

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

Pr **REVLIMID**<sup>MD</sup>

capsules de lénalidomide

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

Agent antinéoplasique  
Agent immunomodulateur

Bristol-Myers Squibb Canada  
2344, boulevard Alfred-Nobel  
Bureau 300  
Saint-Laurent (Québec)  
H4S 0A4

Date d'approbation initiale :  
9 février 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 282493

<sup>MD</sup> REVLIMID est une marque déposée de Celgene Corporation utilisée sous licence par  
Bristol-Myers Squibb Canada.

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 Mises en garde et précautions, Immunitaire

08/2022

### TABLE DES MATIÈRES

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

|   |           |
|---|-----------|
| <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  | 12        |
| 4.5 Dose oubliée  | 12        |
| <b>5 SURDOSAGE</b>  | <b>12</b> |
| <b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b>  | <b>13</b> |
| <b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b>                                  | <b>13</b> |
| 7.1 Populations particulières   | 23        |
| 7.1.1 Femmes enceintes  | 23        |
| 7.1.2 Allaitement   | 23        |
| 7.1.3 Enfants   | 24        |
| 7.1.4 Personnes âgées   | 24        |
| <b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b>  | <b>25</b> |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables                                      | 25        |
| 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques              | 26        |
| 8.3 Effets indésirables peu courants observés dans les essais cliniques | 46        |

|   |  |           |
|---|--|-----------|
| 8.5   | Effets indésirables observés après la mise en marché ..... | 52        |
| <b>9</b>  | <b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>                  | <b>53</b> |
| 9.2   | Aperçu des interactions médicamenteuses .....              | 53        |
| 9.3   | Interactions médicament-comportement.....                  | 53        |
| 9.4   | Interactions médicament-médicament .....                   | 53        |
| 9.5   | Interactions médicament-aliment.....                       | 54        |
| 9.6   | Interactions médicament-plante médicinale.....             | 54        |
| 9.7   | Interactions médicament-tests de laboratoire .....         | 54        |
| <b>10</b>   | <b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>                         | <b>54</b> |
| 10.1  | Mode d'action.....   | 54        |
| 10.2  | Pharmacodynamie.....                                       | 55        |
| 10.3  | Pharmacocinétique.....                                     | 56        |
| <b>11</b>   | <b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>          | <b>60</b> |
| <b>12</b>   | <b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>    | <b>60</b> |
| <b>PART II: SCIENTIFIC INFORMATION.....</b>                   |  | <b>60</b> |
| <b>13</b>   | <b>INFORMATION PHARMACEUTIQUE .....</b>                    | <b>60</b> |
| <b>14</b>   | <b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>                              | <b>61</b> |
| 14.1  | Essais cliniques par indication.....                       | 61        |
| 14.2  | Études de biodisponibilité comparatives.....               | 77        |
| <b>15</b>   | <b>MICROBIOLOGIE .....</b>                                 | <b>79</b> |
| <b>16</b>   | <b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>                       | <b>79</b> |
| <b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b> |  | <b>85</b> |
| <b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b> |  | <b>95</b> |

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

### 1 INDICATIONS

- REVLIMID<sup>MD</sup> (lénalidomide) est indiqué pour le traitement de patients atteints d'anémie justiciable de transfusions causée par des syndromes myélodysplasiques de risque faible ou intermédiaire-1 associés à une anomalie cytogénétique 5q de suppression (del 5q), avec ou sans autres anomalies cytogénétiques. L'approbation pour cette indication se fonde sur les taux de réponse au plan de l'autonomie transfusionnelle (à l'égard des culots globulaires). Un avantage sur la survie globale n'a pas été démontré (voir [4 ESSAIS CLINIQUES](#), Syndromes myélodysplasiques).
- REVLIMID<sup>MD</sup>, 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.

REVLIMID<sup>MD</sup>, 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 :

- REVLIMID<sup>MD</sup> n'est ni indiqué ni recommandé pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) à l'extérieur des essais cliniques contrôlés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Mortalité accrue chez les patients atteints de LLC).

Restrictions quant à la distribution :

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

#### 1.1 Enfants

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

#### 1.2 Personnes âgées

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

Étant donné que les patients âgés sont davantage susceptibles de présenter un ralentissement de la fonction rénale et que l'élimination de REVLIMID<sup>MD</sup> 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

- REVLIMID<sup>MD</sup> (lénalidomide) est contre-indiqué chez les patients qui sont hypersensibles à ce produit, à la thalidomide, à la pomalidomide, ou à tout ingrédient de la préparation ou toute composante de son contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- REVLIMID<sup>MD</sup> est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les femmes qui risquent de le devenir (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). La lénalidomide est structuralement apparentée à la thalidomide, un agent avéré tératogène chez l'être humain, qui cause des anomalies génétiques graves et potentiellement fatales. La lénalidomide a provoqué chez le singe des malformations semblables à celles qui ont été décrites avec la thalidomide. Si la lénalidomide est prise durant la grossesse, elle peut causer des anomalies graves chez le fœtus, voire sa mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Les femmes fertiles peuvent être traitées au moyen de REVLIMID<sup>MD</sup> 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 REVLIMID<sup>MD</sup> ne doit pas être débuté chez les patients atteints de SMD dont les numérations plaquettaires sont inférieures à  $50 \times 10^9/L$  (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), Effets indésirables observés dans les essais cliniques).

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

### Mises en garde et précautions importantes

REVLIMID<sup>MD</sup> (lénalidomide) doit être administré sous la supervision d'un médecin qualifié, qui connaît bien l'utilisation des agents antinéoplasiques.

- Risque d'anomalies congénitales, de mortinatalité et d'avortement spontané chez l'être humain (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Femmes fertiles et Patients de sexe masculin).
- Neutropénie et thrombocytopénie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Hématologique; [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [6 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- Thromboembolie veineuse et artérielle : Risque accru de thrombose veineuse profonde (TVP), d'embolie pulmonaire (EP), d'infarctus (IM) et d'accident vasculaire cérébral (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Thromboembolie veineuse et artérielle). Une thromboprophylaxie est recommandée.
- Hépatotoxicité, y compris des cas fatals (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) Hépatique).
- Anaphylaxie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Immunitaire).

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

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

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

*Syndromes myélodysplasiques :*

Étant donné que la lénalidomide est principalement excrétée sous forme inchangée par le rein, une modification de la dose de départ est recommandée chez les insuffisants rénaux pour maintenir un taux efficace et sécuritaire de REVLIMID<sup>MD</sup>. Aucune modification de la dose n'est nécessaire en présence d'une CICr  $\geq 60$  mL/min. Une modification de la dose de départ de REVLIMID<sup>MD</sup> est à envisager chez ceux dont la clairance de la créatinine est  $< 60$  mL/min.

Les doses initiales de départ recommandées de REVLIMID<sup>MD</sup> chez les patients atteints de SMD sont les suivantes :

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

*Myélome multiple :*

Étant donné que la lénalidomide est principalement excrétée sous forme inchangée par le rein, une modification de la dose de départ est recommandée chez les insuffisants rénaux pour maintenir un taux efficace et sécuritaire de REVLIMID<sup>MD</sup>. Aucune modification de la dose n'est nécessaire en présence d'une CICr  $\geq 60$  mL/min. Une modification de la dose de départ de REVLIMID<sup>MD</sup> est à envisager chez ceux dont la clairance de la créatinine est  $< 60$  mL/min.

Les doses initiales de départ recommandées de REVLIMID<sup>MD</sup> chez les patients atteints de MM sont les suivantes tout en maintenant un cycle de traitement de 21 jours sur 28 :

| Fonction rénale (CICr)   | Dose pour le myélome multiple  |
|--|--|
| Légère insuffisance rénale<br>( $90 > \text{CICr} \geq 60$ mL/min)               | 25 mg (dose normale)<br>toutes les 24 heures   |
| Insuffisance rénale modérée<br>( $30 \leq \text{CICr} < 60$ mL/min)              | 10 mg <sup>a</sup><br>toutes les 24 heures   |
| Insuffisance rénale grave<br>(CICr $< 30$ mL/min, ne nécessitant pas de dialyse) | 15 mg<br>toutes les 48 heures  |
| Maladie rénale terminale<br>(CICr $< 30$ mL/min, nécessitant une dialyse)        | 5 mg<br>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 chez les enfants (voir [1 INDICATIONS](#)).

*Syndromes myélodysplasiques :*

### Dose de départ recommandée

La dose de départ de REVLIMID<sup>MD</sup> 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 REVLIMID<sup>MD</sup>.

Après l'instauration du traitement par REVLIMID<sup>MD</sup>, les modifications suivantes des doses de REVLIMID<sup>MD</sup> doivent se fonder sur la tolérance de chaque patient au traitement, comme on le décrit ci-dessous.

### Ajustement posologique recommandé

La dose de REVLIMID<sup>MD</sup> 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 valeurs de départ <math>\geq</math> 100 000/mcL</b>  |  |
| Lorsque les plaquettes   | Modification recommandée   |
| Diminuent à $<$ 50 000/mcL   | Suspendre le traitement par REVLIMID <sup>MD</sup>                 |
| Reviennent à $\geq$ 50 000/mcL   | Reprendre le traitement par REVLIMID <sup>MD</sup> à 5 mg par jour |
| <b>Si valeurs 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 REVLIMID <sup>MD</sup>                 |

|  |  |
|--|--|
| Si valeurs de départ $\geq 60\ 000/\text{mcl}$ et reviennent à $\geq 50\ 000/\text{mcl}$ | Reprendre le traitement par REVLIMID <sup>MD</sup> à 5 mg par jour |
| Si valeurs de départ $< 60\ 000/\text{mcl}$ et reviennent à $\geq 30\ 000/\text{mcl}$    | Reprendre le traitement par REVLIMID <sup>MD</sup> à 5 mg par jour |

|  |  |
|--|--|
| <b>Si la thrombocytopénie se manifeste APRÈS quatre semaines suivant le début du traitement à 10 mg par jour</b> |  |
| Lorsque les plaquettes   | Modification recommandée   |
| $< 30\ 000/\text{mcl}$ ou $< 50\ 000/\text{mcl}$ avec transfusions de plaquettes                                 | Suspendre le traitement par REVLIMID <sup>MD</sup>                 |
| Reviennent à $\geq 30\ 000/\text{mcl}$ (sans défaillance hémostatique)   | Reprendre le traitement par REVLIMID <sup>MD</sup> 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>Si la thrombocytopénie se manifeste durant le traitement à raison de 5 mg par jour</b> |   |
| Lorsque les plaquettes  | Modification recommandée  |
| $< 30\ 000/\text{mcl}$ ou $< 50\ 000/\text{mcl}$ avec transfusions de plaquettes          | Suspendre le traitement par REVLIMID <sup>MD</sup>                            |
| Reviennent à $\geq 30\ 000/\text{mcl}$ (sans défaillance hémostatique)                    | Reprendre le traitement par REVLIMID <sup>MD</sup> 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>Si la neutropénie se manifeste DURANT les quatre semaines suivant le début du traitement à 10 mg par jour</b> |  |
| <b>Si NAN de départ <math>\geq 1\ 000/\text{mcl}</math></b>  |  |
| Lorsque les neutrophiles   | Modification recommandée   |
| Diminuent à $< 750/\text{mcl}$   | Suspendre le traitement par REVLIMID <sup>MD</sup>                 |
| Revient à $\geq 1\ 000/\text{mcl}$   | Reprendre le traitement par REVLIMID <sup>MD</sup> à 5 mg par jour |
| <b>Si NAN de départ <math>&lt; 1\ 000/\text{mcl}</math></b>  |  |
| Lorsque les neutrophiles   | Modification recommandée   |
| Diminuent à $< 500/\text{mcl}$   | Suspendre le traitement par REVLIMID <sup>MD</sup>                 |
| Reviennent à $\geq 500/\text{mcl}$   | Reprendre le traitement par REVLIMID <sup>MD</sup> à 5 mg par jour |

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

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

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

Il faut envisager la suspension ou l'arrêt de REVLIMID<sup>MD</sup> en présence d'érythème cutané de grade 2-3. REVLIMID<sup>MD</sup> doit être cessé en présence d'œdème angioneurotique, d'anaphylaxie, d'érythème cutané de grade 4, d'érythème exfoliatif ou bulleux, ou si on soupçonne un SJS, un syndrome de Lyell ou un syndrome DRESS, et il ne doit pas être repris après un arrêt pour de telles réactions (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Immunitaire).

*Myélome multiple :*

Dose de départ recommandée

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

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

Pour les patients atteints de myélome multiple ayant déjà été traités, consulter la section Essais cliniques pour la posologie spécifique de la dexaméthasone. Il faut porter attention à la dose de dexaméthasone utilisée en association avec REVLIMID<sup>MD</sup> chez les patients ayant déjà été traités pour le myélome multiple (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#),

Généralités). Dans un essai clinique de phase III chez des patients ayant un MM nouvellement diagnostiqué, y compris des patients candidats et non candidats à la greffe (les cas nouvellement diagnostiqués candidats à la greffe constituent une indication non autorisée), les patients assignés aléatoirement au groupe sous REVLIMID<sup>MD</sup>/dexaméthasone à la dose standard ont reçu REVLIMID<sup>MD</sup> à raison de 25 mg/jour, des jours 1-21 de chaque cycle de 28 jours, plus dexaméthasone à 40 mg/jour, des jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 de chaque cycle de 28 jours pendant les quatre premiers cycles de traitement, puis à 40 mg/jour par voie orale aux jours 1 à 4, tous les 28 jours. Les patients assignés aléatoirement au groupe sous REVLIMID<sup>MD</sup>/dexaméthasone à faible dose ont reçu REVLIMID<sup>MD</sup> à raison de 25 mg/jour, des jours 1-21 de chaque cycle de 28 jours plus dexaméthasone à 40 mg/jour une fois par semaine, aux jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours.

La posologie de REVLIMID<sup>MD</sup> en association avec la dexaméthasone est maintenue ou est modifiée selon les résultats cliniques et les résultats des analyses de laboratoire jusqu'à progression de la maladie ou intolérance.

Les patients traités pour myélome multiple doivent subir leurs formules sanguines complètes tous les 7 jours (chaque semaine) pendant les deux premiers cycles (8 semaines), aux jours 1 et 15 du cycle 3 et tous les 28 jours (toutes les 4 semaines) par la suite. Les patients peuvent nécessiter une interruption de leur traitement et/ou une réduction de leur dose.

Après l'instauration du traitement par REVLIMID<sup>MD</sup>, les modifications suivantes des doses de REVLIMID<sup>MD</sup> doivent se fonder sur la tolérance de chaque patient au traitement, comme on le décrit ci-dessous.

#### Ajustement posologique recommandé

Les directives pour les modifications de dose résumées ci-dessous sont recommandées pour la prise en charge de la neutropénie ou de la thrombocytopenie ou d'une autre toxicité de grade 3 ou 4 jugées en lien avec REVLIMID<sup>MD</sup>.

#### *Numération plaquettaire*

Thrombocytopenie :

| <b>Myélome multiple nouvellement diagnostiqué</b> |   |
|---|---|
| <b><i>Lorsque les plaquettes</i></b>              | <b><i>Modification recommandée</i></b>  |
| Diminuent à < 25 000/mcL                          | Suspendre le traitement par REVLIMID <sup>MD</sup> , vérifier la FSC chaque semaine   |
| Reviennent à ≥ 50 000/mcL                         | Reprendre REVLIMID <sup>MD</sup> à 5 mg de moins que la dose précédente. Si la dernière dose était de 5 mg, reprendre REVLIMID <sup>MD</sup> à 2,5 mg. Ne pas administrer moins de 2,5 mg par jour. |
| <b>Myélome multiple ayant déjà été traité</b>     |   |
| <b><i>Lorsque les plaquettes</i></b>              | <b><i>Modification recommandée</i></b>  |
| Diminuent à < 30 000/mcL                          | Suspendre le traitement par REVLIMID <sup>MD</sup> , vérifier la FSC chaque semaine   |

|  |   |
|--|---|
| Reviennent à $\geq 30\ 000/\text{mcL}$   | Reprendre REVLIMID <sup>MD</sup> 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 REVLIMID <sup>MD</sup>  |
| Reviennent à $\geq 30\ 000/\text{mcL}$   | Reprendre REVLIMID <sup>MD</sup> 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 $\geq 38,5\ ^\circ\text{C}$ )                    | Suspendre le traitement par REVLIMID <sup>MD</sup> , ajouter du G-CSF, vérifier la FSC chaque semaine   |
| Revient à $\geq 1\ 000/\text{mcL}$ et la neutropénie est la seule toxicité  | Reprendre REVLIMID <sup>MD</sup> à la dose de départ  |
| Revient à $\geq 1\ 000/\text{mcL}$ et présence d'autres toxicités   | Reprendre REVLIMID <sup>MD</sup> à 5 mg de moins que la dose précédente. Si la dernière dose était de 5 mg, reprendre REVLIMID <sup>MD</sup> à 2,5 mg. Ne pas administrer moins de 2,5 mg par jour. |
| Pour chaque baisse subséquente < 500/mcL ou neutropénie fébrile (NAN < 1000/mcL et fièvre $\geq 38,5\ ^\circ\text{C}$ ) | Suspendre le traitement par REVLIMID <sup>MD</sup>  |
| Revient à $\geq 1\ 000/\text{mcL}$  | Reprendre REVLIMID <sup>MD</sup> à 5 mg de moins que la dose précédente. Si la dernière dose était de 5 mg, reprendre REVLIMID <sup>MD</sup> 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 REVLIMID <sup>MD</sup> , ajouter du G-CSF, vérifier la FSC chaque semaine   |
| Revient à $\geq 1\ 000/\text{mcL}$ et la neutropénie est la seule toxicité  | Reprendre REVLIMID <sup>MD</sup> à 25 mg par jour (ou à la dose de départ ajustée)  |
| Revient à $\geq 1\ 000/\text{mcL}$ et présence d'autres toxicités   | Reprendre REVLIMID <sup>MD</sup> 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 REVLIMID <sup>MD</sup>  |

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| Revient à $\geq 1\ 000/\text{mCL}$ | Reprendre REVLIMID <sup>MD</sup> 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 REVLIMID<sup>MD</sup>, 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 de REVLIMID<sup>MD</sup> en présence d'érythème cutané de grade 2-3. REVLIMID<sup>MD</sup> 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 REVLIMID<sup>MD</sup> doivent être prises par voie orale environ à la même heure chaque jour. Les capsules ne doivent être ni brisées, ni mâchées, ni ouvertes ou exagérément manipulées. Les capsules doivent être avalées entières, préférablement avec de l'eau, avec ou sans aliments.

