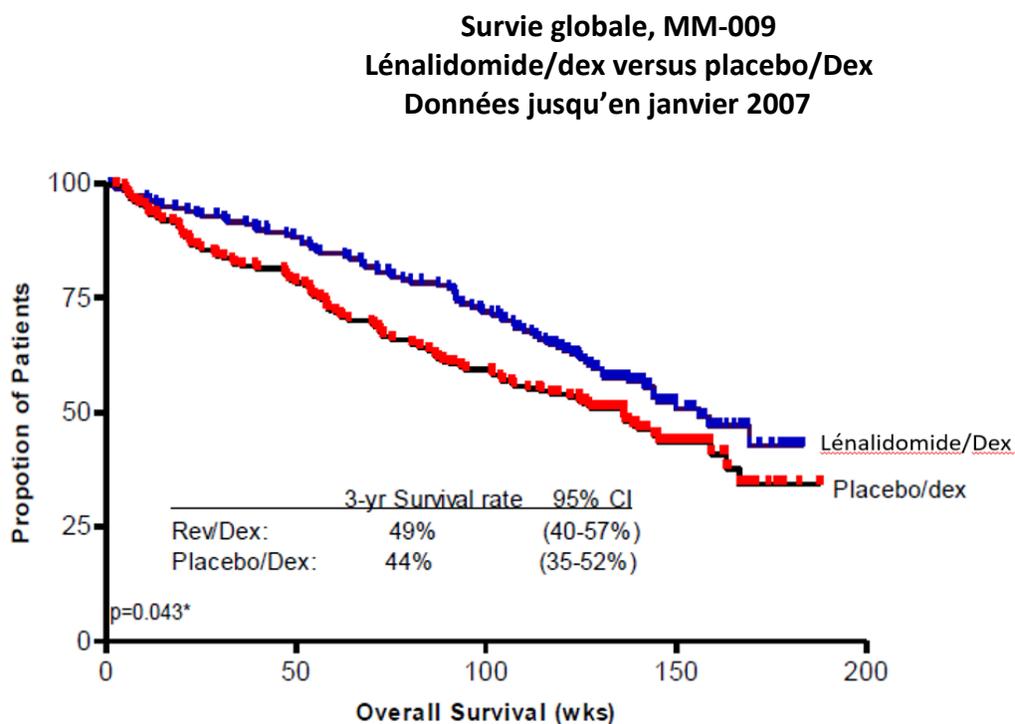
[a] Pour des sujets décédés durant la phase de suivi et dont la date du décès n'est pas disponible, les dates des visites de suivi sont utilisées comme dates de décès.

[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 (capsules de lénalidomide/dexaméthasone et placebo/dexaméthasone)

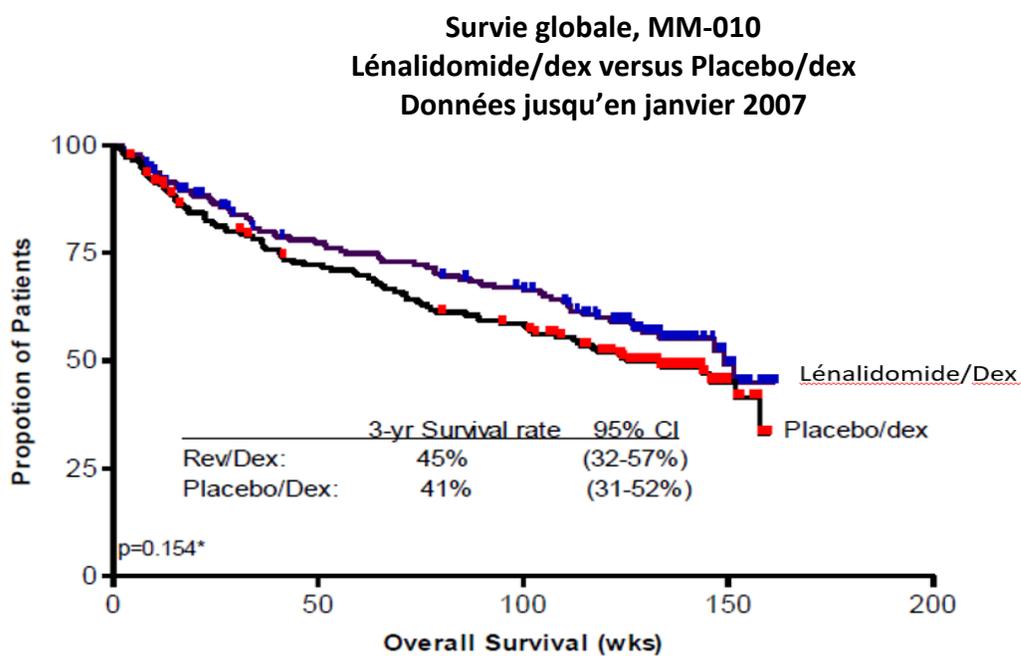
[d]  $P$  repose sur un test du log-rank bilatéral non stratifié des courbes de survie entre les groupes traités.