#### **4.5 Dose oubliée**

Si moins de 12 heures se sont écoulées depuis la dose omise, le patient peut prendre la dose. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis la dose omise à l'heure prévue, le patient ne doit pas prendre la dose, mais plutôt prendre la suivante à l'heure prévue le lendemain. Les patients ne doivent pas prendre deux doses à la fois.

### **5 SURDOSAGE**

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

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1: Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique/ concentration/ composition                              | Ingrédients non médicinaux   | Emballage                              |
|-----------------------|--|--|--|
| orale                 | capsule de 2,5 mg de lénalidomide<br>Blanc opaque et bleu/vert opaque      | carmin d'indigo, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gélatine, jaune d'oxyde ferrique, lactose anhydre, stéarate de magnésium | Emballages thermoformés de 21 capsules |
| orale                 | capsule de 5 mg de lénalidomide<br>Blanc opaque                            | cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gélatine, lactose anhydre, stéarate de magnésium  | Emballages thermoformés de 28 capsules |
| orale                 | capsule de 10 mg de lénalidomide<br>Bleu/vert opaque et jaune pâle opaque  | carmin d'indigo, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gélatine, jaune d'oxyde ferrique, lactose anhydre, stéarate de magnésium | Emballages thermoformés de 28 capsules |
| orale                 | capsule de 15 mg de lénalidomide<br>Bleu poudre opaque et blanc opaque     | carmin d'indigo, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gélatine, lactose anhydre et stéarate de magnésium                       | Emballages thermoformés de 21 capsules |
| orale                 | capsule de 20 mg de lénalidomide<br>Bleu/vert opaque et bleu poudre opaque | carmin d'indigo, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gélatine, jaune d'oxyde ferrique, lactose anhydre, stéarate de magnésium | Emballages thermoformés de 21 capsules |
| orale                 | capsule de 25 mg de lénalidomide<br>Blanc opaque                           | cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gélatine, lactose anhydre, stéarate de magnésium  | Emballages thermoformés de 21 capsules |

\*Imprimé à l'encre noire

## 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 REVLIMID<sup>MD</sup> et pendant quatre semaines après l'arrêt de REVLIMID<sup>MD</sup>. Si une femme enceinte reçoit du sang donné par un patient sous REVLIMID<sup>MD</sup>, son bébé pourrait être exposé à la lénalidomide et naître avec des anomalies congénitales.

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

Dans le traitement du myélome multiple qui a déjà été traité, on portera attention à la dose de dexaméthasone utilisée en association avec REVLIMID<sup>MD</sup> (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 III réalisée auprès de 445 patients porteurs d'un diagnostic récent de myélome multiple y compris des patients candidats et non candidats à la greffe (les cas nouvellement diagnostiqués candidats à la greffe constituent une indication non autorisée). Après un suivi médian de 72,3 semaines, une mortalité accrue a été observée dans le groupe sous REVLIMID<sup>MD</sup>/dexaméthasone à dose standard, de l'ordre de 19,3 % (43/223), comparativement au groupe sous REVLIMID<sup>MD</sup>/dexaméthasone à faible dose, avec 6,8 % (15/220). Compte tenu que la population des sujets de l'étude incluait des patients candidats à la greffe, ce qui diffère de l'indication autorisée, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

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

Dans un essai clinique prospectif randomisé (1:1) sur le traitement de première intention des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, le traitement par REVLIMID<sup>MD</sup> en monothérapie a augmenté le risque de décès comparativement au chlorambucil en monothérapie. REVLIMID<sup>MD</sup> n'est ni indiqué ni recommandé dans la LLC à l'extérieur des essais cliniques contrôlés.

#### **Cancérogénèse et mutagenèse**

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

#### Seconds cancers primitifs

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

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

Lors des essais cliniques sur les patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non candidats à une greffe de cellules souches, on a observé une augmentation selon un facteur de 4,4 du taux d'incidence de SCP hématologiques (LMA, SMD) chez les sujets traités par lénalidomide en association avec melphalan et prednisone (1,57 par 100 années-personnes) comparativement au melphalan en association avec la

prednisone (0,36 par 100 années-personnes). Chez les patients traités par lénalidomide en association avec la dexaméthasone, le taux d'incidence des SCP hématologiques (0,14 par 100 années-personnes) n'a pas augmenté comparativement à la thalidomide en association avec le melphalan et la prednisone (0,91 par 100 années-personnes).

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

Le risque de survenue d'un SCP doit être pris en considération avant d'instaurer un traitement par REVLIMID<sup>MD</sup>. 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 III sur le myélome multiple ayant déjà été traité, l'utilisation de REVLIMID<sup>MD</sup> a été associée à un risque accru de troubles cardiaques. L'incidence des troubles cardiaques liés au traitement a été de 18 % et de 11 % dans les groupes sous REVLIMID<sup>MD</sup>/dexaméthasone et placebo/dexaméthasone, respectivement. Les taux d'événements cardiaques de grade 3/4 (9,1 % vs 4,6 %) et d'événements cardiaques graves (7,6 % vs 3,4 %) ont été plus élevés dans le groupe sous REVLIMID<sup>MD</sup>/dexaméthasone que dans le groupe témoin. Le traitement par REVLIMID<sup>MD</sup>/dexaméthasone a donné lieu à une augmentation du triple de l'incidence des réactions indésirables graves de fibrillation auriculaire comparativement au traitement par placebo/dexaméthasone.

Dans l'étude de phase III 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 les groupes sous REVLIMID<sup>MD</sup>/dexaméthasone à faible dose administré jusqu'à progression (Rd), Rd pendant 18 cycles (Rd18) et melphalan/prednisone/thalidomide (MPT), respectivement. Les taux d'événements cardiaques de grade 3-4 ont été de 11,8 %, 7,2 % et 8,5 % et les taux d'événements cardiaques graves, de 13,2 %, 9,4 % et 8,1 % dans les groupes sous the Rd, Rd18 et MPT, respectivement (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)).

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

### **Thromboembolie veineuse et artérielle**

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

1,5 % dans les groupes Rd, Rd18 et MPT, respectivement. Le taux d'EP graves a été similaire entre les groupes Rd, Rd18 et MPT (3,8 %, 2,8 % et 3,7 %, respectivement) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

L'administration concomitante d'agents érythropoïétiques ou des antécédents de TVP peuvent exacerber le risque d'événements thrombotiques. C'est pourquoi il faut utiliser avec prudence les agents érythropoïétiques ou autres agents susceptibles d'accroître le risque de thrombose, comme l'hormonothérapie substitutive et les contraceptifs hormonaux chez les patients qui reçoivent REVLIMID<sup>MD</sup> 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 REVLIMID<sup>MD</sup>. On recommande un contrôle optimal des comorbidités susceptibles d'affecter la fonction thyroïdienne avant de commencer le traitement par REVLIMID<sup>MD</sup>. 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**

REVLIMID<sup>MD</sup> est associé à une neutropénie et à une thrombocytopénie significatives.

### Syndromes myélodysplasiques

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

Il faut aviser les patients de signaler sans délai les épisodes fébriles puisqu'une réduction de dose pourrait être nécessaire. Dans les cas de thrombocytopénie, les patients et les médecins

doivent rester à l'affût de tout signe ou symptôme de saignement, tels que pétéchies et épistaxis.

### Myélome multiple

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

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

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

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

### **Système immunitaire**

L'œdème angioneurotique, l'anaphylaxie et des réactions dermatologiques graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell, ont été signalés en de rares occasions et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (ou DRESS pour drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) a été rapporté très rarement après la mise en marché. Le syndrome DRESS peut se manifester par une réaction cutanée (comme un érythème ou une dermatite exfoliative), de l'éosinophilie, de la fièvre et/ou une lymphadénopathie avec des complications systémiques, telles que l'hépatite, la néphrite, la pneumonite, la myocardite et/ou la péricardite. Ce type de complications peut être fatal. Il faut envisager la suspension ou l'arrêt de REVLIMID<sup>MD</sup> en présence d'érythème cutané de grade 2-3. REVLIMID<sup>MD</sup> doit être cessé en présence d'œdème angioneurotique, d'anaphylaxie, d'érythème cutané de grade 4, d'érythème exfoliatif ou bulleux, ou si on soupçonne un SSJ, un syndrome de Lyell ou un syndrome DRESS, et il ne doit pas être repris après un arrêt pour de telles réactions. Les patients qui ont des antécédents d'érythème cutané grave associés au traitement par thalidomide ne devraient pas recevoir de lénalidomide (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

### Réaction du greffon contre l'hôte

La réaction du greffon contre l'hôte (RGH) et d'autres réactions liées à un dérèglement immunitaire peuvent être une complication fréquente de la greffe de cellules souches (GCS) hématopoïétiques et ont été signalées chez des patients traités par REVLIMID<sup>MD</sup> 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 REVLIMID<sup>MD</sup> est administré peu de temps (p. ex. dans les six mois) qui suivent la GCS allogénique. REVLIMID<sup>MD</sup> n'est pas indiqué en traitement d'entretien après la GCS.

#### Rejet de transplantation d'organe solide

Des cas de rejet de transplantation d'organe solide (TOS) ont été signalés lors de l'utilisation de REVLIMID après sa mise en marché et certains de ces cas ont été fatals. La réaction peut être aiguë dans sa manifestation, apparaissant en un à trois cycles de traitement par REVLIMID. Dans les cas signalés, les facteurs contribuant potentiellement au rejet de la TOS incluent une maladie sous-jacente (p. ex. amyloïdose), des infections concomitantes et l'interruption récente du traitement immunosuppresseur ou une réduction récente de la posologie du traitement immunosuppresseur. L'incidence du rejet de TOS ne peut être estimée avec précision puisque les données d'innocuité après la mise en marché sont limitées et que les patients ayant eu une TOS ont généralement été exclus des essais cliniques sur REVLIMID menés par Bristol-Myers Squibb. Avant d'instaurer REVLIMID chez des patients ayant des antécédents de TOS, il faut évaluer les bienfaits du traitement par REVLIMID 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 REVLIMID 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 REVLIMID<sup>MD</sup>.

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 REVLIMID<sup>MD</sup> 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.

REVLIMID<sup>MD</sup> n'est ni indiqué ni recommandé dans la LLC à l'extérieur des essais cliniques contrôlés.

#### Réaction de poussée tumorale

Des réactions de poussée tumorale (RPT) sont survenues durant l'utilisation expérimentale de REVLIMID<sup>MD</sup> 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 REVLIMID<sup>MD</sup> 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.

REVLIMID<sup>MD</sup> n'est ni indiqué ni recommandé dans la LLC à l'extérieur des essais cliniques contrôlés.

#### Réactivation virale

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

Certains cas de réactivation virale ont été fatals.

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

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

La prudence s'impose quand REVLIMID<sup>MD</sup> est utilisé chez des patients déjà porteurs du VHB. Chez ces patients, il faut surveiller étroitement l'apparition de signes et symptômes d'hépatite B active tout au long du traitement (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

#### Leucoencéphalopathie multifocale progressive

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

#### **Surveillance et tests de laboratoire**

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

Les ÉCG à 12 dérivations étaient obligatoires lors des études pivots. Il faut soumettre les patients dont la fréquence cardiaque est irrégulière au moment du suivi à un autre ÉCG et déceler des signes possibles de fibrillation auriculaire. 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 SCP doit être pris en considération avant d'instaurer un traitement par REVLIMID<sup>MD</sup>. Les médecins doivent évaluer soigneusement leurs patients avant et durant le traitement au moyen des méthodes de dépistage du cancer standard pour détecter les seconds cancers primitifs et instaurer le traitement qui s'impose.

#### Syndromes myélodysplasiques

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

#### Myélome multiple

Chez les patients atteints d'un myélome multiple, il faut surveiller la formule sanguine complète avec différentielle, la numération plaquettaire, l'hémoglobine et l'hématocrite tous les 7 jours (chaque semaine) pendant les 2 premiers cycles (8 semaines), aux jours 1 et 15 du cycle 3 et

ensuite tous les 28 jours (toutes les 4 semaines) du traitement par REVLIMID<sup>MD</sup> ou lorsque jugé nécessaire en cas de cytopénies.

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

### Rénal

La lénalidomide est principalement excrétée sous forme inchangée par le rein. Il est recommandé de débiter avec une dose de départ plus faible chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale, afin de maintenir un taux de REVLIMID<sup>MD</sup> 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 REVLIMID<sup>MD</sup> est à envisager chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale modérée ou grave et chez les patients sous dialyse (patients dont la clairance de la créatinine est < 60 mL/min) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10.3 Insuffisance rénale](#)). Aucune expérience n'a été menée dans des essais de phase III sur l'insuffisance rénale terminale (CICr < 30 mL/min, nécessitant la dialyse).

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

### Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

#### **Femmes fertiles :**

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

Chez les femmes fertiles, REVLIMID<sup>MD</sup> est contre-indiqué à moins que **TOUTES** les conditions suivantes ne soient réunies :

- ✓ La patiente est capable de comprendre et de respecter à la lettre les instructions. (Dans certains cas, il faudra recourir à un aidant apte pour veiller au respect des consignes du programme RevAid<sup>MD</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, y compris notamment, REVLIMID<sup>MD</sup>, dexaméthasone, cancer et contraception hormonale.
- ✓ La patiente connaît le risque d'échec de la contraception.

- ✓ La patiente peut et veut se soumettre aux tests de grossesse obligatoires décrits plus loin. Cela inclut deux tests de grossesse négatifs avant la première remise du médicament et d'autres tests de grossesse pendant toute la durée du traitement.
- ✓ La patiente est informée de la nécessité potentielle d'une contraception d'urgence.
- ✓ La patiente est informée du risque de tératogénicité en cas de grossesse.
- ✓ La patiente connaît et comprend la nécessité de consulter immédiatement son médecin s'il y a un risque de grossesse.
- ✓ La patiente reconnaît l'importance de se conformer à toutes les conditions d'utilisation.

### **Méthodes contraceptives :**

- Toutes les femmes fertiles (y compris celles qui normalement n'utilisent pas de contraception parce qu'elles ont des antécédents d'infertilité ou qu'elles sont aménorrhéiques) doivent utiliser simultanément les deux méthodes de contraception efficaces :
  - Pendant au moins quatre semaines avant de commencer le traitement par REVLIMID<sup>MD</sup>
  - durant les interruptions de traitement;
  - durant le traitement par REVLIMID<sup>MD</sup>;
  - pendant au moins quatre semaines après l'arrêt du traitement par REVLIMID<sup>MD</sup>.
- 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 fertiles doivent donc impérativement utiliser simultanément deux méthodes contraceptives efficaces.
- En cas de grossesse durant le traitement, le médicament doit être immédiatement cessé. Dans ces conditions, la patiente doit être adressée à un obstétricien-gynécologue qui connaît bien la question des effets toxiques sur la reproduction pour évaluation et counseling plus approfondis.
- Toute exposition embryofœtale possible à REVLIMID<sup>MD</sup> doit être signalée immédiatement par téléphone à Bristol-Myers Squibb, au numéro 1-888-RevAid1 (1-888-738-2431).
- Les patientes qui ont déjà subi une hystérectomie ou une ovariectomie bilatérale sont exemptées de la contraception durant le traitement par REVLIMID<sup>MD</sup>.

### **Tests de grossesse :**

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

### **Patients de sexe masculin :**

La lénalidomide est présente dans le sperme des patients de sexe masculin qui prennent REVLIMID<sup>MD</sup> (voir [10.3 Distribution](#)). Il y a un risque potentiel d'anomalies congénitales, de mortalité et d'avortement spontané si un fœtus est exposé à la lénalidomide présente dans le sperme des patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Femmes fertiles). Par conséquent, les hommes qui prennent REVLIMID<sup>MD</sup> doivent toujours utiliser un condom pendant tout rapport sexuel avec une femme fertile, même s'ils ont subi avec succès une vasectomie. L'homme doit utiliser le condom :

- pendant qu'il prend REVLIMID<sup>MD</sup>;
- pendant toute interruption de traitement; et
- pendant au moins quatre semaines après l'arrêt de REVLIMID<sup>MD</sup>.

Les patients ne doivent pas faire de dons de sperme pendant qu'ils prennent REVLIMID<sup>MD</sup> et pendant au moins quatre semaines après l'arrêt de REVLIMID<sup>MD</sup>.

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

- Le patient prend REVLIMID<sup>MD</sup>.
- 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 avéré tératogène chez l'être humain, qui cause des anomalies congénitales graves et à potentiel fatal. Une étude sur le développement embryofœtal chez des primates (non humains) indique que la lénalidomide a entraîné des malformations chez les rejetons de guenons à qui le médicament a été administré pendant la gestation, semblables aux anomalies congénitales observées chez l'être humain après une exposition à la thalidomide durant la grossesse. L'effet tératogène de la lénalidomide chez l'être humain ne peut être écarté. REVLIMID<sup>MD</sup> 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**

- REVLIMID<sup>MD</sup> est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui peuvent le devenir.
- REVLIMID<sup>MD</sup> est contre-indiqué chez les femmes fertiles qui n'utilisent pas simultanément les deux méthodes contraceptives efficaces obligatoires ou qui ne s'abstiennent pas de tout contact hétérosexuel.
- En cas de grossesse durant le traitement, le médicament doit être immédiatement cessé. Dans ces conditions, la patiente doit être adressée à un obstétricien-gynécologue qui connaît bien la question des effets toxiques sur la reproduction pour évaluation et counseling plus approfondis.
- Toute exposition embryofœtale possible à REVLIMID<sup>MD</sup> doit être signalée immédiatement par téléphone à Bristol-Myers Squibb, au numéro 1-888-RevAid1 (1-888-738-2431).

### **7.1.2 Allaitement**

REVLIMID<sup>MD</sup> ne doit pas être utilisé durant l'allaitement (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'innocuité de REVLIMID<sup>MD</sup> durant l'allaitement n'a pas été établie.

### 7.1.3 Enfants

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

### 7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les patients âgés étant davantage susceptibles de présenter un ralentissement de la fonction rénale, le risque de réactions indésirables à REVLIMID<sup>MD</sup> 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 de REVLIMID<sup>MD</sup> 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

REVLIMID<sup>MD</sup> 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 au moyen de REVLIMID<sup>MD</sup> 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 II à groupe unique sur le SMD avec del 5q, les patients ≥ 65 ans ont présenté plus d'événements indésirables graves que les sujets plus jeunes (60,0 % vs 35,4 %). L'arrêt du traitement a été trois fois plus fréquent chez les patients ≥ 65 ans que chez les patients < 65 ans (30,1 % vs 10,4 %).

#### Myélome multiple

Dans l'essai clinique sur des patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué non-candidats à la greffe, REVLIMID<sup>MD</sup> en association avec la dexaméthasone a été utilisé chez des patients âgés de jusqu'à 91 ans. Le pourcentage de patients ≥ 65 ans était similaire entre les groupes traités (94 %-95 %), tout comme le pourcentage de patients de plus de 75 ans (34 %-36 %). Dans l'ensemble, pour tous les groupes traités, la fréquence de la plupart des catégories d'EI (p. ex. tous les EI, EI de grade 3-4, EI graves) a été plus élevée chez les patients plus âgés (> 75 ans) que chez les patients plus jeunes (≤ 75 ans). Les EILT de grade 3 ou 4 appartenant à la catégorie Troubles généraux et au point d'administration (CSO) ont été signalés plus fréquemment (avec une différence d'au moins 5 %) chez les patients plus âgés que chez les patients plus jeunes dans tous les groupes traités. Les EITL de grade 3 ou 4 des catégories Infections et infestations, Troubles cardiaques (y compris insuffisance cardiaque et insuffisance cardiaque congestive), Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés et Troubles rénaux et urinaires (y compris insuffisance rénale) (CSO) ont aussi été signalés légèrement mais constamment plus fréquemment (différence < 5 %), chez les patients plus âgés que chez les patients plus jeunes dans tous les groupes traités.

Lors des essais cliniques sur le myélome multiple préalablement traité, REVLIMID<sup>MD</sup> en association avec la dexaméthasone a été utilisé chez des patients dont l'âge pouvait atteindre 86 ans. Dans le groupe sous REVLIMID<sup>MD</sup>/dexaméthasone (n = 353), les patients > 65 ans étaient plus susceptibles que les patients ≤ 65 ans de manifester des événements indésirables graves de troubles cardiaques (15,8 % vs 4,3 %), y compris la fibrillation auriculaire (6,8 % vs

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

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

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

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

Pour l'étude de phase II, on a recruté 148 patients et pour l'étude de phase III, 205 patients (les groupes qui recevaient respectivement 10 mg de REVLIMID<sup>MD</sup> en schéma cyclique et 5 mg en schéma continu comportaient chacun 69 patients et le groupe sous placebo en comportait 67).

Dans l'étude de phase II, les 148 patients ont reçu au moins une dose 10 mg de REVLIMID<sup>MD</sup> et on a signalé au moins une réaction indésirable chez tous ces patients (100 %). Dans l'étude de phase III, en tout, 194 patients ont reçu au moins une dose de REVLIMID<sup>MD</sup> y compris les patients sous placebo qui sont passés à REVLIMID<sup>MD</sup> dans la portion ouverte de l'étude de phase III. Tous les patients traités par REVLIMID<sup>MD</sup> (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 REVLIMID<sup>MD</sup> ont été : pneumonie (10 %, 3 %), neutropénie (7 %, 6 %), thrombocytopénie (4 %, 6 %), anémie (5 %, 3 %) et neutropénie fébrile (5 %, 2 %). Les réactions indésirables graves concordent avec le profil d'innocuité connu de REVLIMID<sup>MD</sup>.

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

On a analysé les données provenant de 1 613 patients d'une étude ouverte, randomisée de phase III, qui ont reçu au moins une dose de REVLIMID<sup>MD</sup> avec dexaméthasone à faible dose (Rd) administré pendant des périodes de deux durées différentes (c.-à-d., jusqu'à progression de la maladie [groupe Rd; N = 532] ou pendant un maximum de 18 cycles de 28 jours [groupe Rd18; N = 540]), ou qui ont reçu un schéma de melphalan, prednisone et thalidomide (groupe MPT; N = 541) pendant un maximum de 12 cycles de 42 jours (72 semaines). La durée médiane du traitement a différé entre les groupes traités et cela doit entrer en ligne de compte lorsque l'on compare la fréquence des réactions indésirables entre les groupes traités. La durée médiane du traitement a été de 80,2 semaines (éventail 0,7-246,7) dans le groupe Rd, de 72 semaines (éventail 0,9-102,6) dans le groupe Rd18 et de 67,1 semaines (éventail 0,1-110) dans le groupe MPT.

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

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

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

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

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

## **8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques**

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

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

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

Les réactions indésirables les plus fréquentes signalées chez les patients traités par REVLIMID<sup>MD</sup> lors des études de phase II et de phase III respectivement ont été : 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 III,

deux patients dont les numérations plaquettaires au départ étaient de  $25 \times 10^9/L$  –  $50 \times 10^9/L$  ont été traités par REVLIMID<sup>MD</sup>. Les deux patients n'avaient pas obtenu l'autonomie transfusionnelle à l'égard des culots globulaires après 182 jours. Les deux patients ont présenté des épisodes de saignement et ont reçu des transfusions plaquettaires. Les deux patients sont décédés par la suite (> 30 jours après la dernière dose de REVLIMID<sup>MD</sup>); 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 II et de phase III respectivement ont inclus : diarrhée (61 %, 35 %), prurit (45 %, 25 %), érythème (40 %, 18 %) et fatigue (42 %, 18 %). Ces réactions indésirables sont survenues plus souvent au cours des deux premiers cycles de traitement.

En raison des réactions indésirables, REVLIMID<sup>MD</sup> a été cessé chez 32 % et 13 % des patients des études de phase II et de phase III respectivement. Les réactions indésirables les plus fréquentes ayant mené à l'arrêt du traitement dans l'étude de phase II ont été la thrombocytopénie (6,8 %) et la neutropénie (4,1 %), suivies de la leucémie myéloïde aiguë (2,7 % dans l'étude de phase II et 2,9 % dans l'étude de phase III). On a suspendu la dose chez 72 % et 38 % des patients, surtout à cause des réactions indésirables suivantes : neutropénie (24 % et 17 %) et thrombocytopénie (29 % et 12 %) lors des études de phase II et de phase III, respectivement. Environ la moitié des patients traités par REVLIMID<sup>MD</sup> ont présenté au moins une réaction indésirable ayant mené à une réduction de dose. En plus des modifications posologiques, l'administration de facteur stimulant les colonies de granulocytes et de transfusions plaquettaires a permis de prendre en charge les patients qui présentaient une neutropénie, une neutropénie fébrile ou une thrombocytopénie. En tout, 18 % (27/148) ont reçu des transfusions plaquettaires durant l'étude de phase II. 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 II et jusqu'à 158,7 semaines dans l'étude de phase III. Douze décès ont été dénombrés dans l'étude de phase II et 10 dans l'étude de phase III 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 REVLIMID<sup>MD</sup> lors des études cliniques sur le SMD avec del 5q avec ou sans témoins sous placebo.

**Tableau 2: Sommaire des réactions indésirables signalées chez  $\geq 5$  % et des réactions indésirables de grade 3/4 signalées chez  $\geq 1$  % des patients traités par REVLIMID<sup>MD</sup> lors des études sur le SMD avec del 5q avec ou sans témoins sous placebo**

| Classe de système d'organe /termes préférés**         | Essai non contrôlé                                 |   | Essai avec témoins sous placebo                                |                               |  |                                 |
|---|--|---|--|-------------------------------|--|---------------------------------|
|   | Toutes RI REVLIMID <sup>MD</sup> 10 mg (N = 148) % | RI de Gr 3/4 REVLIMID <sup>MD</sup> 10 mg (N = 148) % | Toutes RI* (REVLIMID <sup>MD</sup> 10 et 5 mg die) (N = 138) % | Toutes RI* Placebo (N = 67) % | RI de Gr 3/4 (REVLIMID <sup>MD</sup> 10 et 5 mg die) (n = 138) % | RI de Gr 3/4 Placebo (N = 67) % |
| Patients ayant eu au moins une réaction indésirable   | 100.0  | 94  | 100  | 96                            | 92   | 43                              |
| <b>Troubles des systèmes sanguin et 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>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</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                               |
| Érythème  | 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                               |
| <b>Troubles gastro-intestinaux</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                               |

| Classe de système d'organe /termes préférés**                   | Essai non contrôlé                                 |   | Essai avec témoins sous placebo                                |                               |  |                                 |
|---|--|---|--|-------------------------------|--|---------------------------------|
|   | Toutes RI REVLIMID <sup>MD</sup> 10 mg (N = 148) % | RI de Gr 3/4 REVLIMID <sup>MD</sup> 10 mg (N = 148) % | Toutes RI* (REVLIMID <sup>MD</sup> 10 et 5 mg die) (N = 138) % | Toutes RI* Placebo (N = 67) % | RI de Gr 3/4 (REVLIMID <sup>MD</sup> 10 et 5 mg die) (n = 138) % | RI de Gr 3/4 Placebo (N = 67) % |
| 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 problèmes au point 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                               |
| Frissons  | 6  | 2   | 1  | 0                             | 0  | 0                               |
| Insuffisances pluriorganiques                                   | 1  | 1   | 0  | 0                             | 0  | 0                               |
| <b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</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                               |

| Classe de système d'organe /termes préférés**                  | Essai non contrôlé                                 |   | Essai avec témoins sous placebo                                |                               |  |                                 |
|--|--|---|--|-------------------------------|--|---------------------------------|
|  | Toutes RI REVLIMID <sup>MD</sup> 10 mg (N = 148) % | RI de Gr 3/4 REVLIMID <sup>MD</sup> 10 mg (N = 148) % | Toutes RI* (REVLIMID <sup>MD</sup> 10 et 5 mg die) (N = 138) % | Toutes RI* Placebo (N = 67) % | RI de Gr 3/4 (REVLIMID <sup>MD</sup> 10 et 5 mg die) (n = 138) % | RI de Gr 3/4 Placebo (N = 67) % |
| 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 des tissus conjonctifs</b> | <b>68</b>  | <b>14</b>   | <b>50</b>  | <b>22</b>                     | <b>6</b>   | <b>0</b>                        |
| 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                               |

| Classe de système d'organe /termes préférés** | Essai non contrôlé                                 |   | Essai avec témoins sous placebo                                |                               |  |                                 |
|---|--|---|--|-------------------------------|--|---------------------------------|
|   | Toutes RI REVLIMID <sup>MD</sup> 10 mg (N = 148) % | RI de Gr 3/4 REVLIMID <sup>MD</sup> 10 mg (N = 148) % | Toutes RI* (REVLIMID <sup>MD</sup> 10 et 5 mg die) (N = 138) % | Toutes RI* Placebo (N = 67) % | RI de Gr 3/4 (REVLIMID <sup>MD</sup> 10 et 5 mg die) (n = 138) % | RI de Gr 3/4 Placebo (N = 67) % |
| 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>             | <b>79</b>  | <b>31</b>   | <b>62</b>  | <b>34</b>                     | <b>12</b>  | <b>4</b>                        |
| 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                               |
| 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>Troubles 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                               |

| Classe de système d'organe /termes préférés**     | Essai non contrôlé                                 |   | Essai avec témoins sous placebo                                |                               |  |                                 |
|---|--|---|--|-------------------------------|--|---------------------------------|
|   | Toutes RI REVLIMID <sup>MD</sup> 10 mg (N = 148) % | RI de Gr 3/4 REVLIMID <sup>MD</sup> 10 mg (N = 148) % | Toutes RI* (REVLIMID <sup>MD</sup> 10 et 5 mg die) (N = 138) % | Toutes RI* Placebo (N = 67) % | RI de Gr 3/4 (REVLIMID <sup>MD</sup> 10 et 5 mg die) (n = 138) % | RI de Gr 3/4 Placebo (N = 67) % |
| 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                               |
| 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>Résultats d'analyses</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                               |

| Classe de système d'organe /termes préférés** | Essai non contrôlé                                 |   | Essai avec témoins sous placebo                                |                               |  |                                 |
|---|--|---|--|-------------------------------|--|---------------------------------|
|   | Toutes RI REVLIMID <sup>MD</sup> 10 mg (N = 148) % | RI de Gr 3/4 REVLIMID <sup>MD</sup> 10 mg (N = 148) % | Toutes RI* (REVLIMID <sup>MD</sup> 10 et 5 mg die) (N = 138) % | Toutes RI* Placebo (N = 67) % | RI de Gr 3/4 (REVLIMID <sup>MD</sup> 10 et 5 mg die) (n = 138) % | RI de Gr 3/4 Placebo (N = 67) % |
| 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>Troubles 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>Troubles 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                               |
| Maladie psychosomatique                       | 1  | 1   | 0  | 0                             | 0  | 0                               |
| <b>Troubles rénaux et 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>Troubles 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                               |

| Classe de système d'organe /termes préférés**                                    | Essai non contrôlé                                 |   | Essai avec témoins sous placebo                                |                               |  |                                 |
|--|--|---|--|-------------------------------|--|---------------------------------|
|  | Toutes RI REVLIMID <sup>MD</sup> 10 mg (N = 148) % | RI de Gr 3/4 REVLIMID <sup>MD</sup> 10 mg (N = 148) % | Toutes RI* (REVLIMID <sup>MD</sup> 10 et 5 mg die) (N = 138) % | Toutes RI* Placebo (N = 67) % | RI de Gr 3/4 (REVLIMID <sup>MD</sup> 10 et 5 mg die) (n = 138) % | RI de Gr 3/4 Placebo (N = 67) % |
| 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>Néoplasie bénigne, maligne et non spécifiée (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>Troubles endocriniens</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>Troubles hépatobiliaires</b>  | <b>7</b>   | <b>2</b>  | <b>4</b>   | <b>1</b>                      | <b>1</b>   | <b>0</b>                        |
| Cholécystite   | 1  | 1   | 1  | 0                             | 0  | 0                               |
| <b>Troubles 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>Troubles 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                               |

| Classe de système d'organe /termes préférés**                       | Essai non contrôlé                                 |   | Essai avec témoins sous placebo                                |                               |  |                                 |
|---|--|---|--|-------------------------------|--|---------------------------------|
|   | Toutes RI REVLIMID <sup>MD</sup> 10 mg (N = 148) % | RI de Gr 3/4 REVLIMID <sup>MD</sup> 10 mg (N = 148) % | Toutes RI* (REVLIMID <sup>MD</sup> 10 et 5 mg die) (N = 138) % | Toutes RI* Placebo (N = 67) % | RI de Gr 3/4 (REVLIMID <sup>MD</sup> 10 et 5 mg die) (n = 138) % | RI de Gr 3/4 Placebo (N = 67) % |
| <b>Blessures, empoisonnement et complications des interventions</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                               |

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

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

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

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

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

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

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

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

**Tableau 3: Sommaire des réactions indésirables signalées chez ≥ 5 % et des réactions indésirables de grade ¾ 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 (%) |
| <b>Troubles généraux et au point d'administration</b>   | <b>437 (82.1)</b>              | <b>132 (24.8)</b>             | <b>430 (79.6)</b>              | <b>126 (23.3)</b>             | <b>422 (78.0)</b>              | <b>106 (19.6)</b>             |
| Œdème périphérique                                      | 211 (39.7)                     | 18 (3.4)                      | 169 (31.3)                     | 10 (1.9)                      | 215 (39.7)                     | 16 (3.0)                      |
| Fatigue   | 173 (32.5)                     | 39 (7.3)                      | 177 (32.8)                     | 46 (8.5)                      | 154 (28.5)                     | 31 (5.7)                      |
| Asthénie  | 150 (28.2)                     | 41 (7.7)                      | 123 (22.8)                     | 33 (6.1)                      | 124 (22.9)                     | 32 (5.9)                      |
| Pyrexie   | 114 (21.4)                     | 13 (2.4)                      | 102 (18.9)                     | 7 (1.3)                       | 76 (14.0)                      | 7 (1.3)                       |
| Œdème   | 38 (7.1)                       | 5 (0.9)                       | 28 (5.2)                       | 0 (0.0)                       | 32 (5.9)                       | 4 (0.7)                       |
| Douleur thoracique non cardiaque                        | 29 (5.5)                       | 2 (0.4)                       | 31 (5.7)                       | 4 (0.7)                       | 18 (3.3)                       | 1 (0.2)                       |
| Détérioration de l'état physique général                | 23 (4.3)                       | 16 (3.0)                      | 24 (4.4)                       | 16 (3.0)                      | 16 (3.0)                       | 12 (2.2)                      |
| <b>Troubles gastro-intestinaux</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)                       |

| Classe de système d'organe/termes préférés <sup>a</sup>         | Rd<br>(N = 532)                   |                                     | Rd18<br>(N = 540)                 |                                     | MPT<br>(N = 541)                  |                                     |
|---|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
|   | Tous grades <sup>b</sup><br>n (%) | Grades <sup>b</sup><br>3-4<br>n (%) | Tous grades <sup>b</sup><br>n (%) | Grades <sup>b</sup><br>3-4<br>n (%) | Tous grades <sup>b</sup><br>n (%) | Grades <sup>b</sup><br>3-4<br>n (%) |
| 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>Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs</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 musculaires   | 109 (20.5)                        | 3 (0.6)                             | 102 (18.9)                        | 3 (0.6)                             | 61 (11.3)                         | 4 (0.7)                             |
| Arthralgie  | 101 (19.0)                        | 9 (1.7)                             | 71 (13.1)                         | 8 (1.5)                             | 66 (12.2)                         | 8 (1.5)                             |
| Douleur osseuse   | 87 (16.4)                         | 16 (3.0)                            | 77 (14.3)                         | 15 (2.8)                            | 62 (11.5)                         | 14 (2.6)                            |
| Douleur aux membres   | 79 (14.8)                         | 8 (1.5)                             | 66 (12.2)                         | 8 (1.5)                             | 61 (11.3)                         | 7 (1.3)                             |
| Douleur musculo-squelettique                                    | 67 (12.6)                         | 2 (0.4)                             | 59 (10.9)                         | 5 (0.9)                             | 36 (6.7)                          | 2 (0.4)                             |
| Douleur musculo-squelettique thoracique                         | 60 (11.3)                         | 6 (1.1)                             | 51 (9.4)                          | 5 (0.9)                             | 39 (7.2)                          | 3 (0.6)                             |
| Faiblesse musculaire  | 43 (8.1)                          | 5 (0.9)                             | 35 (6.5)                          | 8 (1.5)                             | 29 (5.4)                          | 5 (0.9)                             |
| Douleur au cou  | 40 (7.5)                          | 3 (0.6)                             | 19 (3.5)                          | 1 (0.2)                             | 10 (1.8)                          | 1 (0.2)                             |
| Myalgie   | 27 (5.1)                          | 1 (0.2)                             | 19 (3.5)                          | 1 (0.2)                             | 17 (3.1)                          | 0 (0.0)                             |
| <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)                             |