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



\* P issu du test du log-rank

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



\* P issu du test du log-rank

### *Délai avant premier épisode d'aggravation du statut fonctionnel ECOG (critère secondaire)*

Le délai de survenue d'une première aggravation de l'indice du statut 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 du statut fonctionnel ECOG n'a été observée entre les groupes lénalidomide/dexaméthasone et placebo/dexaméthasone dans l'étude 010.

## 14.2 Étude de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative, à dose unique, croisée et à répartition aléatoire a été réalisée à jeun chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption de la lénalidomide ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 capsule x 25 mg) d'APO-LENALIDOMIDE (lénalidomide) en capsule à 25 mg (Apotex Inc.) et de REVLIMID® (lénalidomide) en capsule à 25 mg (Celgene Corporation, États-Unis). Les résultats obtenus auprès de 27 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant.

### Résumé des études de biodisponibilité comparative

<b>Lénalidomide (1 x 25 mg) Données d'observation Moyenne géométrique<sup>#</sup> Moyenne arithmétique (% CV)</b>				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence <sup>†</sup>	(%) Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	2 097,73 2 125,35 (16,0)	2 112,68 2 137,09 (14,5)	99,3	97,6 à 101,0
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	2 120,77 2 148,50 (16,0)	2 135,69 2 160,52 (14,6)	99,3	97,7 à 101,0
C <sub>max</sub> (ng/mL)	590,75 606,96 (23,4)	549,20 563,21 (22,4)	107,6	99,9 à 115,8
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	0,72 (26,0)	1,14 (61,9)		
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	4,38 (16,9)	4,39 (8,2)		
* APO-LENALIDOMIDE, capsules à 25 mg (Apotex Inc.). † REVLIMID <sup>MD</sup> , capsules à 25 mg (Celgene Corporation, États-Unis). # D'après les moyennes géométriques des moindres carrés § Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% du CV) seulement.				

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Toxicologie générale :**

**Tableau 20 : Études de toxicité**

Titre de l'étude	Observations
Étude de toxicité d'une dose intraveineuse unique chez la souris	Aucune souris n'est morte après l'administration d'une dose intraveineuse simple de 40 mg/kg.
Étude de toxicité d'une dose orale unique chez la souris	Aucune souris n'est morte après l'administration d'une dose orale simple de 2 000 mg/kg.
Étude de toxicité d'une dose intraveineuse unique chez le rat	Aucun rat n'est mort après l'administration d'une dose intraveineuse simple de 40 mg/kg.
Étude de toxicité d'une dose orale unique chez le rat	Aucun rat n'est mort après l'administration d'une dose orale simple de 2 000 mg/kg.
Étude de détermination de la plage de toxicité après 7 jours d'administration 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 détermination de la plage de toxicité après 7 jours d'administration 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.

Titre de l'étude	Observations
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 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 rétablissement sans traitement de 4 semaines) chez le rat	Des rats mâles et femelles ont reçu 0, 75, 150 ou 300 mg/kg/jour pendant 26 semaines. Au cours de cette étude, on a constaté la mort de trois animaux non liée au traitement; 1 mâle qui recevait la dose de 300 mg/kg et 2 femelles, l'un du groupe contrôle 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 une hausse 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	La dose plus élevée, 2 mg/kg/jour, a été le NSENO. Des signes d'activité pharmacodynamique ont été notés à toutes les doses.

Titre de l'étude	Observations
13 semaines chez le singe	
Étude de toxicité par voie orale (administration par gavage) de 52 semaines chez le singe	<p>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.</p> <p>Pour les animaux qui recevaient 1 et 2 mg/kg/jour, une suppression légère mais inconstante de la numération des globules blancs à 2 mg/kg/jour a été observée. L'histologie à 52 semaines a montré une atrophie du thymus avec les deux doses. Après 7 semaines de récupération, les numérations plaquettaires et leucocytaires étaient semblables à celles des contrôles; les effets sur le thymus ont été partiellement corrigés. Le NSENO de cette étude a été de 1 mg/kg/jour.</p>

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

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

**Toxicologie pour la reproduction et le développement** :

**Tableau 21 : 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>

Titre de l'étude	Observations
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 dans la progéniture 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.</p> <p>Chez les lapins, les NSENO maternels et développementaux pour la lénalidomide ont été de 3 mg/kg/jour. L'exposition des lapins à cette dose (ASC de 2 858 ng•h/mL) a été 2,3 fois plus élevée que chez les patients traités avec 10 mg de lénalidomide selon l'ASC. L'exposition chez les patients traités avec 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 de tout le corps).</p>
Étude de développement prénatal et post-natal :	<p>Une étude de développement pré- et post-natal chez le rat a révélé peu d'effets secondaires sur la progéniture 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 <math>\geq</math> 128 fois et 50 fois plus importantes que chez les patients traités avec, respectivement, 10 mg et de 25 mg selon l'ASC. La progéniture mâle a manifesté un léger retard de maturation sexuelle et la progéniture femelle a présenté un gain pondéral légèrement moindre durant la gestation lorsqu'elle était accouplée à la progéniture mâle.</p>

*Pharmacologie non clinique :*

La capsules de légalidomide est un puissant agent antinéoplasique, immunomodulateur et anti-angiogénique efficace par voie orale. Les propriétés pharmacologiques de la légalidomide 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 légalidomide affecte de nombreux processus biologiques associés aux SMD. Plus spécifiquement, la légalidomide 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 légalidomide 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 NK et des cellules tueuses naturelles (NK); elle inhibe la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, y compris le facteur alpha de nécrose tumorale (TNF $\alpha$ ), l'IL-1 $\beta$ , 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 est une cible moléculaire clé de la légalidomide.

Chez le rat et le singe, la légalidomide 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 avec l'augmentation des doses, sans accumulation notable après administration de plusieurs doses de légalidomide.

La liaison de la légalidomide aux protéines du plasma est faible (liaison de 19 % à 29 %) chez des espèces non cliniques, de même que chez l'être humain. La radioactivité dérivée de la légalidomide marquée au  $^{14}\text{C}$  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).

Le métabolisme de la légalidomide n'est pas médié par le cytochrome P450 *in vitro*. Elle subit l'hydrolyse dans un milieu aqueux et dans le plasma animal et humain. Les énantiomères de la légalidomide subissent une interconversion facile dans le plasma animal humain *in vitro*.

Après l'administration orale de légalidomide marquée au  $^{14}\text{C}$  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) ( $CI_{50} > 786,7 \mu M$ ) *in vitro* et n'a pas induit quelque anomalie cardiovasculaire ou respiratoire biologiquement significative que ce soit après administration par voie intraveineuse à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg à 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 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. REVLIMID® (capsules, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg et 25 mg), Numéro de contrôle de la présentation : 261854, Monographie de produit, Celgene Inc a Bristol-Myers Squibb company. (02 août 2022)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### Pr APO-LENALIDOMIDE

#### Capsules de lénalidomide

### SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **APO-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 d'**APO-LENALIDOMIDE**.

**APO-LENALIDOMIDE ne peut être délivré qu'aux patients inscrits au programme ApoSecure<sup>MC</sup> et qui répondent à tous ses critères d'admissibilité. ApoSecure<sup>MC</sup> est un programme de distribution contrôlée d'APO-LENALIDOMIDE.**

#### Mises en garde et précautions importantes

APO-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 ApoSecure<sup>MC</sup>.

APO-LENALIDOMIDE est accessible uniquement par le programme de distribution contrôlée ApoSecure<sup>MC</sup>.

**Grossesse** : Des anomalies congénitales, des mortinaissances (ou mort fœtale) et des avortements spontanés (fausses couches) peuvent survenir chez les femmes qui prennent APO-LENALIDOMIDE pendant leur grossesse et chez les partenaires féminines enceintes de patients masculins prenant APO-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 APO-LENALIDOMIDE.