| Classe de système d'organe/termes préférés <sup>a</sup>    | Rd<br>(N = 532)                   |                                     | Rd18<br>(N = 540)                 |                                     | MPT<br>(N = 541)                  |                                     |
|--|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
|  | Tous grades <sup>b</sup><br>n (%) | Grades <sup>b</sup><br>3-4<br>n (%) | Tous grades <sup>b</sup><br>n (%) | Grades <sup>b</sup><br>3-4<br>n (%) | Tous grades <sup>b</sup><br>n (%) | Grades <sup>b</sup><br>3-4<br>n (%) |
| 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>Troubles 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)                            |
| 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>Troubles des systèmes sanguin et 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>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</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>                    |

| Classe de système d'organe/termes préférés <sup>a</sup> | Rd<br>(N = 532)                   |                                     | Rd18<br>(N = 540)                 |                                     | MPT<br>(N = 541)                  |                                     |
|---|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
|   | Tous grades <sup>b</sup><br>n (%) | Grades <sup>b</sup><br>3-4<br>n (%) | Tous grades <sup>b</sup><br>n (%) | Grades <sup>b</sup><br>3-4<br>n (%) | Tous grades <sup>b</sup><br>n (%) | Grades <sup>b</sup><br>3-4<br>n (%) |
| Toux  | 121<br>(22.7)                     | 4 (0.8)                             | 94<br>(17.4)                      | 1 (0.2)                             | 68 (12.6)                         | 3 (0.6)                             |
| Dyspnée   | 117<br>(22.0)                     | 30 (5.6)                            | 89<br>(16.5)                      | 22 (4.1)                            | 113 (20.9)                        | 18 (3.3)                            |
| Toux productive   | 33 (6.2)                          | 2 (0.4)                             | 24 (4.4)                          | 0 (0.0)                             | 16 (3.0)                          | 0 (0.0)                             |
| Épistaxis   | 32 (6.0)                          | 2 (0.4)                             | 31 (5.7)                          | 2 (0.4)                             | 17 (3.1)                          | 0 (0.0)                             |
| Dysphonie   | 30 (5.6)                          | 0 (0.0)                             | 22 (4.1)                          | 0 (0.0)                             | 9 (1.7)                           | 0 (0.0)                             |
| Douleur oropharyngée                                    | 30 (5.6)                          | 0 (0.0)                             | 22 (4.1)                          | 0 (0.0)                             | 14 (2.6)                          | 0 (0.0)                             |
| Dyspnée à l'effort                                      | 27 (5.1)                          | 6 (1.1)                             | 29 (5.4)                          | 2 (0.4)                             | 23 (4.3)                          | 0 (0.0)                             |
| Embolie pulmonaire                                      | 21 (3.9)                          | 20 (3.8)                            | 18 (3.3)                          | 16 (3.0)                            | 23 (4.3)                          | 20 (3.7)                            |
| Œdème pulmonaire  | 15 (2.8)                          | 8 (1.5)                             | 4 (0.7)                           | 0 (0.0)                             | 6 (1.1)                           | 4 (0.7)                             |
| Maladie pulmonaire obstructive chronique                | 11 (2.1)                          | 11 (2.1)                            | 8 (1.5)                           | 4 (0.7)                             | 3 (0.6)                           | 2 (0.4)                             |
| Insuffisance respiratoire                               | 9 (1.7)                           | 8 (1.5)                             | 7 (1.3)                           | 4 (0.7)                             | 5 (0.9)                           | 3 (0.6)                             |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>       | <b>298<br/>(56.0)</b>             | <b>120 (22.6)</b>                   | <b>274<br/>(50.7)</b>             | <b>87 (16.1)</b>                    | <b>192 (35.5)</b>                 | <b>62 (11.5)</b>                    |
| Baisse de l'appétit                                     | 123<br>(23.1)                     | 14 (2.6)                            | 115<br>(21.3)                     | 7 (1.3)                             | 72 (13.3)                         | 5 (0.9)                             |
| Hypokaliémie  | 91<br>(17.1)                      | 35 (6.6)                            | 62<br>(11.5)                      | 20 (3.7)                            | 38 (7.0)                          | 11 (2.0)                            |
| Hyperglycémie   | 62<br>(11.7)                      | 28 (5.3)                            | 52 (9.6)                          | 23 (4.3)                            | 19 (3.5)                          | 9 (1.7)                             |
| Hypocalcémie  | 57<br>(10.7)                      | 23 (4.3)                            | 56<br>(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>Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés</b>      | <b>285<br/>(53.6)</b>             | <b>52 (9.8)</b>                     | <b>276<br/>(51.1)</b>             | <b>47 (8.7)</b>                     | <b>217 (40.1)</b>                 | <b>38 (7.0)</b>                     |
| Érythème  | 114<br>(21.4)                     | 33 (6.2)                            | 131<br>(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)                             |
| <b>Troubles psychiatriques</b>                          | <b>255<br/>(47.9)</b>             | <b>37 (7.0)</b>                     | <b>234<br/>(43.3)</b>             | <b>34 (6.3)</b>                     | <b>167 (30.9)</b>                 | <b>14 (2.6)</b>                     |

| Classe de système d'organe/termes préférés <sup>a</sup>             | Rd<br>(N = 532)                   |                                     | Rd18<br>(N = 540)                 |                                     | MPT<br>(N = 541)                  |                                     |
|---|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
|   | Tous grades <sup>b</sup><br>n (%) | Grades <sup>b</sup><br>3-4<br>n (%) | Tous grades <sup>b</sup><br>n (%) | Grades <sup>b</sup><br>3-4<br>n (%) | Tous grades <sup>b</sup><br>n (%) | Grades <sup>b</sup><br>3-4<br>n (%) |
| Insomnie  | 147<br>(27.6)                     | 4 (0.8)                             | 127<br>(23.5)                     | 6 (1.1)                             | 53 (9.8)                          | 0 (0.0)                             |
| Dépression  | 58<br>(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>Troubles vasculaires</b>   | <b>189<br/>(35.5)</b>             | <b>58 (10.9)</b>                    | <b>148<br/>(27.4)</b>             | <b>35 (6.5)</b>                     | <b>138 (25.5)</b>                 | <b>35 (6.5)</b>                     |
| Thrombose veineuse profonde   | 54<br>(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>Blessures, empoisonnement et complications des interventions</b> | <b>180<br/>(33.8)</b>             | <b>43 (8.1)</b>                     | <b>127<br/>(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>Troubles oculaires</b>   | <b>171<br/>(32.1)</b>             | <b>45 (8.5)</b>                     | <b>126<br/>(23.3)</b>             | <b>22 (4.1)</b>                     | <b>86 (15.9)</b>                  | <b>7 (1.3)</b>                      |
| Cataracte   | 73<br>(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>Résultats d'analyses</b>   | <b>169<br/>(31.8)</b>             | <b>47 (8.8)</b>                     | <b>173<br/>(32.0)</b>             | <b>36 (6.7)</b>                     | <b>141 (26.1)</b>                 | <b>30 (5.5)</b>                     |
| Perte de poids  | 72<br>(13.5)                      | 11 (2.1)                            | 78<br>(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>Troubles cardiaques</b>  | <b>155<br/>(29.1)</b>             | <b>63 (11.8)</b>                    | <b>106<br/>(19.6)</b>             | <b>39 (7.2)</b>                     | <b>129 (23.8)</b>                 | <b>46 (8.5)</b>                     |
| Fibrillation auriculaire  | 37 (7.0)                          | 13 (2.4)                            | 25 (4.6)                          | 9 (1.7)                             | 25 (4.6)                          | 6 (1.1)                             |
| Insuffisance cardiaque  | 17 (3.2)                          | 10 (1.9)                            | 16 (3.0)                          | 8 (1.5)                             | 14 (2.6)                          | 9 (1.7)                             |
| Insuffisance cardiaque congestive                                   | 14 (2.6)                          | 8 (1.5)                             | 7 (1.3)                           | 6 (1.1)                             | 9 (1.7)                           | 6 (1.1)                             |
| Infarctus aigu du myocarde  | 6 (1.1)                           | 6 (1.1)                             | 1 (0.2)                           | 1 (0.2)                             | 4 (0.7)                           | 4 (0.7)                             |

| Classe de système d'organe/termes préférés <sup>a</sup>                          | Rd<br>(N = 532)                   |                                     | Rd18<br>(N = 540)                 |                                     | MPT<br>(N = 541)                  |                                     |
|--|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
|  | Tous grades <sup>b</sup><br>n (%) | Grades <sup>b</sup><br>3-4<br>n (%) | Tous grades <sup>b</sup><br>n (%) | Grades <sup>b</sup><br>3-4<br>n (%) | Tous grades <sup>b</sup><br>n (%) | Grades <sup>b</sup><br>3-4<br>n (%) |
| <b>Troubles rénaux et 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>Troubles 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>Néoplasie bénigne, maligne et non spécifiée (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 (REVLIMID<sup>MD</sup>); T = thalidomide. Quand un effet indésirable était signalé à plusieurs reprises pour un terme préféré donné, seul le plus grave était comptabilisé par sujet. Date d'arrêt de la collecte des données = le 24 mai 2013.

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

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

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

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

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

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

Un cas de syndrome de type pneumonie d'hypersensibilité a été signalé avec l'utilisation de REVLIMID<sup>MD</sup>. Le patient recevait REVLIMID<sup>MD</sup> 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 REVLIMID<sup>MD</sup> jusqu'à ce que des examens plus approfondis puissent écarter un syndrome de type pneumonie d'hypersensibilité.

Le [Tableau 4](#) résume le nombre et le pourcentage de sujets présentant une réaction indésirable de grade 1-4 signalée chez  $\geq 5\%$  des sujets de l'un ou l'autre des groupes traités.

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

| Classe de système d'organe/Terms préférés                       | REVLIMID <sup>MD</sup><br>/dexaméthasone<br>(N = 353) | PLACEBO<br>/dexaméthasone<br>(N = 350) |
|---|---|--|
| Sujets ayant présenté au moins une réaction indésirable         | 353 (100.0)   | 350 (100.0)                            |
| <b>Troubles généraux et problèmes au point 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>Troubles gastro-intestinaux</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)                               |

| Classe de système d'organe/Termes préférés                     | REVLIMID <sup>MD</sup><br>/dexaméthasone<br>(N = 353) | PLACEBO<br>/dexaméthasone<br>(N = 350) |
|--|---|--|
| 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>Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs</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>Troubles 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)                               |
| 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>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</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>Troubles des systèmes sanguin et 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)                                |

| Classe de système d'organe/Termes préférés            | REVLIMID <sup>MD</sup><br>/dexaméthasone<br>(N = 353) | PLACEBO<br>/dexaméthasone<br>(N = 350) |
|---|---|--|
| Lymphopénie   | 20 (5.7)  | 6 (1.7)                                |
| <b>Troubles 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>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b> | <b>202 (57.2)</b>                                     | <b>158 (45.1)</b>                      |
| Erythème SAI  | 76 (21.5)   | 35 (10.0)                              |
| Diaphorèse accrue                                     | 34 (9.6)  | 25 (7.1)                               |
| Sécheresse de la peau                                 | 33 (9.3)  | 16 (4.6)                               |
| Prurit  | 26 (7.4)  | 18 (5.1)                               |
| Contusion   | 21 (5.9)  | 17 (4.9)                               |
| Diaphorèse nocturne                                   | 18 (5.1)  | 17 (4.9)                               |
| Œdème du visage                                       | 15 (4.2)  | 20 (5.7)                               |
| <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>Résultats d'analyses</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>Troubles 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>Troubles oculaires</b>                             | <b>121 (34.3)</b>                                     | <b>91 (26.0)</b>                       |
| Vision trouble  | 60 (17.0)   | 40 (11.4)                              |
| <b>Troubles endocriniens</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'une même réaction indésirable n'est comptabilisé qu'une fois dans cette catégorie de réactions indésirables.

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

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

| <b>Termes préférés**</b>                           | <b>REVLIMID<sup>MD</sup>/<br/>dexaméthasone<br/>(N = 353)</b> | <b>PLACEBO/<br/>dexaméthasone<br/>(N = 350)</b> |
|--|---|---|
| Sujets ayant présenté au moins une RI de grade 3/4 | 294   | 244   |
| Neutropénie  | 125 (35.4)  | 12 (3.4)  |
| Thrombocytopénie                                   | 46 (13.0)   | 22 (6.3)  |
| Anémie SAI   | 38 (10.8)   | 21 (6.0)  |
| Pneumonie SAI                                      | 32 (9.1)  | 19 (5.4)  |
| Thrombose veineuse profonde                        | 28 (7.9)  | 12 (3.4)  |
| Hyperglycémie SAI                                  | 27 (7.6)  | 27 (7.7)  |
| Fatigue  | 23 (6.5)  | 17 (4.9)  |
| Hypokaliémie                                       | 20 (5.7)  | 5 (1.4)   |
| Faiblesse musculaire SAI                           | 20 (5.7)  | 11 (3.1)  |
| Asthénie   | 17 (4.8)  | 18 (5.1)  |
| Hypocalcémie                                       | 16 (4.5)  | 6 (1.7)   |
| Fibrillation auriculaire                           | 14 (4.0)  | 4 (1.1)   |
| Leucopénie SAI                                     | 14 (4.0)  | 1 (0.3)   |
| Embolie pulmonaire                                 | 14 (2.0)  | 3 (0.9)   |
| Diarrhée SAI                                       | 11 (3.1)  | 4 (1.1)   |
| Lymphopénie  | 11 (3.1)  | 4 (1.1)   |
| Dépression   | 10 (2.8)  | 6 (1.7)   |
| Dyspnée SAI  | 10 (2.8)  | 10 (2.9)  |
| Hypophosphatémie                                   | 10 (2.8)  | 0 (0.0)   |
| Syncope  | 10 (2.8)  | 4 (1.1)   |
| Douleurs osseuses                                  | 8 (2.3)   | 5 (1.4)   |
| Confusion  | 8 (2.3)   | 10 (2.9)  |
| Constipation                                       | 8 (2.3)   | 2 (0.6)   |
| Neutropénie fébrile                                | 8 (2.3)   | 0 (0.0)   |
| Étourdissements                                    | 7 (2.0)   | 3 (0.9)   |
| Nausées  | 7 (2.0)   | 2 (0.6)   |
| Neuropathie SAI                                    | 7 (2.0)   | 4 (1.1)   |
| Déshydratation                                     | 6 (1.7)   | 8 (2.3)   |
| Hypertension SAI                                   | 6 (1.7)   | 7 (2.0)   |
| Pyrexie  | 5 (1.4)   | 12 (3.4)  |
| Insuffisance rénale SAI                            | 5 (1.4)   | 11 (3.1)  |
| Infection respiratoire SAI                         | 4 (1.1)   | 7 (2.0)   |
| Hypotension SAI                                    | 3 (0.8)   | 7 (2.0)   |

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

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

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés dans les essais cliniques

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

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

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

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Très courantes                 | ≥ 1/10 (≥ 10%)                                |
| Courantes (fréquentes)         | ≥ 1/100 et < 1/10 (≥ 1 % et < 10 %)           |
| Peu courantes (peu fréquentes) | ≥ 1/1000 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 toutes les réactions indésirables signalées chez moins de 5 % des patients au cours de l'étude. Toutes les réactions qualifiées de peu courantes sont survenues chez 1 patient sur 148 (essai non contrôlé) et 1 un patient sur 138 (essai avec témoins sous placebo).

#### **Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :**

Courants : lymphadénopathie, granulocytopenie, polycythémie, splénomégalie

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

#### **Troubles cardiaques :**

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

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

#### **Troubles congénitaux, familiaux et génétiques :**

Peu courants : pseudoxanthome élastique

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

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

Peu courants : troubles auditifs, hypoacousie

#### **Troubles endocriniens :**

Courant : hyperthyroïdie

Peu courants : maladie d'Addison, goitre

#### **Troubles oculaires :**

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

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

### **Troubles gastro-intestinaux :**

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

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

### **Troubles généraux et problèmes au point d'administration :**

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

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

### **Troubles hépatobiliaires :**

Courants : hyperbilirubinémie, cholélithiase

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

### **Troubles du système immunitaire :**

Courants : hypersensibilité, allergie saisonnière

Peu courants : hypogammaglobulinémie

### **Infections et infestations :**

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

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

### **Blessures, empoisonnements et complications des interventions :**

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

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

### **Résultats d'analyses :**

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

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

### **Troubles du métabolisme et de la nutrition :**

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

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

### **Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :**

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

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

Courants : cancer basocellulaire, cancer spinocellulaire, kératose séborrhéique

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

### **Troubles du système nerveux :**

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

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

### **Troubles psychiatriques :**

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

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

### **Troubles rénaux et urinaires :**

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

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

### **Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :**

Courants : métrorragie, hémorragie vaginale, douleur mammaire, dysménorrhée

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

### **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :**

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

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

### **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :**

Courants : érythème prurigineux, urticaire, œdème du visage, prurit généralisé, éruptions érythémateuses, érythème papulaire, ulcères de décubitus, dermatite allergique, exanthème, œdème périorbital, trouble pigmentaire, érythème maculaire, rosacée, changement de

coloration de la peau, irritation cutanée, enflure du visage, ulcère cutané, dermite de stase, acné, purpura, érythème exfoliatif, trouble cutané, fissures cutanées

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

### **Interventions chirurgicales et médicales**

Peu courantes : écoulement des sinus nasaux

### **Troubles vasculaires :**

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

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

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

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

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

**Troubles cardiaques** : fibrillation auriculaire

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

**Infections et infestations** : pneumonie, septicémie

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

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : embolie pulmonaire

**Troubles vasculaires** : thrombose veineuse profonde

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

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

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

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Très courantes                 | $\geq 1/10$ ( $\geq 10\%$ )                                     |
| Courantes (fréquentes)         | $\geq 1/100$ et $< 1/10$ ( $\geq 1\%$ et $< 10\%$ )             |
| Peu courantes (peu fréquentes) | $\geq 1/1000$ 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                     | $< 1/10\ 000$ ( $< 0,01\%$ )                                    |

### **Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :**

Courants : neutropénie fébrile, neutropénie, anémie SAI, thrombocytopénie

Peu courants : pancytopénie, lymphadénopathie

**Troubles cardiaques :**

Courants : fibrillation auriculaire

Peu courants : insuffisance cardiaque congestive, flutter auriculaire

**Troubles endocriniens :**

Peu courants : insuffisance surrénalienne SAI

**Troubles oculaires :**

Peu courants : cécité

**Troubles gastro-intestinaux :**

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

**Troubles généraux et problèmes au point d'administration :**

Courants : pyrexie

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

**Infections et infestations :**

Courants : pneumonie SAI

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

**Résultats d'analyses :**

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

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :**

Courants : hyperglycémie SAI

Peu courants : déshydratation, hypocalcémie, hypokaliémie

**Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :**

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

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

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

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

**Troubles du système nerveux :**

Courants : accident vasculaire cérébral

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

**Troubles psychiatriques :**

Peu courants : dépression, confusion, délire SAI, insomnie

**Troubles rénaux et urinaires :**

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

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :**

Courants : embolie pulmonaire

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :**

Peu courants : changement de coloration de la peau

**Troubles vasculaires :**

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

## **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

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

**Réactions allergiques** : œdème angioneurotique, anaphylaxie, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (ou DRESS pour drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)

**Troubles endocriniens** : hyperthyroïdie, hypothyroïdie

**Troubles gastro-intestinaux** : pancréatite

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

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

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

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

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

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

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

**Troubles musculosquelettiques** : douleurs des extrémités, rhabdomyolyse

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

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

**Troubles rénaux** : atteinte rénale

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

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

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

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

### 9.3 Interactions médicament-comportement

REVLIMID<sup>MD</sup> peut être associé à des étourdissements et de la fatigue. Par conséquent, il faut conseiller aux patients de faire preuve de prudence s'ils font fonctionner de la machinerie ou s'ils conduisent.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

La liste de médicaments apparaissant au [Tableau 6](#) est fondée sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (c.-à-d. médicaments considérés comme étant contre-indiqués).