Des effets secondaires graves peuvent survenir lors de l'utilisation d'APO-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

APO-LENALIDOMIDE pour réduire ce risque.

- **Problèmes de foie :** Le traitement par APO-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 APO-LENALIDOMIDE est-il utilisé?**

APO-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 APO-LENALIDOMIDE agit-il?**

Le mode de fonctionnement précis d'APO-LENALIDOMIDE n'est pas connu. Lorsque les patients atteints de SMD avec del 5q sont traités par APO-LENALIDOMIDE, les cellules anormales de leur moelle osseuse se trouvent éliminées et remplacées par des cellules d'apparence normale. APO-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 sont atteints de SMD avec del 5q.

### **Quels sont les ingrédients d'APO-LENALIDOMIDE?**

Ingrédients médicinaux : lénalidomide

Ingrédients non médicinaux : bleu FD&C n° 2 (10 mg), cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gélatine, gomme laque, hydroxyde d'ammonium à 28 %, lactose anhydre, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune (10 mg), propylène glycol et stéarate de magnésium.

### **APO-LENALIDOMIDE est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Capsules : 5 mg, 10 mg

### **Ne prenez pas APO-LENALIDOMIDE si :**

- vous êtes allergique à la lénalidomide, à la pomalidomide ou à la thalidomide ou à l'un ou l'autre des ingrédients d'APO-LENALIDOMIDE (voir [Quels sont les ingrédients d'APO-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 ApoSecure<sup>MC</sup>
- vous avez un faible nombre de plaquettes dans le sang

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-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. **APO-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 APO-LENALIDOMIDE.

**Autres mises en garde à connaître :**

**APO-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 en mesure d'avoir des enfants :**

- 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 APO-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 APO-LENALIDOMIDE
  - Pendant les interruptions du traitement par APO-LENALIDOMIDE
  - Pendant la durée du traitement par APO-LENALIDOMIDE
  - Pendant au moins quatre semaines après avoir cessé le traitement par APO-LENALIDOMIDE
- Vous devez avoir deux tests de grossesse négatifs avant de commencer le traitement :
  - Le premier, de 7 à 14 jours avant de commencer le traitement
  - Le second, dans les 24 heures avant de commencer 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 APO-LENALIDOMIDE.

## 2. Hommes :

- Lénalidomide est présent dans le sperme des hommes qui prennent ce médicament. Vous devez utiliser un condom chaque fois que vous avez un rapport sexuel avec une femme enceinte ou susceptible d'avoir des enfants. Cette mesure est obligatoire, même si vous avez subi avec succès une vasectomie. Le condom doit être utilisé :
  - Pendant que vous prenez APO-LENALIDOMIDE
  - Pendant les interruptions du traitement
  - Pendant quatre semaines après avoir cessé APO-LENALIDOMIDE
- Ne faites pas de dons de sperme pendant que vous prenez APO-LENALIDOMIDE et pendant quatre semaines après avoir cessé APO-LENALIDOMIDE.
- Informez votre partenaire sexuelle susceptible d'avoir des enfants que :
  - Vous prenez APO-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 :

- **APO-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 menstruations ou si vous ou votre partenaire de sexe féminin présentez/présente des saignements menstruels anormaux.**
- Ne donnez pas de sang pendant que vous prenez APO-LENALIDOMIDE et pendant quatre semaines après avoir cessé APO-LENALIDOMIDE.
- Ne partagez APO-LENALIDOMIDE avec personne.
- Ne prenez pas APO-LENALIDOMIDE si vous n'êtes pas inscrit au programme de distribution contrôlée ApoSecure<sup>MC</sup> ou si vous ne répondez pas à ses critères d'admissibilité.
- Vous subirez régulièrement des tests sanguins durant votre traitement par APO-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 d'APO-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 APO-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 APO-LENALIDOMIDE :**

- Prenez APO-LENALIDOMIDE exactement comme prescrit.
- Avalez les capsules d'APO-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.**
- APO-LENALIDOMIDE peut être pris avec ou sans nourriture.
- Votre professionnel de la santé déterminera quelle dose d'APO-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 APO-LENALIDOMIDE. Si aucune amélioration de votre état n'est observée dans les 4 mois suivant la première dose d'APO-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 d'APO-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 d'APO-LENALIDOMIDE.

#### **Dose habituelle :**

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

#### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-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 APO-LENALIDOMIDE?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez APO-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 ce qui suit :

- 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
- éruption cutanée, 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

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>TRÈS COURANT</b>			
<b>Neutropénie (faible taux de globules blancs) : fièvre, frissons, signes d'infection</b>		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Thrombocytopénie (faible taux de plaquettes)</b> : 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		√	
<b>Infections</b> : toux, mal de gorge, écoulement nasal, douleur sinusale, maux de tête, fièvre, frissons, difficulté à respirer, essoufflement, difficulté à uriner ou douleur en urinant, besoin urgent d'uriner, rougeur et enflure autour d'une lésion, symptômes pseudogrippaux		√	
<b>Anémie (faible taux de globules rouges)</b> : fatigue, essoufflement, teint pâle, pulsations cardiaques rapides, manque d'énergie, faiblesse		√	
<b>Leucémie aiguë</b> : teint pâle, fatigue, essoufflement, infections, saignements inhabituels, ecchymose (bleu), fièvre, sueurs nocturnes, douleurs osseuses et articulaires		√	
<b>Pancytopenie (faibles taux de plaquettes et de globules rouges et blancs)</b> : 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 des gencives,		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
essoufflement, teint pâle, pulsations cardiaques rapides, manque d'énergie, faiblesse, fièvre, frissons, signes d'infection			
<b>Embolie pulmonaire (caillot sanguin dans ou autour des poumons)</b> : toux avec du sang dans les crachats, douleur thoracique aiguë ou essoufflements soudains			√
<b>Problèmes pulmonaires (épanchement pleural, hypertension pulmonaire, œdème pulmonaire)</b> : toux, douleur thoracique, essoufflement, respiration difficile ou douloureuse, respiration sifflante			√
<b>Insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait)</b> : 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			√
<b>COURANT</b>			
<b>Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang)</b> : nausées, vomissements, maux de tête, confusion, agitation, crampes musculaires, crises convulsives		√	
<b>Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang)</b> : faiblesse musculaire, manque de force, pulsations cardiaques irrégulières		√	
<b>Œdème</b> : enflure aux mains ou aux pieds			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Problèmes au rein (y compris l'insuffisance rénale) :</b> diminution ou absence de miction, sang dans les urines, nausées, vomissements, enflure aux bras ou aux jambes, Fatigue			√
<b>Thrombose veineuse profonde (caillot de sang dans le bras ou la jambe) :</b> enflure ou douleur aux bras ou aux jambes qui peuvent être rouges et chauds au toucher			√
<b>Hypertension artérielle (tension artérielle élevée) :</b> maux de tête, douleurs thoraciques, problèmes de vision, bourdonnements d'oreilles	√		
<b>Problèmes cardiaques :</b> palpitations, pulsations cardiaques anormales ou irrégulières, douleurs thoraciques			√
<b>Accident vasculaire cérébral (AVC) :</b> 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			√
<b>Crise cardiaque :</b> 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, d'indigestion ou d'étouffement;			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
sueurs, nausées, vomissements ou étourdissements; faiblesse extrême, anxiété ou essoufflement; pulsations cardiaques rapides ou irrégulières			
<b>Problèmes de santé mentale :</b> présence de symptômes physiques, mais provenant de causes mentales ou émotionnelles, confusion, dépression		√	
<b>Déshydratation :</b> bouche sèche, soif excessive, urine jaune foncé		√	
<b>Œdème angioneurotique :</b> enflure rapide de la peau, du visage, des yeux, de la bouche et des lèvres, crampes d'estomac, difficultés respiratoires			√
<b>Difficulté à avaler</b>		√	
<b>RARE</b>			
<b>Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson [SJS], nécrolyse épidermique toxique [TEN], réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques [DRESS]) :</b> 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, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux,			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
douleur ou gêne thoracique, sensation de soif, besoin d'uriner moins souvent, urines moins abondantes ou foncées			
<b>Syndrome de lyse tumorale :</b> absence d'urine, grande faiblesse musculaire, troubles du rythme cardiaque, convulsions			√
<b>Réaction de poussée tumorale :</b> ganglions lymphatiques sensibles et enflés, fièvre de bas niveau, douleur, éruption cutanée			√
<b>Réaction du greffon contre l'hôte après une greffe (jours/mois) :</b> éruption cutanée prurigineuse et/ou douloureuse, diarrhée, douleur abdominale, jaunissement de la peau et du blanc des yeux		√	
<b>Problèmes thyroïdiens :</b> Faibles taux d'hormones thyroïdiennes : fatigue, sensibilité accrue au froid, constipation, sécheresse de la peau, prise de poids inexplicée, 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			√
<b>Réaction allergique :</b> enflure rapide de la peau, du visage et des lèvres, de la langue; difficulté à respirer ou			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
à avaler; érythème grave, démangeaisons, urticaire, évanouissements, rythme cardiaque très élevé			
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Réactivation d'infections virales :</b> 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			√
<b>Rhabdomyolyse :</b> douleurs musculaires inexplicables, sensibilité ou faiblesse musculaire, urine foncée		√	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Rejet d'une greffe d'organe :</b> 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			√
<b>Leucoencéphalopathie multifocale progressive :</b> changement de la vision, difficulté à parler, faiblesse des membres, changement de la manière de marcher ou de l'équilibre, engourdissement			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
persistant, diminution ou perte des sensations, perte de mémoire ou confusion			
<b>Problèmes de foie</b> : 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 d'effectuer vos activités 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 APO-LENALIDOMIDE à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C. Garder hors de la portée et de la vue des enfants. Communiquez avec le programme de distribution contrôlée ApoSecure<sup>MC</sup> en composant le 1-888-887-1994 pour retourner les capsules APO-LENALIDOMIDE