**Tableau 6: Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

| [Nom propre/<br>nom usuel] | Source<br>de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|----------------------------|---------------------|-------|----------------------|
|----------------------------|---------------------|-------|----------------------|

|           |    |   |  |
|-----------|----|---|--|
| Digoxine  | EC | Lors de la coadministration de digoxine et de REVLIMID <sup>MD</sup> , l'ASC de la <b>digoxine</b> n'a pas été significativement différente; cependant, la C <sub>max</sub> de la digoxine a augmenté de 14 %.  | Une surveillance périodique des taux plasmatiques de digoxine, selon le jugement clinique et les pratiques cliniques standard, est recommandée chez les patients qui reçoivent ce médicament durant l'administration de REVLIMID <sup>MD</sup> .   |
| Warfarine | EC | La coadministration de warfarine et de plusieurs doses de 10 mg de REVLIMID <sup>MD</sup> 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 REVLIMID <sup>MD</sup> . Une surveillance périodique des taux plasmatiques de warfarine, selon le jugement clinique et les pratiques cliniques standard, est recommandée chez les patients qui reçoivent ce médicament durant l'administration de REVLIMID <sup>MD</sup> . |

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

REVLIMID<sup>MD</sup> s'absorbe aussi bien avec ou sans aliments.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

### 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

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

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

## 10.2 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 été jusqu'à 242/mm<sup>3</sup> au jour 8, avec des taux encore considérablement moindres par rapport aux valeurs de départ au moment de la vérification après l'étude.

### Électrocardiographie

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

- **Syndromes myélodysplasiques**

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

- **Myélorome 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 myélorome malin due à une activité antitumorale directe, à l'altération du micro-environnement de la moelle osseuse et à la modulation immunitaire.

### 10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la lénalidomide a été évaluée dans le cadre d'une étude à l'insu avec témoins sous placebo qui portait sur une dose orale simple croissante (voir [Tableau 7](#)). Les doses orales simples de 5, 20, 50, 100, 200 et 400 mg ont été administrées chez les sujets à jeun. Dix-neuf sujets ont participé à l'étude et 15 l'ont menée à terme.

**Tableau 7: Résumé des paramètres pharmacocinétiques chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé Moyenne géométrique**

| Dose   | C <sub>max</sub> (ng/mL) | t <sub>1/2</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 lénalidomide ont été évaluées chez des sujets atteints de SMD qui ont reçu une seule dose de 10 mg de REVLIMID<sup>MD</sup> ou de multiples doses de REVLIMID<sup>MD</sup> (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  $C_{max}$  pouvant être observée environ une heure après l'administration de la dose. La lénalidomide ne s'accumule pas dans le plasma lors de doses multiples de 10 mg par jour. L'exposition moyenne ( $ASC_{\infty}$ ) chez les patients atteints de SMD est d'environ 57 % plus élevée que chez des sujets de sexe masculin en bonne santé, probablement en lien avec le ralentissement de la fonction rénale associée à la pathologie des SMD et secondaire à l'avancée en âge chez cette population de patients. Chez deux sujets qui avaient  $30 \leq ClCr < 50$  mL/min, l'exposition après cinq heures (ASC) au jour 14 était de 70 % supérieure à celle qui s'observait chez les sujets présentant une  $ClCr > 80$  mL/min.

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

#### **Distribution :**

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

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

#### **Métabolisme :**

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

Dans des préparations de foie humain in vitro, la lénalidomide ne subit pas de métabolisme oxydatif (cytochrome P450) ou conjugatif. L'hydrolyse non enzymatique de la lénalidomide survient dans un milieu aqueux et dans le plasma. La lénalidomide in vitro n'inhibe ni n'induit les enzymes du cytochrome P450, ce qui laisse supposer que les interactions médicament-médicament cliniquement pertinentes avec les substrats du cytochrome P450 sont peu probables.

#### **Élimination :**

Chez des volontaires en bonne santé, environ les deux tiers de la lénalidomide sont éliminés sous forme inchangée par excrétion urinaire. Le processus excède le taux de filtration glomérulaire et, par conséquent, la sécrétion active pourrait contribuer à l'excrétion rénale globale de la lénalidomide. La lénalidomide est un substrat faible, mais non un inhibiteur de la glycoprotéine P, donnant à penser que les interactions médicament-médicament sont peu probables avec les substrats et inhibiteurs de la glycoprotéine P.

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><br>(N = 34)                     | Japonais <sup>a</sup><br>(N = 12) | Chinois<br>(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 chez des patients asiatiques, on n'observe aucune différence cliniquement pertinente au plan des paramètres pharmacocinétiques de la lénalidomide comparativement aux paramètres pharmacocinétiques chez des patients de race blanche.

#### **Interactions médicamenteuses**

La pharmacocinétique de la lénalidomide (25 mg/jour), administrée seule ou en association avec la dexaméthasone (40 mg/jour), a été évaluée chez des sujets japonais et chinois préalablement traités pour le myélome multiple (voir [Tableau 10](#)). La dexaméthasone n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la lénalidomide.

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

| Paramètre                     | Sujets japonais <sup>a</sup>   |                                 | Sujets chinois <sup>b</sup>     |                                 |
|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                               | Len 25 mg<br>Jour 1<br>(N = 6) | Len + Dex<br>Jour 12<br>(N = 6) | Len 25 mg<br>Jour 7<br>(N = 11) | Len + Dex<br>Jour 8<br>(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<br>(1.00-1.97)            | 2.76<br>(0.53-4.0)              | 1.5 (0.5-3.1)                   | 1.00<br>(0.50-2.98)             |
| ASC <sub>T</sub><br>(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 3-12 et la dexaméthasone, à raison de 40 mg par jour aux Jours 2-4 et 9-12.

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

L'augmentation moyenne de l'ASC<sub>∞</sub> a été de 137 %, 274 % et 372 % respectivement chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée, grave et terminale, comparativement aux sujets sains et aux patients légèrement insuffisants (n = 12).

L'insuffisance rénale n'a eu aucun effet sur l'absorption suivant l'administration par voie orale ( $C_{\max}$  et  $t_{\max}$ ).

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

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15 et 30 °C.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

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

À moins de circonstances exceptionnelles, il ne faut pas modifier l'emballage de REVLIMID<sup>MD</sup>. Le cas échéant, seul le pharmacien peut s'en charger.

## PART II: SCIENTIFIC INFORMATION

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

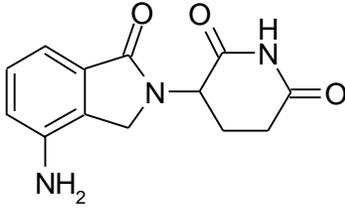
#### Substance pharmaceutique

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 :  $C_{13}H_{13}N_3O_3$ , 259,3

Formule de structure :



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

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 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 REVLIMID<sup>MD</sup> (lénalidomide) dans le traitement de l'anémie justiciable de transfusions due à un SMD de risque faible ou intermédiaire-1 avec anomalie cytogénétique del 5q (q31-33) isolée ou accompagnée d'autres anomalies cytogénétiques.

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

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

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

Étude de phase III 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 III multicentrique, randomisée, à double insu, avec témoins sous placebo qui a comparé deux doses de REVLIMID<sup>MD</sup> orales à un placebo chez des sujets dépendants de transfusions de culots globulaires atteints de SMD de risque faible ou intermédiaire-1 selon l'IPSS, associé à une anomalie cytogénétique del 5q avec ou sans autres anomalies cytogénétiques. Cette étude a été réalisée en deux phases : une phase thérapeutique à double insu (jusqu'à un maximum de 52 semaines) au cours de laquelle 205 sujets ont été assignés aléatoirement soit à 10 mg de REVLIMID<sup>MD</sup> pendant 21 jours de cycle de 28 jours (cyclique), soit à 5 mg de REVLIMID<sup>MD</sup> en continu, soit à un placebo; et une phase de prolongation ouverte (maximum de 105 semaines). Les sujets qui ont mené à terme avec succès la phase à double insu et les sujets qui ne présentaient pas au moins une réponse érythroïde mineure (réduction de 50 % des transfusions de culots globulaires) à la semaine 16 d'un traitement à double insu ont fait l'objet d'une levée de l'insu et ont été admissibles à REVLIMID<sup>MD</sup> selon le protocole ouvert en schémas posologiques de 5 mg ou de 10 mg.

Les caractéristiques des patients et de leur maladie au départ chez les sujets des populations en intention de traiter des deux études sont résumées au [Tableau 11](#) ci-dessous.

**Tableau 11: Caractéristiques démographiques et pathologiques initiales**

| Paramètre                       | Étude de phase II<br>(N = 148) | Étude de phase III<br>(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                            | 48 (32.4)                      | 82 (40.0)                       |
| > 65                            | 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 blastes médullaires + score du caryotype + score des cytopénies)

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

### Résultats des études

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

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

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

### Tableau 12: Résultats au plan de l'efficacité pour REVLIMID<sup>MD</sup> dans les SMD avec del 5q (populations IdT)

| Paramètres d'efficacité   | Étude de phase II                       | Étude de phase III<br>(phases à double insu et ouverte) |                    |
|---|---|---|--------------------|
|   | REVLIMID <sup>MD</sup> 10 mg<br>N = 148 | REVLIMID <sup>MD</sup> 10 mg<br>N = 69                  | Placebo<br>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><br>(Min, Max)                   | 5.6<br>(2.2, 40.7)                      | 6.2<br>(1.8, 10.0)                                      | 2.6<br>(1.5, 4.4)  |
| <b>Temps médian avant l'autonomie transfusionnelle (semaines)<sup>c</sup></b><br>(Min, Max) | 4.1<br>(0.3, 49.0)                      | 4.6<br>(0.3, 14.7)                                      | 0.3<br>(0.3, 24.1) |

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

- \* Selon la réponse sous forme d'autonomie à l'égard des culots globulaires chez les sujets de la phase à double insu qui sont devenus indépendants des culots globulaires pendant au moins 56 jours
- <sup>^</sup> Réponse au plan de l'autonomie à l'égard des culots globulaires chez les sujets de la phase à double insu qui sont devenus indépendants des culots globulaires pendant au moins 182 jours (paramètre principal de l'étude MDS-004)
- a L'absence totale de perfusions intraveineuses de culots globulaires durant n'importe quelle séquence de 56 jours consécutifs durant la période de traitement et une augmentation de l'Hb d'au moins 1 g/dL par rapport au minimum durant la période de sélection/au départ jusqu'au maximum atteint pendant la période d'autonomie transfusionnelle, à l'exclusion des 30 premiers jours suivant la dernière transfusion avant la période sans transfusion.
- b Changement du taux d'hémoglobine entre les valeurs de départ et la valeur maximum durant la période de réponse, cette dernière étant définie comme le temps écoulé à partir de 30 jours suivant la dernière transfusion avant d'atteindre l'autonomie transfusionnelle jusqu'à la transfusion suivante ou jusqu'à la dernière évaluation pour les sujets qui n'avaient pas reçu une transfusion subséquente au cours de la période de l'étude.
- c Mesuré à partir du jour de la première dose du médicament expérimental jusqu'au premier jour de la première période de 56 jours sans transfusions.

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

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

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

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

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

#### *Progression vers la leucémie myéloïde aiguë (LMA)*

Dans l'étude de phase III, la durée médiane du suivi pour tous les patients qui avaient été traités par REVLIMID<sup>MD</sup> indépendamment de la randomisation des groupes, de la dose ou de la phase de l'étude a été de 35,2 mois (2,9 ans; éventail : 0,4, 70,8 mois ; n = 194). Dans l'ensemble, l'incidence de la progression vers la LMA durant la période entière de l'étude a été de 30,2 %. Chez tous les sujets qui ont reçu REVLIMID<sup>MD</sup>, 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 II (population en IdT, n = 147) et de l'étude de phase III (sujets assignés à REVLIMID<sup>MD</sup>, n = 138) est de 0,146 et 0,152 à 2 ans, 0,1741, et 0,2151 à 3 ans et de 0,2216 et 0,2974 à 5 ans (fonction de l'incidence cumulative, test de Gray : p = 0,2259). Dans l'analyse de Kaplan-Meier du risque de progression vers la LMA avec le temps, l'intervalle médian avant progression vers une LMA a été de 57 mois chez les sujets assignés au placebo; l'intervalle médian avant progression vers une LMA chez les sujets assignés à REVLIMID<sup>MD</sup> 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 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 REVLIMID<sup>MD</sup> (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

#### **Myélome multiple**

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

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

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

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

En tout, 1623 patients ont été inscrits à l'étude. Les caractéristiques démographiques et pathologiques des patients au départ étaient équilibrées entre les trois groupes (voir [Tableau 13](#)).

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

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

|   | <b>Groupe Rd<br/>(N = 535)</b> | <b>Groupe Rd18<br/>(N = 541)</b> | <b>Groupe MPT<br/>(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)                      |
| $> 75$ 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 <sup>b</sup>                  |            |            |            |
| 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(13q) ou monosomie 13, del(17p), gain 1q; les catégories de risque non défavorable incluent : hyperdiploïdie favorable : t(11;14), gains de 5/9/15; normal : résultat normal, gains autres que 5/9/15, IgH-délétion; et risque incertain : les sondes utilisées pour l'analyse ne permettent pas de classer le sujet dans l'une ou l'autre des catégories de risque. Non évaluable : aucun spécimen reçu, échec du test ou nombre insuffisant de cellules pour analyse.

### Résultats de l'étude

L'analyse finale de la SSP, le paramètre principal, avec le 24 mai 2013 comme date de fin de la collecte des données, a été effectuée sur 960 événements (59 % de la population en IdT). La SSP a été significativement plus longue dans le groupe Rd que dans le groupe MPT : RR 0,72 (IC à 95 % : 0,61-0,85 p < 0,0001) (voir [Tableau 14](#) et [Figure 1](#)).

Pour l'analyse intérimaire de la SG, avec le 3 mars 2014 comme date de fin de la collecte des données, la durée médiane du suivi pour tous les patients ayant survécu était de 45,5 mois, avec 697 événements sous forme de décès, représentant 78 % des événements préséparés requis pour l'analyse planifiée finale de la SG (697/896 des événements finaux pour la SG). Le RR observé pour la SG a été de 0,75 pour le groupe Rd versus groupe MPT (IC à 95 % : 0,62 – 0,90) (voir [Tableau 14](#)).

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

| Paramètre de l'étude | Groupe Rd | Groupe Rd18 | Groupe MPT |
|----------------------|-----------|-------------|------------|
|----------------------|-----------|-------------|------------|

|   | (N = 535)         | (N = 541)                   | (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> ; valeur p <sup>d</sup>                     |                   |                             |                   |
| Rd p/r à MPT  |                   | 0,72 (0,61, 0,85); < 0,0001 |                   |
| Rd p/r à Rd18   |                   | 0,70 (0,60, 0,82); < 0,0001 |                   |
| Rd18 p/r à MPT  |                   | 1.03 (0.89, 1.20); 0.7035   |                   |
| <b>Survie globale – Intérimaire (mois)<sup>g</sup></b>                  |                   |                             |                   |
| Nombre d'événements 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 p/r à MPT  |                   | 0.75 (0.62, 0.90)           |                   |
| Rd p/r à Rd18   |                   | 0.91 (0.75, 1.09)           |                   |
| Rd18 p/r à 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 = REVLIMID; Rd = Rd administré jusqu'aux premiers signes documentés de progression de la maladie; Rd18 = Rd administré pendant ≤ 18 cycles; T = Thalidomide; TBRP = très bonne réponse partielle; vs = versus.

<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

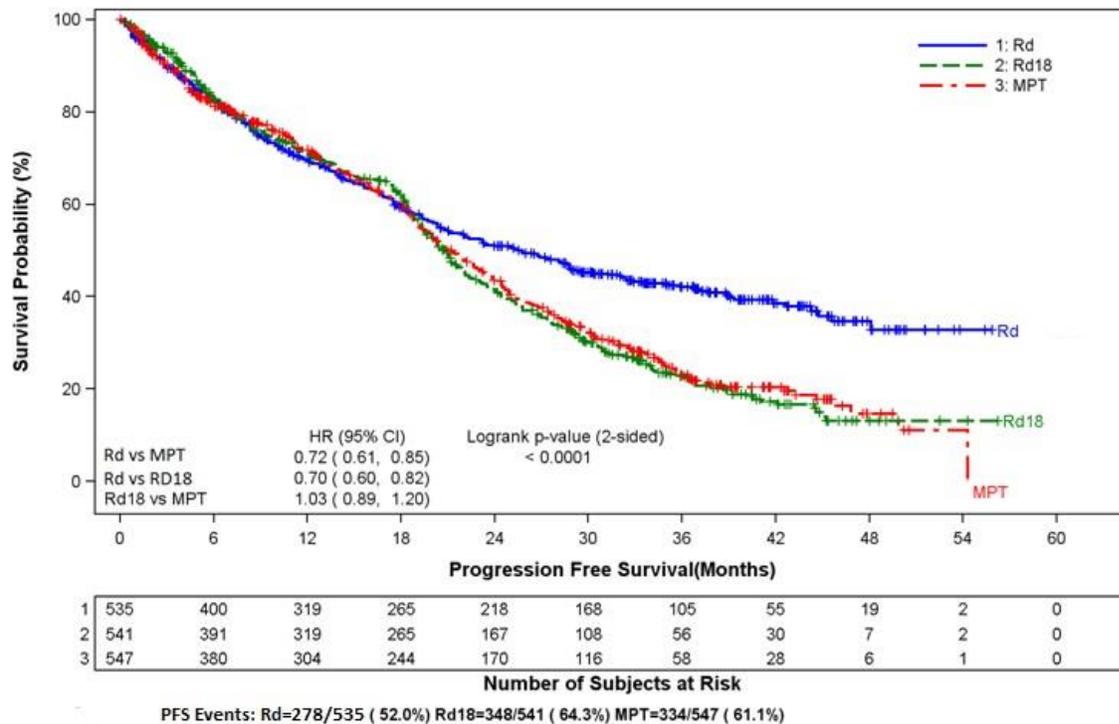
<sup>d</sup> La valeur p se fonde sur le test log-rank non stratifié des différences entre les courbes de Kaplan-Meier des différents groupes indiqués

<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 IdT)  
Date limite de la collecte des données : le 24 mai 2013**



IC = intervalle de confiance; d = dexaméthasone à faible dose; RR = risque relatif; CIAR = Comité indépendant d'adjudication de la réponse; M = melphalan; P = prednisone; SSP = survie sans progression; R = REVLIMID; 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, avec témoins sous placebo chez des patients atteints de myélome multiple ayant déjà été traité

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

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

Dans les deux études, les sujets du groupe sous REVLIMID<sup>MD</sup>/dexaméthasone ont pris 25 mg de REVLIMID<sup>MD</sup> par voie orale une fois par jour des jours 1 à 21 et un placebo correspondant en capsule, une fois par jour, des jours 22 à 28 de chaque cycle de 28 jours. Les sujets du groupe sous placebo/dexaméthasone ont pris une capsule de placebo des jours 1 à 28 de chaque cycle de 28 jours. Les sujets des deux groupes traités prenaient 40 mg de dexaméthasone par voie orale, une fois par jour, des jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 de chaque

cycle de 28 jours pendant les quatre premiers cycles de traitement. La dose de dexaméthasone était ramenée à 40 mg par voie orale, une fois par jour, des jours 1 à 4 de chaque cycle de 28 jours après les quatre premiers cycles de traitement. Dans les deux études, le traitement devait se poursuivre jusqu'à progression de la maladie. Des ajustements de la dose ont été autorisés sur la base des résultats cliniques et des résultats des analyses de laboratoire. Des réductions séquentielles de doses à 15 mg par jour, 10 mg par jour et 5 mg par jour étaient autorisées en cas de toxicité (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Le [Tableau 15](#) résume les caractéristiques initiales des patients et de leur maladie dans les deux études. Dans les deux études, les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales étaient comparables dans les groupes sous REVLIMID<sup>MD</sup>/dexaméthasone et placebo/dexaméthasone.

**Tableau 15: Caractéristiques démographiques et pathologiques initiales**

|  | MM-009<br>(Date limite : 28 juin 2005)                      |   | MM-010<br>(Date limite : 3 août 2005)                        |   |
|--|---|---|--|---|
|  | REVLIMID <sup>MD</sup> /<br>Dexamé-<br>thasone<br>(N = 177) | PLACEBO/<br>Dexamét-<br>hasone<br>(N = 176) | REVLIMID <sup>MD</sup> /<br>/dexamé-<br>thasone<br>(N = 176) | PLACEBO/<br>Dexamé-<br>thasone<br>(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 0-1  | 157 (88.7%)   | 168 (95.5%)                                 | 150 (85.2%)  | 144 (82.3%)                                 |
| <b>Caractéristiques pathologiques</b>                                |   |   |  |   |
| Stade du myélome multiple au départ[b]                               |   |   |  |   |
| I  | 6 (3.4%)  | 5 (2.8%)                                    | 11 (6.3%)  | 8 (4.6%)                                    |
| II   | 56 (31.6%)  | 55 (31.3%)                                  | 50 (28.4%)   | 57 (32.6%)                                  |
| III  | 114 (64.4%)   | 116 (65.9%)                                 | 115 (65.3%)  | 110 (62.9%)                                 |
| III  | 1 (0.6%)  | 0 (0%)                                      | 0 (0%)   | 0 (0%)                                      |
| Manquant   |   |   |  |   |
| Taux médian (min, max) de $\beta_2$ -microglobuline au départ (mg/L) | 3.65 (1.1, 45.0)  | 3.30 (1.3, 15.2)                            | 3.35 (1, 14.4)   | 3.25 (1.3, 25.3)                            |
| <b>Nombre de traitements antérieurs</b>                              |   |   |  |   |

|  | MM-009<br>(Date limite : 28 juin 2005)                      |   | MM-010<br>(Date limite : 3 août 2005)                       |   |
|--|---|---|---|---|
|  | REVLIMID <sup>MD</sup> /<br>Dexamé-<br>thasone<br>(N = 177) | PLACEBO/<br>Dexamé-<br>thasone<br>(N = 176) | REVLIMID <sup>MD</sup> /<br>dexamé-<br>thasone<br>(N = 176) | PLACEBO/<br>Dexamé-<br>thasone<br>(N = 175) |
| Nombre de<br>traitements<br>antimyélorne<br>antérieurs | 68 (38.4%)<br>109 (61.6%)                                   |   |   |   |
| 1  |   | 67 (38.1%)                                  | 56 (31.8%)  | 57 (32.6%)                                  |
| ≥ 2  |   | 109 (61.9%)                                 | 120 (68.2%)   | 118 (67.4%)                                 |
| <b>Types de traitements<br/>antérieurs</b>             |   |   |   |   |
| Greffe de cellules<br>souches                          | 61.0%   | 60.2%                                       | 56.3%   | 53.7%                                       |
| Thalidomide  | 41.8%   | 45.5%                                       | 30.1%   | 38.3%                                       |
| Dexaméthasone  | 80.8%   | 70.5%                                       | 65.9%   | 68.6%                                       |
| Bortézomib   | 10.7%   | 11.4%                                       | 4.5%  | 4.0%  |
| Melphalan  | 33.3%   | 30.7%                                       | 56.3%   | 52.0%                                       |
| Doxorubicine   | 54.8%   | 51.1%                                       | 55.7%   | 56.6%                                       |

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

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

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

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

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

### Résultats

#### Analyses du TTP selon le protocole (paramètre principal)

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

Au moment de l'analyse intérimaire pré-planifiée, les critères d'interruption prédéterminés associés à la supériorité du paramètre d'efficacité principal, le TTP (défini en vertu du

protocole), avaient été surpassés avec une valeur  $p < 0,001$  en faveur du groupe sous REVLIMID<sup>MD</sup>/dexaméthasone. Les deux études ont montré que l'association REVLIMID<sup>MD</sup>/dexaméthasone était significativement supérieure à la dexaméthasone seule pour le paramètre TTP (voir [Tableau 16](#)).

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

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

|  | Statistiques                   | MM-009<br>(limite : 28 juin 2005)                      |  | MM-010<br>(limite : 3 août 2005)                       |  |
|--|--------------------------------|--|--|--|--|
|  |                                | REVLIMID <sup>MD</sup> /<br>Dexaméthasone<br>(N = 177) | PLACEBO/<br>Dexaméthasone<br>(N = 176) | REVLIMID <sup>MD</sup> /<br>Dexaméthasone<br>(N = 176) | PLACEBO/<br>Dexaméthasone<br>(N = 175) |
| TTP [a]                                      | N                              | 177  | 176                                    | 176  | 175                                    |
| Progression                                  | n (%)                          | 92 (52.0)  | 132 (75.0)                             | 82 (46.6)  | 142 (81.1)                             |
| Données censurées                            | n (%)                          | 85 (48.0)  | 44 (25.0)                              | 94 (53.4)  | 33 (18.9)                              |
| TTP global (semaines)                        | Médiane [b]<br>[IC à 95 %] [c] | 48.1<br>[36.9, 61.4]                                   | 20.1<br>[16.7, 23.1]                   | 48.7<br>[40.9, 72.1]                                   | 20.1<br>[18.1, 20.7]                   |
|  | Moyenne [b]                    | 39.0   | 20.6                                   | 38.0   | 22.9                                   |
|  | É.-T.                          | 28.55  | 19.17                                  | 27.08  | 19.03                                  |
|  | Min, Max                       | 0.0, 106.9   | 0.0, 93.1                              | 0.1, 93.4  | 0.3, 90.1                              |
| Coefficient de risque [IC à 95 %] [d]        |                                | 0.354 [0.270, 0.466]                                   |  | 0.351 [0.266, 0.463]                                   |  |
| Test de Mantel-Haenszel pour la valeur p [e] |                                | < 0,001  |  | < 0,001  |  |

NE, non évaluable

[a] Le délai jusqu'à progression (TTP) correspondait à l'intervalle séparant la randomisation et la survenue d'un premier épisode de l'un ou l'autre des événements suivants : 1) progression de la maladie selon les critères de réponse du myélome établis par Bladé et coll., 2) suspension de la phase thérapeutique en raison de la progression de la maladie selon l'investigateur, confirmé ou non par les critères de Bladé et coll. (TTP mesuré jusqu'à la date de la dernière visite) ou mortalité secondaire à la progression de la maladie durant la phase de traitement (TTP mesuré jusqu'à la date du décès, si le décès est survenu au moment de l'arrêt du traitement ou avant). Le TTP a été censuré à la date de la dernière évaluation de la réponse chez les sujets qui 1) n'avaient pas connu de progression au moment de l'analyse, 2) se sont retirés de la phase de traitement avant que l'on puisse documenter une progression, y compris les sujets décédés de causes indépendantes du myélome multiple ou 3) ont reçu un autre traitement antimyélome, sans progression documentée ou ont éprouvé des réactions indésirables intolérables (chez ces sujets, la date de la dernière évaluation de leur réponse avant la prise d'un autre traitement antimyélome a été utilisée comme date censurée).

[b] La valeur médiane se fonde sur une estimation de Kaplan-Meier et la moyenne est la moyenne univariée sans ajustement pour censure (c.-à-d., les valeurs moyennes représentent le TTP moyen documenté à la date limite fixée pour l'enregistrement des données, sans tenir compte du fait qu'un nombre substantiel de sujets qui n'avaient pas encore connu de progression ont continué de participer à l'étude).

[c] Intervalle de confiance (IC) à 95 % appliqué au paramètre TTP médian global.

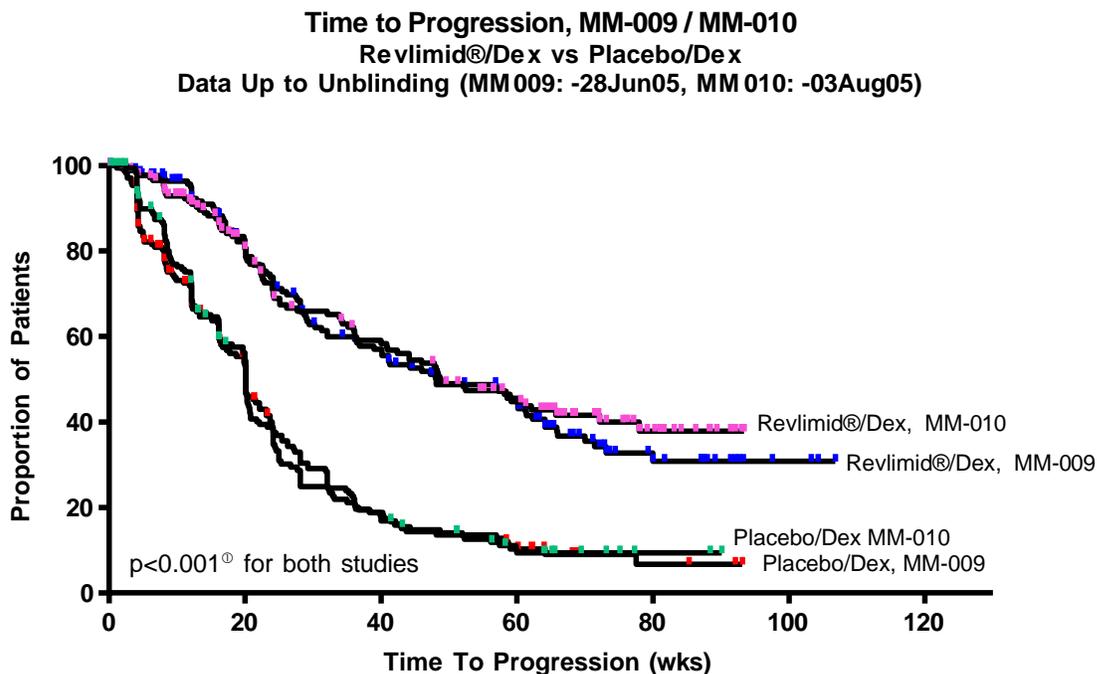
[d] Sur la base d'un modèle des risques proportionnels comparant les fonctions de risque associées aux groupes traités (REVLIMID<sup>MD</sup>/dexaméthasone:placebo/dexaméthasone)

[e] La valeur p se fonde sur un test logarithmique par rangs non stratifié à deux variables appliquées aux différences de courbes de survie entre les groupes traités.

La supériorité de REVLIMID<sup>MD</sup>/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 antimyélome précédents 1 vs  $> 1$ ).

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

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



⊙ p-value from log-rank test

*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 de TTP spécifique au protocole. Des différences très significatives ont été observées entre les groupes ( $p < 0,001$ ) en faveur de REVLIMID<sup>MD</sup>/dexaméthasone en association dans les deux études (voir [Tableau 17](#)).

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

|  | Statistiques                     | MM-009<br>(limite : 28 juin 2005)                           |   | MM-010<br>(limite : 3 août 2005)                            |   |
|--|----------------------------------|---|---|---|---|
|  |                                  | REVLIMID <sup>MD</sup> /<br>Dexamé-<br>thasone<br>(N = 177) | PLACEBO/<br>Dexamé-<br>thasone<br>(N = 176) | REVLIMID <sup>MD</sup> /<br>Dexamé-<br>thasone<br>(N = 176) | PLACEBO/<br>Dexamé-<br>thasone<br>(N = 175) |
| SSP [a] Délai<br>Progression<br>Données<br>censurées | N<br>n (%)<br>n (%)              | 177<br>93 (52.5)<br>84 (47.5)                               | 176<br>134 (76.1)<br>42 (23.9)              | 176<br>95 (54.0)<br>81 (46.0)                               | 175<br>148 (84.6)<br>27 (15.4)              |
| SSP globale<br>(semaines)                            | Médiane [b]<br>[IC à 95 %][c]    | 48.0<br>[36.9, 61.4]  | 20.1<br>[16.4, 23.1]                        | 44.1<br>[34.3, 59.0]  | 20.1<br>[16.1, 20.4]                        |
|  | Moyenne [b]<br>É.-T.<br>Min, Max | 39.1<br>28.52<br>0.0, 106.9                                 | 20.6<br>19.16<br>0.0, 93.1                  | 37.7<br>27.11<br>0.1, 93.4                                  | 22.9<br>19.01<br>0.3, 90.1                  |

|   | Statistiques | MM-009<br>(limite : 28 juin 2005)                           |   | MM-010<br>(limite : 3 août 2005)                            |   |
|---|--------------|---|---|---|---|
|   |              | REVLIMID <sup>MD</sup> /<br>Dexamé-<br>thasone<br>(N = 177) | PLACEBO/<br>Dexamé-<br>thasone<br>(N = 176) | REVLIMID <sup>MD</sup> /<br>Dexamé-<br>thasone<br>(N = 176) | PLACEBO/<br>Dexamé-<br>thasone<br>(N = 175) |
| Coefficient de risque [IC à 95 %] <sup>[d]</sup>        |              | 2.820 [2.148, 3.701]  |   | 2.459 [1.891, 3.199]  |   |
| Test de Mantel-Haenszel pour la valeur p <sup>[e]</sup> |              | < 0,001   |   | < 0,001   |   |

NÉ, non évaluable

- [a] Correspondait à l'intervalle entre la randomisation et la progression documentée ou le décès de toutes causes, selon la première des deux éventualités. Si le retrait était dû à des réactions indésirables ou si le traitement avait changé avant la survenue d'une progression documentée ou du décès, ces observations étaient censurées à la date de la dernière évaluation de la progression.
- [b] La 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 PFS 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 PFS médian global.
- [d] Sur la base d'un modèle des risques proportionnels comparant les fonctions de risque associées aux groupes traités (REVLIMID<sup>MD</sup>/dexaméthasone; placebo/dexaméthasone)
- [e] La valeur p se fonde sur un test logarithmique par rangs non stratifié à une variable appliquée aux différences de courbes de survie entre les groupes traités.

#### Taux de réponse du myélome (paramètre secondaire)

Dans les deux études, le taux de réponse du myélome a été significativement plus élevé dans le groupe sous REVLIMID<sup>MD</sup>/dexaméthasone que dans le groupe sous placebo/dexaméthasone, tant pour la comparaison globale des catégories de réponses ( $p < 0,001$ ) que pour la comparaison dichotomique des réponses complètes (RC) + réponses rémission (RR) + réponses partielles (RP) ( $p < 0,001$ ) (voir [Tableau 18](#)). Les taux de réponse globaux de l'étude 009 concordaient avec ceux de l'étude 010, avec 61,0 % (108/177) des sujets du groupe sous REVLIMID<sup>MD</sup>/dexaméthasone de l'étude 009 et 60,2 % (106/176) des sujets du groupe sous REVLIMID<sup>MD</sup>/dexaméthasone de l'étude 010 ayant obtenu une RC, une RR plus une RP (voir [Tableau 18](#)).