inutilisées.

**Pour en savoir davantage au sujet d'APO-LENALIDOMIDE :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire 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>); du programme ApoSecure<sup>MC</sup> sur le site Web du fabricant ([www.apotex.com](http://www.apotex.com)), le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou en composant le 1-888-887-1994.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

ApoSecure<sup>MC</sup> est une marque de commerce d'Apotex Inc.

Dernière révision : 17 avril 2023

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### Pr APO-LENALIDOMIDE

#### Capsules de lénalidomide

#### MYÉLOME MULTIPLE

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre d'**APO-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 d'**APO-LENALIDOMIDE**.

**APO-LENALIDOMIDE ne peut être délivré qu'aux patients inscrits au programme ApoSecure<sup>MC</sup> et qui répondent à tous ses critères d'admissibilité. ApoSecure<sup>MC</sup> est un programme de distribution contrôlée d'APO-LENALIDOMIDE.**

#### Mises en garde et précautions importantes

APO-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 ApoSecure<sup>MC</sup>.

APO-LENALIDOMIDE est accessible uniquement par le programme de distribution contrôlée ApoSecure<sup>MC</sup>.

**Grossesse** : Des anomalies congénitales, des mortinaissances (ou mort fœtale) et des avortements spontanés (fausses couches) peuvent survenir chez les femmes qui prennent APO-LENALIDOMIDE pendant leur grossesse et chez les partenaires féminines enceintes de patients masculins prenant APO-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 APO-LENALIDOMIDE.

Des effets secondaires graves peuvent survenir lors de l'utilisation d'APO-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 APO-LENALIDOMIDE pour réduire ce risque.

- **Problèmes de foie :** Le traitement par APO-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 APO-LENALIDOMIDE est-il utilisé?**

APO-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 APO-LENALIDOMIDE agit-il?**

APO-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 d'APO-LENALIDOMIDE?**

Ingrédients médicinaux : lénalidomide

Ingrédients non médicinaux : bleu FD&C n° 2 (2,5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg), cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gélatine, gomme laque, hydroxyde d'ammonium à 28 %, lactose anhydre, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune (2,5 mg, 10 mg et 20 mg), propylène glycol et stéarate de magnésium.

### **APO-LENALIDOMIDE est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

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

### **Ne prenez pas APO-LENALIDOMIDE si :**

- vous êtes allergique à la lénalidomide, à la pomalidomide ou à la thalidomide ou à l'un ou l'autre des ingrédients d'APO-LENALIDOMIDE (voir [Quels sont les ingrédients d'APO-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 ApoSecure<sup>MC</sup>
- vous avez un faible nombre de plaquettes dans le sang

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-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. **APO-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 APO-LENALIDOMIDE.