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

| Réponses [a, b]             | Étude MM-009<br>(Date limite : 28 juin 2005)           |  | Étude MM-010<br>(Date limite : 3 août 2005)            |  |
|-----------------------------|--|--|--|--|
|                             | REVLIMID <sup>MD</sup> /<br>dexaméthasone<br>(N = 177) | PLACEBO/<br>dexaméthasone<br>(N = 176) | REVLIMID <sup>MD</sup> /<br>dexaméthasone<br>(N = 176) | PLACEBO/<br>dexaméthasone<br>(N = 175) |
| Réponse complète (RC)       | 25 (14,1 %) [g]  | 1 (0.6%)                               | 28 (15,9 %) [g]  | 6 (3.4%)                               |
| Réponse partielle (RP)      | 31 (17.5%)   | 18 (10.2%)                             | 32 (18.2%)   | 20 (11.4%)                             |
| Maladie stable (MS)         | 54 (30.5%)   | 102 (58.0%)                            | 53 (30.1%)   | 97 (55.4%)                             |
| Maladie évolutive (MÉ)      | 5 (2.8%)   | 25 (14.2%)                             | 3 (1.7%)   | 25 (14.3%)                             |
| Non évaluable (NÉ) [c]      | 10 (5.6%)  | 14 (8.0%)                              | 14 (8.0%)  | 11 (6.3%)                              |
| Valeur p [d]                | < 0,001  |  | < 0,001  |  |
| <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%) |
| valeur p [e]                   | < 0,001            |             | < 0,001           |             |
| Risque relatif [f] [IC à 95 %] | 6.31 [3.91, 10.17] |             | 4.80 [3.03, 7.59] |             |

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

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

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

[d] Probabilité déduite du test de Wilcoxon.

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

[f] Risque relatif (REVLIMID<sup>MD</sup>:placebo)

[g] Risque significativement plus élevé dans le groupe sous REVLIMID<sup>MD</sup>/dexaméthasone que dans le groupe sous placebo/dexaméthasone (p < 0,003, test du chi carré de Pearson corrigé en fonction de la continuité).

Selon les analyses des sous-groupes, le taux de réponse du myélome (RC + RR + RP) et le taux de RC ont été significativement plus élevés dans le groupe sous REVLIMID<sup>MD</sup>/dexaméthasone que dans le groupe sous 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 antimyélome précédents (1 vs  $\geq 1$ ). Le taux de réponse du myélome (RC + RR + RP) et le taux de RC a également été significativement plus élevé dans le groupe sous REVLIMID<sup>MD</sup>/dexaméthasone que dans le groupe sous placebo/dexaméthasone, tant chez les sujets qui présentaient un taux de  $\beta 2$ -microglobuline de départ  $\leq 2,5$  mg/L que chez ceux qui présentaient un taux de  $\beta 2$ -microglobuline de départ  $> 2,5$  mg/L.

#### *Survie globale (paramètre secondaire)*

Selon les données regroupées de l'étude 009 et de l'étude 010 au moment de la levée du caractère à l'insu, la survie globale (SG) était significativement plus longue (p < 0,001) chez les sujets traités par REVLIMID<sup>MD</sup>/dexaméthasone que chez les sujets traités par placebo/dexaméthasone. Les sujets du groupe sous placebo/dexaméthasone pouvaient recevoir un traitement par REVLIMID<sup>MD</sup>/dexaméthasone en association après la levée du caractère à l'insu. En date de janvier 2007, la SG était significativement plus longue (p = 0,015) chez les sujets traités par REVLIMID<sup>MD</sup>/dexaméthasone que chez les sujets traités par placebo/dexaméthasone (voir [Tableau 19](#)). Toutefois, il faut tenir compte du facteur de confusion produit par les effets de la permutation des sujets sous placebo/dexaméthasone. En tout, 146 patients (96 de l'étude MM-009 et 50 de l'étude MM-010) sont passés à l'autre groupe pour recevoir REVLIMID<sup>MD</sup> 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 REVLIMID<sup>MD</sup>/dexaméthasone.

**Tableau 19: Sommaire de la survie globale en date de janvier 2007 : Population en intention de traiter Population**

| Survie globale (SG)<br>Statistiques | Données regroupées                                   |                                      |
|-------------------------------------|--|--------------------------------------|
|                                     | REVLIMID <sup>MD</sup> /<br>dexaméthasone<br>N = 353 | PLACEBO/<br>dexaméthasone<br>N = 351 |
| Sujets décédés n (%)                | 152 (43.1)   | 180 (51.3)                           |

| Survie globale (SG)<br>Statistiques   | Données regroupées                                   |   |
|---|--|---|
|   | REVLIMID <sup>MD</sup> /<br>dexaméthasone<br>N = 353 | PLACEBO/<br>dexaméthasone<br>N = 351                  |
| SG médiane depuis la randomisation,<br>semaines [a]<br>IC à 95 % [b]<br>Moyenne ± É.-T.<br>Min, Max | 149.7<br>[141,6, NE]<br>101.5 ± 51.39<br>1.1, 183.1  | 133.3<br>[111.0, 151.7]<br>92.4 ± 53.86<br>0.0, 187.9 |
| Rapport des coefficients de risque [c]  | 0.765 [0.616, 0.949]                                 |   |
| Valeur p [d]  | 0.015  |   |
| Taux de survie à trois ans (IC à 95 %)  | 47% (40-54%)   | 43% (37-49%)  |

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

NE= Non évaluable

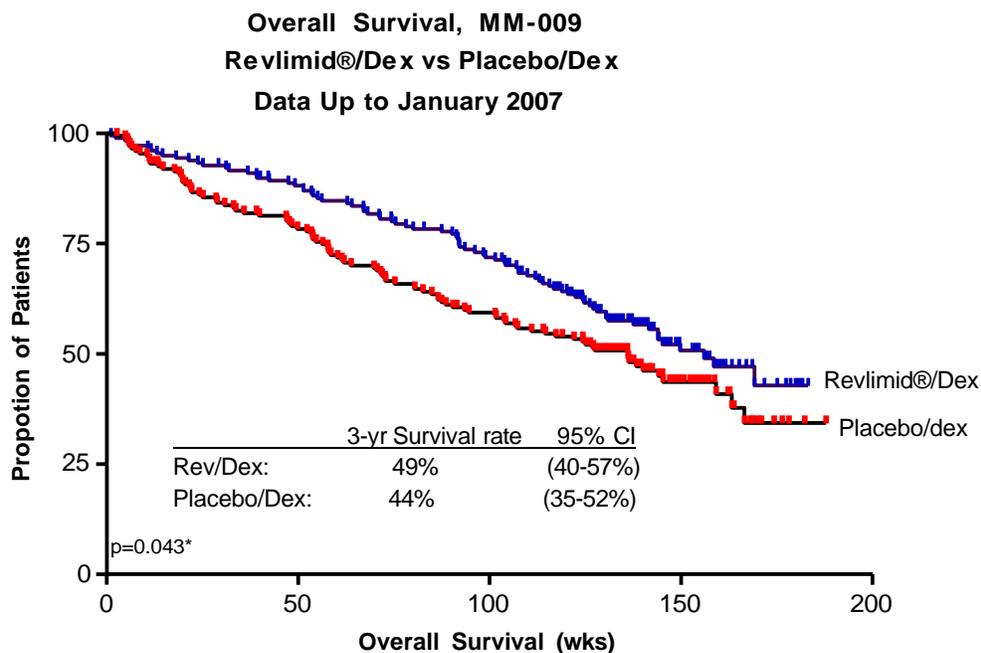
[a] Pour des sujets décédés durant la phase de suivi et dont la date du décès n'est pas disponible, les dates des visites de suivi sont utilisées comme les dates de décès.

[b] Intervalle de confiance (IC) à 95 % appliqué au temps de survie médian.

[c] Sur la base d'un modèle des risques proportionnels comparant les fonctions de risque associées aux groupes traités (REVLIMID<sup>MD</sup>/dexaméthasone;placebo/dexaméthasone)

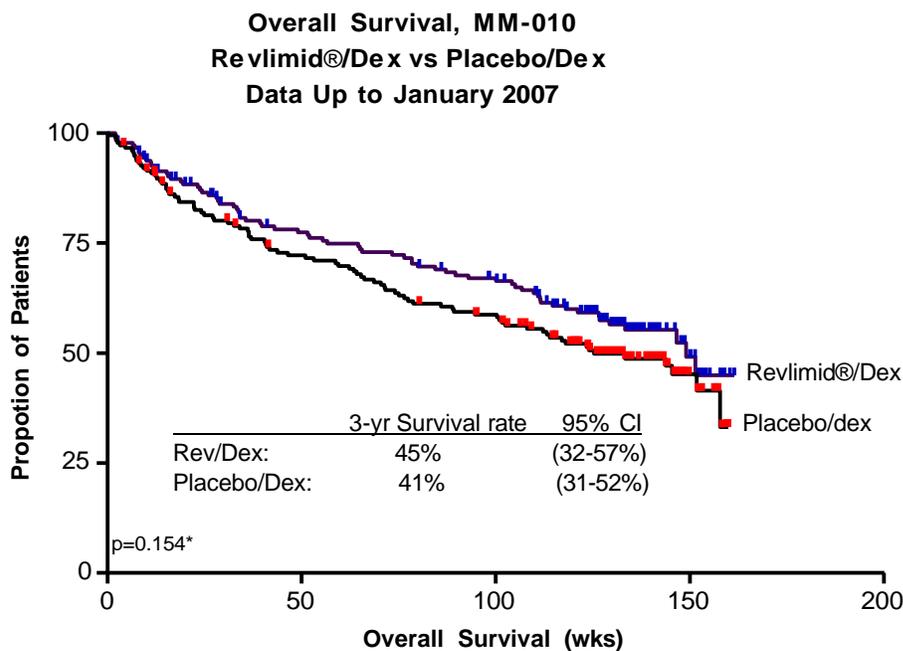
[d] se fonde sur un test logarithmique par rangs non stratifié à une variable appliquée aux différences de courbes de survie entre les groupes traités.

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



\*p-value from log-rank test

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



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

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

## 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude randomisée ouverte avec permutation croisée a été réalisée pour comparer la biodisponibilité de doses simples de 10 mg de lénalidomide, administrées à raison de 4 capsules de 2,5 mg ou de 2 capsules de 5 mg de Revlimid<sup>MD</sup>. L'étude a été réalisée auprès de 27 adultes de sexe masculin en bonne santé à jeun (voir [Tableau 20](#)).

**Tableau 20: Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparatives**

| <b>Lénalidomide 10 mg</b><br><b>À partir de données mesurées</b><br><b>Moyenne géométrique</b><br><b>Moyenne arithmétique (% du CV)</b> |   |   |                                       |                                |
|---|---|---|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre   | 4 capsules de 2,5 mg de Revlimid <sup>MD</sup> (Test) | 2 capsules de 5 mg de Revlimid <sup>MD</sup> (Référence)* | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC <sub>t</sub><br>(ng•h/mL)   | 541.30<br>548.82 (17.4)                               | 528.99<br>537.90 (18.9)                                   | 101.65                                | 98.46 – 104.93                 |
| ASC <sub>∞</sub><br>(ng•h/mL)   | 555.09<br>561.89 (16.5)                               | 547.23<br>555.10 (17.5)                                   | 100.80                                | 97.85 – 103.84                 |
| C <sub>max</sub><br>(ng/mL)   | 171.59<br>176.26 (23.7)                               | 169.17<br>176.58 (30.8)                                   | 101.83                                | 92.70 – 111.87                 |
| T <sub>max</sub> §<br>(h)   | 0.75<br>(0.50 – 2.50)                                 | 0.75<br>(0.50 – 1.50)                                     |                                       |                                |
| T <sub>1/2</sub> †<br>(h)   | 3.54 (19.4)   | 3.39 (19.3)   |                                       |                                |

\* Revlimid<sup>MD</sup> (lénalidomide) capsules de 5 mg, Bristol-Myers Squibb., Canada

§ Exprimé sous forme de médiane (éventail) seulement

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

Une étude randomisée ouverte avec inversion de traitement a été réalisée pour comparer la biodisponibilité de doses simples de 20 mg de lénalidomide administrées à raison d'une capsule de 20 mg de REVLIMID<sup>MD</sup> ou de quatre capsules de 5 mg de REVLIMID<sup>MD</sup>. L'étude a porté sur 28 sujets de sexe masculin en bonne santé, à jeun (voir [Tableau 21](#)).

**Tableau 21: Sommaire des données de biodisponibilité comparatives**

| <b>Lénalidomide 20 mg</b><br><b>À partir de données mesurées</b><br><b>Moyenne géométrique</b><br><b>Moyenne arithmétique (% du CV)</b> |   |   |                                       |                                |
|---|---|---|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre   | 1 capsule de 20 mg de Revlimid <sup>MD</sup> (Test) | 4 capsules de 5 mg de Revlimid <sup>MD</sup> (Référence)* | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC <sub>t</sub><br>(ng•h/mL)   | 1046.95<br>1059 (15.6)                              | 1025.77<br>1037 (15.5)                                    | 102.07                                | 99.77 – 104.41                 |
| ASC <sub>∞</sub><br>(ng•h/mL)   | 1089.40<br>1102 (16.0)                              | 1061.57<br>1074 (15.7)                                    | 102.62                                | 99.98 – 105.34                 |
| C <sub>max</sub><br>(ng/mL)   | 321.64<br>330 (23.3)                                | 310.22<br>321 (28.0)                                      | 103.68                                | 96.57 – 111.31                 |
| T <sub>max</sub> <sup>a</sup><br>(h)  | 0.89<br>(0.50 – 3.00)                               | 0.75<br>(0.50 – 2.50)                                     |                                       |                                |
| T <sub>1/2</sub> <sup>b</sup><br>(h)  | 3.10 (11.7)   | 3.07 (12.4)   |                                       |                                |

\* Revlimid (lénalidomide) capsules de 5 mg, Bristol-Myers Squibb., Canada

a Exprimé sous forme de médiane (éventail) seulement

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

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

**Tableau 22: Études de toxicité**

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

| Titre de l'étude   | Observations  |
|--|---|
| Étude de toxicité sur une dose orale simple chez le rat  | Aucun rat n'est mort après l'administration d'une dose orale simple de 2 000 mg/kg.   |
| Étude de toxicité et d'établissement des doses administrées pendant 7 jours par voie orale (gavage) chez la souris   | Les femelles qui ont reçu les doses élevées ont présenté de légères augmentations du poids de leur foie ( $p < 0,05$ ). NSENO = 1 000 mg/kg/jour.   |
| Étude de toxicité et d'établissement des doses administrées pendant 7 jours par voie orale (gavage) chez le rat  | Baisse des indices de globules rouges chez les mâles traités. Augmentation de l'urée et de la créatinine chez les mâles traités aux doses de 500 et de 2 000 mg/kg. Augmentation du poids des reins chez les mâles recevant des doses de 500 et de 2 000 mg/kg. NSENO $\leq$ 500 mg/kg/jour.  |
| Étude de toxicité par voie orale de 28 jours (gavage) chez le rat  | Le poids corporel et la consommation d'aliments ont diminué chez les mâles qui recevaient les doses élevées. Des cristaux non identifiés ont été notés dans l'urine des animaux traités. À la semaine 4, une incidence accrue de protéinurie et d'hématurie a été notée chez les mâles qui prenaient la dose élevée. Des dépôts de poudre blanche ont été notés dans l'urine des animaux qui recevaient les doses moyennes et élevées. Une nécrose tubulaire ou une néphropathie de modérée à grave a été notée chez les rats qui prenaient les doses élevées. Légère diminution des paramètres érythrocytaires chez les mâles qui recevaient les doses élevées. NSENO = 300 mg/kg/jour.  |
| Étude de toxicité par voie orale de 13 semaines (gavage) chez le rat   | Diminution du gain pondéral et cristaux non identifiés dans l'urine avec les doses moyennes et élevées. NSENO = 75 mg/kg/jour.  |
| Étude de toxicité par voie orale (administration par gavage) de 26 semaines (avec une période de 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 témoin et l'autre du groupe sous 150 mg/kg. Aucun signe clinique lié au traitement n'a été observé durant le traitement et durant les périodes sans traitement. L'hématologie, la biochimie clinique, l'analyse d'urine, les résultats ophtalmoscopiques n'ont pas été affectés par le traitement. À la fin du traitement, on a noté de légères diminutions de 16 % et de 9 %, respectivement, du poids moyen/groupe non ajusté des foies et du rapport poids des organes:poids du corps chez les mâles qui recevaient 300 mg/kg/jour. Sur le plan microscopique, une augmentation de l'incidence de la minéralisation pelvienne liée au traitement a été observée dans le rein à toutes les doses. Après 4 semaines, la correction de cet effet a été observée dans le groupe qui recevait la dose élevée. Le NSENO était de 75 mg/kg/jour. |

| Titre de l'étude  | Observations  |
|---|---|
| Étude de toxicité par voie orale (gavage) de 28 jours chez le singe                       | Un animal moribond a été sacrifié. L'animal présentait des hausses de ses taux d'urée, de créatinine et de bilirubine. Atteintes de la moelle osseuse et de l'appareil lymphocytaire, des reins, du tractus digestif et du foie. Une atrophie mineure du thymus, de la rate et des ganglions lymphatiques périphériques, et une altération de l'hématopoïèse ont été notées. Le NSENO n'a pas été atteint.  |
| Étude de toxicité par voie orale (gavage) de 28 jours chez le singe                       | Aucun effet lié au traitement. NSENO = 2 mg/kg/jour.  |
| Étude de toxicité par voie orale (gavage) de 13 semaines chez le singe                    | La dose plus élevée, 2 mg/kg/jour, a été le NSENO. Des signes d'activité pharmacodynamique ont été notés à toutes les doses.  |
| Étude de toxicité par voie orale (administration par gavage) de 52 semaines chez le singe | Un certain nombre d'animaux qui recevaient 4 et 6 mg/kg/jour ont été sacrifiés précocement en raison d'une toxicité au jour 135. Chez ces animaux, les observations liées au traitement ont été : grave baisse des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes, hémorragie pluriorganique, inflammation du tractus digestif et atrophie lymphoïde et myéloïde.<br>Pour les animaux qui recevaient 1 et 2 mg/kg/jour, une suppression légère mais inconstante de la numération des globules blancs à 2 mg/kg/jour a été observée. L'histologie à 52 semaines a montré une atrophie du thymus avec les deux doses. Après 7 semaines de récupération, les numérations plaquettaires et leucocytaires étaient semblables à celles des témoins; les effets sur le thymus ont été partiellement corrigés. Le NSENO de cette étude a été de 1 mg/kg/jour. |