**Autres mises en garde à connaître :**

**APO-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 en mesure d'avoir des enfants :**

- 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 APO-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 APO-LENALIDOMIDE
  - Pendant les interruptions du traitement par APO-LENALIDOMIDE
  - Pendant la durée du traitement par APO-LENALIDOMIDE
  - Pendant au moins quatre semaines après avoir cessé le traitement par APO-LENALIDOMIDE
- Vous devez avoir deux tests de grossesse négatifs avant de commencer le traitement :
  - Le premier, de 7 à 14 jours avant de commencer le traitement
  - Le second, dans les 24 heures avant de commencer 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 d'APO-LENALIDOMIDE.

### **2. Hommes :**

- Lénalidomide 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 susceptible d'avoir des enfants. Cette mesure est obligatoire, même si vous avez subi avec succès une vasectomie. Le condom doit être utilisé :
  - Pendant que vous prenez APO-LENALIDOMIDE
  - Pendant les interruptions du traitement
  - Pendant quatre semaines après avoir cessé APO-LENALIDOMIDE.
- Ne faites pas de dons de sperme pendant que vous prenez APO-LENALIDOMIDE et pendant

quatre semaines après avoir cessé d'APO-LENALIDOMIDE.

- Informez votre partenaire sexuelle susceptible d'avoir des enfants que :
  - Vous prenez APO-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 :

- **APO-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 menstruations ou si vous ou votre partenaire de sexe féminin présentez/présente des saignements menstruels anormaux.**
- Ne donnez pas de sang pendant que vous prenez APO-LENALIDOMIDE et pendant quatre semaines après avoir cessé d'APO-LENALIDOMIDE.
- Ne partagez APO-LENALIDOMIDE avec personne.
- Ne prenez pas APO-LENALIDOMIDE si vous n'êtes pas inscrit au programme de distribution contrôlée ApoSecure<sup>MC</sup> ou si vous ne répondez pas à ses critères d'admissibilité.
- Vous subirez régulièrement des tests sanguins durant votre traitement par APO-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 d'APO-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 APO-LENALIDOMIDE ou après un traitement par APO-LENALIDOMIDE. Adressez-vous à votre professionnel de la santé si vous vous inquiétez de votre propre risque d'avoir 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 APO-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 APO-LENALIDOMIDE :

- Prenez APO-LENALIDOMIDE exactement comme prescrit.
- Avalez les capsules d'APO-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.**
- APO-LENALIDOMIDE peut être pris avec ou sans nourriture.
- Votre professionnel de la santé déterminera quelle dose d'APO-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 APO-LENALIDOMIDE.
- Les femmes qui pourraient ou prévoient devenir enceintes peuvent manipuler les capsules d'APO-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 d'APO-LENALIDOMIDE.

#### Dose habituelle :

Myélome multiple : dose initiale : 25 mg par jour aux jours 1 à 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 d'APO-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 APO-LENALIDOMIDE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez APO-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 ce qui suit :

- 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
- larmoiement
- 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 des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>TRÈS COURANT</b>			
<b>Neutropénie (faible taux de globules blancs) :</b> fièvre, frissons, signes d'infection		√	
<b>Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang)/hypophosphatémie (faible taux de phosphate dans le sang) :</b> faiblesse musculaire, manque ou perte de force		√	
<b>Anémie (faible taux de globules rouges) :</b> fatigue, essoufflement, teint pâle, pulsations cardiaques rapides, manque d'énergie, faiblesse		√	
<b>Thrombocytopénie (faible taux de plaquettes) :</b> 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 des gencives		√	
<b>Infections :</b> toux, mal de gorge, écoulement nasal ou congestion nasale, maux de tête, fièvre, frissons, difficulté à respirer, essoufflement, difficulté ou		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
douleur urinaire, besoin urgent d'uriner, rougeur et enflure autour d'une lésion, symptômes pseudogrippaux			
<b>Thrombose veineuse profonde (caillot de sang dans le bras ou la jambe)</b> : enflure ou douleur aux bras ou aux jambes qui peuvent être rouges et chauds au toucher			√
<b>Hypocalcémie (faible taux de calcium dans le sang)</b> : picotements aux mains et aux pieds, spasmes musculaires		√	
<b>COURANT</b>			
<b>Hyperglycémie (taux de sucre sanguin élevé)</b> : faim fréquente, soif ou mictions excessives			√
<b>Embolie pulmonaire (caillot sanguin dans ou autour des poumons)</b> : toux avec du sang dans les crachats, douleur thoracique aiguë ou essoufflements soudains			√
<b>Problèmes pulmonaires (œdème pulmonaire)</b> : toux, douleur thoracique, essoufflement, respiration difficile ou douloureuse, respiration sifflante			√
<b>Insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait)</b> : 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			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Hypotension (tension artérielle basse) :</b> vertiges, étourdissements ou évanouissements	√		
<b>Problèmes cardiaques :</b> palpitations, pulsations cardiaques anormales ou irrégulières, douleurs thoraciques			√
<b>Troubles du système nerveux :</b> dépression, humeur changeante, confusion, troubles de mémoire, troubles de l'équilibre, démarche anormale, changements de l'état de santé mentale, mouvements musculaires non coordonnés		√	
<b>Neuropathie (maladie touchant les nerfs) :</b> engourdissement/sensation anormale, réduction du sens du toucher		√	
<b>Hypertension (tension artérielle élevée) :</b> maux de tête, douleurs thoraciques, problèmes de vision, bourdonnements d'oreilles	√		
<b>Déshydratation :</b> bouche sèche, soif excessive, urine jaune foncé		√	
<b>Œdème angioneurotique :</b> enflure rapide de la peau, du visage, des yeux, de la bouche et des lèvres, crampes d'estomac, difficultés respiratoires			√
<b>Crise cardiaque :</b> 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,			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
l'estomac, sensation de satiété, d'indigestion ou d'étouffement; sueurs, nausées, vomissements ou étourdissements; faiblesse extrême, anxiété ou essoufflement; pulsations cardiaques rapides ou irrégulières			
<b>Accident vasculaire cérébral (AVC) :</b> 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			√
<b>Problèmes au rein (y compris l'insuffisance rénale) :</b> diminution ou absence de miction, sang dans les urines, nausées, vomissements, enflure aux bras ou aux jambes, fatigue			√
<b>RARE</b>			
<b>Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson [SJS], nécrolyse épidermique toxique [TEN], réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques [DRESS]) :</b> 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,			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
courbatures, enflure des ganglions lymphatiques, toux, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, douleur ou gêne thoracique, sensation de soif, besoin d'uriner moins souvent, urines moins abondantes ou foncées			
<b>Syndrome de lyse tumorale :</b> absence d'urine, grande faiblesse musculaire, troubles du rythme cardiaque, convulsions			√
<b>Réaction de poussée tumorale :</b> ganglions lymphatiques sensibles et enflés, fièvre de bas niveau, douleur, éruption cutanée			√
<b>Réaction du greffon contre l'hôte après une greffe (jours/mois) :</b> éruption cutanée prurigineuse et/ou douloureuse, diarrhée, douleur abdominale, jaunissement de la peau et du blanc des yeux		√	
<b>Problèmes thyroïdiens :</b> Faibles taux d'hormones thyroïdiennes : fatigue, sensibilité accrue au froid, constipation, sécheresse de la peau, prise de poids inexplicée, 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			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Réaction allergique</b> : 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			√
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Réactivation d'infections virales</b> : 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			√
<b>Rhabdomyolyse</b> : douleurs musculaires inexplicables, sensibilité ou faiblesse musculaire, urine foncée		√	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Rejet d'une greffe d'organe</b> : 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			√
<b>Leucoencéphalopathie multifocale progressive</b> : changement de la vision, difficulté à parler, faiblesse			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
des membres, changement de la manière de marcher ou de l'équilibre, engourdissement persistant, diminution ou perte des sensations, perte de mémoire ou confusion			
<b>Difficulté à avaler</b>		✓	
<b>Problèmes de foie</b> : 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 d'effectuer vos activités 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 APO-LENALIDOMIDE à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C. Garder hors de la portée et de la vue des enfants. Communiquez avec le programme de distribution contrôlée ApoSecure<sup>MC</sup> en composant le 1-888-887-1994 pour retourner les capsules APO-LENALIDOMIDE inutilisées.

**Pour en savoir davantage au sujet d'APO-LENALIDOMIDE :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire 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>); du programme ApoSecure<sup>MC</sup> sur le site Web du fabricant ([www.apotex.com](http://www.apotex.com)), le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou en composant le 1-888-887-1994.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

ApoSecure<sup>MC</sup> est une marque de commerce d'Apotex Inc.

Dernière révision : 17 avril 2023