**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 23: Études sur la reproduction et le développement**

| Titre de l'étude  | Observations   |
|---|--|
| Étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce | Une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, avec l'administration de lénalidomide jusqu'à 500 mg/kg, n'a donné lieu à aucune toxicité parentale ni à aucun effet indésirable sur la fertilité.  |
| Études de développement embryofœtal                         | <p>Des études de toxicité sur le développement embryofœtal ont été réalisées chez le rat, le lapin et le singe. Chez le singe, des malformations ont été observées chez les rejetons de guenons ayant reçu de la lénalidomide à une dose d'à peine 0,5 mg/kg/jour durant la gestation. L'exposition des singes à de telles doses (ASC de 378 ng•h/mL) correspondait à 0,17 fois l'exposition résultant d'une dose clinique humaine de 25 mg/jour (ASC de 2 215 ng•h/mL). Les malformations observées variaient de raideur et légère malrotation des pattes arrières, avec la dose de 0,5 mg/kg/jour de lénalidomide, à des malformations externes graves, comme des portions de pattes courbées, courtes, mal formées, en malrotation et/ou absentes, à de l'oligo- ou de la polydactylie, avec la dose de 4 mg/kg/jour de lénalidomide. Ces malformations externes étaient en corrélation avec des signes affectant le squelette et ressemblaient à ce qui s'observe lors du traitement de contrôle positif par thalidomide -</p> <p>Chez les lapins, les NSENO maternels et développementaux pour la lénalidomide ont été de 3 mg/kg/jour. L'exposition des lapins à cette dose (ASC de 2 858 ng•h/mL) a été 2,3 fois plus élevée que chez les patients traités au moyen de 10 mg de lénalidomide selon l'ASC. L'exposition chez les patients traités au moyen de 25 mg de lénalidomide a été environ la même que chez les lapins à la dose NSENO, selon l'ASC. Il a été démontré que la lénalidomide exerce un effet embryocide chez les lapins à une dose de 50 mg/kg. La toxicité développementale associée aux doses de 10 et de 20 mg/kg/jour a été caractérisée par une légère diminution du poids fœtal, des incidences accrues de perte post-implantation et des anomalies externes macroscopiques chez les fœtus, en lien avec la morbidité et les effets pharmacocinétiques de la lénalidomide (décoloration violacée de la peau du corps entier).</p> |
| Étude de développement prénatal et post-natal :             | Une étude de développement pré- et post-natal chez le rat a révélé peu d'effets secondaires sur les rejetons de rates 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 ≥ 128 fois et 50 fois plus importantes que chez les patients traités au moyen de 10 mg et de 25 mg, respectivement selon l'ASC. Les rejetons mâles ont manifesté un léger retard de maturation sexuelle et les rejetons femelles ont présenté un gain pondéral légèrement moindre durant la gestation lorsqu'ils étaient accouplés avec des rejetons mâles.   |

### *Pharmacologie non clinique :*

REVLIMID<sup>MD</sup> (lénalidomide) est un puissant agent antinéoplasique, immunomodulateur et anti-angiogénique efficace par voie orale. Les propriétés pharmacologiques de la lénalidomide ont été caractérisées *in vitro* et *in vivo* lors d'études non BPL qui se penchaient sur l'ensemble complexe d'anomalies pathologiques associées aux syndromes myélodysplasiques (SMD) et sur le risque d'effets pharmacologiques secondaires indésirables, quels qu'ils soient. Les résultats de ces études démontrent que la lénalidomide affecte de nombreux processus biologiques associés aux SMD. Plus spécifiquement, la lénalidomide induit l'expression de l'hémoglobine fœtale au moment de la différenciation des cellules souches hématopoïétiques CD34<sup>+</sup> dans un modèle de différenciation de cellules érythroïdes progénitrices, inhibe la prolifération de diverses lignées de cellules tumorales hématopoïétiques, en particulier celles qui comportent des anomalies cytogénétiques du chromosome 5 et de cellules tumorales plasmiques de myélome multiple (MM) et inhibe l'angiogenèse *in vitro* en bloquant la formation de microvaisseaux et de tubes cellulaires endothéliaux, de même que la migration et l'adhésion des cellules endothéliales et *in vivo* en réduisant la densité des microvaisseaux dans le modèle de fenêtre mésentérique de rats et dans le modèle de tumeurs de MM de la souris BNX. De plus, la lénalidomide stimule la prolifération des lymphocytes T et la production d'interleukine (IL)-2 et d'interféron-gamma, augmente le nombre et l'activité des lymphocytes T et des cellules tueuses naturelles (ou NK pour natural killer) et inhibe la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, y compris le facteur alpha de nécrose tumorale, l'IL-1 $\beta$ , 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 soit une cible moléculaire clé de la lénalidomide.

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

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

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

Après l'administration orale de lénalidomide marquée au <sup>14</sup>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) ( $CI_{50} \mu 786,7 M$ ) in vitro et n'a pas induit quelque anomalie cardiovasculaire ou respiratoire biologiquement significative que ce soit lorsqu'elle était administrée par voie intraveineuse à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg chez des chiens anesthésiés.

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

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

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PrREVLIMID<sup>MD</sup>

capsules de lénalidomide

#### SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES

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

**REVLIMID ne peut être servi qu'aux patients inscrits au programme RevAid<sup>MD</sup> et qui répondent à tous ses critères d'admissibilité. RevAid est un programme de distribution contrôlée de REVLIMID.**

#### Mises en garde et précautions importantes

REVLIMID ne doit être prescrit que par un professionnel de la santé qui connaît bien l'utilisation des médicaments anticancéreux et qui est inscrit au programme de distribution contrôlée RevAid. REVLIMID est accessible uniquement par le programme de distribution contrôlée RevAid.

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

Des effets secondaires graves peuvent survenir lors de l'utilisation de REVLIMID 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 REVLIMID pour réduire ce risque.
- **Problèmes de foie :** Le traitement par REVLIMID 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 REVLIMID est-il utilisé?

REVLIMID 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 REVLIMID agit-il?

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

## Quels sont les ingrédients de REVLIMID?

Ingrédients médicinaux : lénalidomide

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, carmin d'indigo (présent dans les capsules de 10 mg), gélatine, lactose anhydre, jaune d'oxyde ferrique (présent dans les capsules de 10 mg) et stéarate de magnésium.

**REVLIMID est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Capsules : 5 mg, 10 mg

**Ne prenez pas REVLIMID si :**

- vous êtes allergique à la lénalidomide, à la pomalidomide ou à la thalidomide ou à l'un ou l'autre des ingrédients de REVLIMID (voir **Quels sont les ingrédients de REVLIMID?**)
- vous êtes enceinte ou pourriez le devenir
- vous allaitez
- vous êtes un patient de sexe masculin et êtes incapable de suivre ou de respecter les mesures contraceptives requises par le programme RevAid
- vous avez un faible nombre de plaquettes dans le sang

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre REVLIMID 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. **REVLIMID 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-galactoseétant donné que le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux que renferme REVLIMID.

**Autres mises en garde à connaître :**

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

### 1. Femmes fertiles :

- Parlez à votre professionnel de la santé pour savoir quelles options en matière de contraception sont les plus appropriées pour vous pendant que vous prenez REVLIMID.

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

## 2. Hommes :

- REVLIMID 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 fertile. Cette mesure est obligatoire, même si vous avez subi avec succès une vasectomie. Le condom doit être utilisé :
  - Pendant que vous prenez REVLIMID
  - Pendant les interruptions du traitement
  - Pendant quatre semaines après avoir cessé REVLIMID
- Ne faites pas de dons de sperme pendant que vous prenez REVLIMID et pendant quatre semaines après avoir cessé REVLIMID.
- Informez votre partenaire sexuelle fertile que:
  - Pendant que vous prenez REVLIMID
  - 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 :

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

subir des analyses sanguines toutes les semaines durant les huit premières semaines de traitement et au moins une fois par mois par la suite. Votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose de REVLIMID 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 REVLIMID :**

- 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 REVLIMID :**

- Prenez REVLIMID exactement comme prescrit.
- Avalez les capsules de REVLIMID 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.**
- REVLIMID peut être pris avec ou sans nourriture.
- Votre professionnel de la santé déterminera quelle dose de REVLIMID 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 REVLIMID. Si aucune amélioration de votre état n'est observée dans les 4 mois suivant la première dose de REVLIMID, votre professionnel de la santé pourrait décider de mettre fin au traitement.
- Les femmes qui pourraient ou prévoient devenir enceintes peuvent manipuler les capsules de REVLIMID 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 REVLIMID.

**Dose habituelle :**

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

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de REVLIMID, 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 REVLIMID?**

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

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- nausées, vomissements, diarrhée
- constipation, flatulences
- perte d'appétit, perte de poids

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

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

| Effets secondaires graves et mesures à prendre   |   |                   |   |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme/effet   | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|  | Seulement si l'effet est grave            | Dans tous les cas |   |
| <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 de gencives, 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 le médicament 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, lesquels 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, indigestion ou étouffement; sueurs, nausées, vomissements ou étourdissements; faiblesse extrême, anxiété ou essoufflement; pulsations cardiaques rapides ou irrégulières |   |                   | √   |
| <b>Problèmes de santé mentale :</b> avoir des 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>  |   | √                 |   |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre   |   |                   |   |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme/effet   | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|  | Seulement si l'effet est grave            | Dans tous les cas |   |
| <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, peau ou blanc des yeux jaunes, 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 bruit, douleur, érythème   |   |                   | √   |
| <b>Réaction du greffon contre l'hôte après une greffe (jours/mois) :</b> érythème prurigineux et/ou douloureux, diarrhée, douleur abdominale, teint et blanc des yeux jaunes   |   | √                 |   |
| <b>Problèmes thyroïdiens :</b><br>Faibles taux d'hormones thyroïdiennes : fatigue, sensibilité accrue au froid, constipation, sécheresse de la peau, prise de poids inexplicable, bouffissure du visage, faiblesse musculaire, ralentissement de la fréquence cardiaque, perte des cheveux, troubles de mémoire<br>Taux élevés d'hormones thyroïdiennes : anxiété ou nervosité, perte de poids, selles fréquentes et liquides, essoufflement, sensation de   |   |                   | √   |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre   |   |                   |   |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme/effet   | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|  | Seulement si l'effet est grave            | Dans tous les cas |   |
| 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 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 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 de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

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

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur;
- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

#### **Entreposage :**

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

#### **Pour en savoir davantage au sujet de REVLIMID :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web du fabricant ([www.bms.com/ca/fr](http://www.bms.com/ca/fr)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-463-6267.

Le présent dépliant a été rédigé par Bristol-Myers Squibb Canada, Montréal, Canada H4S 0A4

<sup>MD</sup> REVLIMID et RevAid sont des marques déposées de Celgene Corporation utilisées sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada.

Dernière révision : 9 février 2024

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr REVLIMID<sup>MD</sup>

capsules de lénalidomide

#### MYÉLOME MULTIPLE

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

**REVLIMID ne peut être servi qu'aux patients inscrits au programme RevAid<sup>MD</sup> et qui répondent à tous ses critères d'admissibilité. RevAid est un programme de distribution contrôlée de REVLIMID.**

#### Mises en garde et précautions importantes

REVLIMID ne doit être prescrit que par un professionnel de la santé qui connaît bien l'utilisation des médicaments anticancéreux et qui est inscrit au programme de distribution contrôlée RevAid. REVLIMID est accessible uniquement par le programme de distribution contrôlée RevAid.

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

Des effets secondaires graves peuvent survenir lors de l'utilisation de REVLIMID 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 REVLIMID pour réduire ce risque.
- **Problèmes de foie** : Le traitement par REVLIMID 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 REVLIMID est-il utilisé?

REVLIMID 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 plasmatiques. Les cellules plasmatiques se trouvent dans la moelle osseuse. Les cellules plasmatiques fabriquent une protéine appelée anticorps. Certains anticorps peuvent attaquer et détruire les microbes responsables de maladies. Les patients atteints de ce type de cancer ont parfois une faible numération des globules sanguins et des problèmes immunitaires qui les rendent plus sujets aux infections, comme la pneumonie. Les os peuvent être affectés, comme en témoignent des douleurs et des fractures osseuses.

#### Comment REVLIMID agit-il?

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

### **Quels sont les ingrédients de REVLIMID?**

Ingrédients médicinaux : lénalidomide

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, carmin d'indigo (présent dans les capsules de 2,5 mg, de 10 mg, de 15 mg et de 20 mg), gélatine, lactose anhydre, jaune d'oxyde ferrique (présent dans les capsules de 2,5 mg, de 10 mg et de 20 mg) et stéarate de magnésium.

### **REVLIMID est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

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

### **Ne prenez pas REVLIMID si :**

- vous êtes allergique à la lénalidomide, à la pomalidomide ou à la thalidomide ou à l'un ou l'autre des ingrédients de REVLIMID (voir **Quels sont les ingrédients de REVLIMID?**)
- vous êtes enceinte ou pourriez le devenir
- vous allaitez
- vous êtes un patient de sexe masculin et êtes incapable de suivre ou de respecter les mesures contraceptives requises par le programme RevAid
- vous avez un faible nombre de plaquettes dans le sang

### **Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre REVLIMID 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. **REVLIMID 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-galactoseétant donné que le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux que renferme REVLIMID.

### **Autres mises en garde à connaître :**

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

## 1. Femmes fertiles :

- Parlez à votre professionnel de la santé pour savoir quelles options en matière de contraception sont les plus appropriées pour vous pendant que vous prenez REVLIMID.
- 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 REVLIMID
  - Pendant les interruptions du traitement par REVLIMID
  - Pendant la durée du traitement par REVLIMID
  - Pendant au moins quatre semaines après avoir cessé le traitement par REVLIMID
- Vous devez avoir deux tests de grossesse négatifs avant de débiter le traitement :
  - Le premier, de 7 à 14 jours avant de débiter le traitement
  - Le second, dans les 24 heures avant de débiter le traitement
- Vous devez avoir des tests de grossesse négatifs pendant le traitement :
  - Une fois par semaine pendant les quatre premières semaines
  - Une fois toutes les quatre semaines (ou une fois toutes les deux semaines si vos menstruations sont irrégulières) pendant la durée de votre traitement et pendant les interruptions du traitement
- Vous devez subir un dernier test de grossesse quatre semaines après avoir cessé REVLIMID.

## 2. Hommes :

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

- **REVLIMID peut causer des anomalies congénitales, des mortinaissances, des avortements spontanés, et toute méthode contraceptive peut échouer.**
- **Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous croyez que vous ou votre partenaire de sexe féminin êtes/est enceinte.**
- **Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous ou votre partenaire de sexe féminin n'avez/n'a pas vos/ses règles ou si vous ou votre partenaire de sexe féminin présentez/présente des saignements menstruels anormaux.**

- Ne donnez pas de sang pendant que vous prenez REVLIMID et pendant quatre semaines après avoir cessé REVLIMID.
- Ne partagez REVLIMID avec personne.
- Ne prenez pas REVLIMID si vous n'êtes pas inscrit au programme de distribution contrôlée RevAid ou si vous ne répondez pas à ses critères d'admissibilité.
- Vous subirez régulièrement des tests sanguins durant votre traitement par REVLIMID. Vous devrez subir des analyses sanguines toutes les semaines durant les deux premiers cycles de traitement, toutes les deux semaines pendant le troisième cycle et au moins une fois par mois par la suite. Votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose de REVLIMID 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 REVLIMID ou après un traitement par REVLIMID. Adressez-vous à votre professionnel de la santé si vous vous inquiétez de votre propre risque de souffrir d'autres cancers.

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

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec REVLIMID :**

- 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 REVLIMID :**

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

**Dose habituelle :**

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

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de REVLIMID, 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 REVLIMID?**

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

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- nausées, vomissements, diarrhée
- constipation, selles dures, flatulences
- modification de l'appétit, variation du poids
- douleur abdominale
- ulcères, douleur ou enflure à la bouche
- brûlures d'estomac
- hoquet
- distorsion du sens du goût
- maux de dents
- voix enrouée
- démangeaisons et rougeurs cutanées
- érythème, changement de coloration de la peau
- transpiration accrue
- bouffées de chaleur
- fatigue/léthargie
- troubles du sommeil
- étourdissements, évanouissements
- maux de tête
- nervosité, irritabilité
- sensation générale d'inconfort ou de malaise
- douleurs articulaires et au dos
- douleurs osseuses
- douleurs aux bras ou aux jambes
- crampes et douleurs musculaires
- chutes
- perte de cheveux
- perte de l'ouïe
- sécheresse des yeux, rougeur des yeux, douleurs ou démangeaisons aux yeux
- 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 le médicament 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 de gencives                |   | √                 |   |
| <b>Infections :</b> toux, mal de gorge, écoulement nasal ou congestion nasale, maux de tête, fièvre, frissons, difficulté à respirer, essoufflement, difficulté ou douleur urinaire, besoin urgent d'uriner, rougeur et enflure autour d'une lésion, symptômes pseudogrippaux |   | √                 |   |
| <b>Thrombose veineuse profonde (caillot de sang dans le bras ou la jambe) :</b> enflure ou douleur aux bras ou aux jambes, lesquels 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   |   |                   | √   |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre  |   |                   |   |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme/effet  | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|   | Seulement si l'effet est grave            | Dans tous les cas |   |
| <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 |   |                   | √   |
| <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, l'estomac, sensation de satiété,  |   |                   | √   |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre   |   |                   |   |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme/effet   | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|  | Seulement si l'effet est grave            | Dans tous les cas |   |
| indigestion ou 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, courbatures, enflure des ganglions lymphatiques, toux, peau ou blanc des yeux jaunes, douleur ou gêne thoracique, sensation de soif, besoin d'uriner moins souvent, urines moins abondantes ou foncées |   |                   | √   |
| <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 bruit, douleur, érythème   |   |                   | √   |
| <b>Réaction du greffon contre l'hôte après une greffe (jours/mois) :</b>   |   | √                 |   |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre   |   |                   |   |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme/effet   | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|  | Seulement si l'effet est grave            | Dans tous les cas |   |
| érythème prurigineux et/ou douloureux, diarrhée, douleur abdominale, teint et blanc des yeux jaunes  |   |                   |   |
| <b>Problèmes thyroïdiens :</b><br>Faibles taux d'hormones thyroïdiennes : fatigue, sensibilité accrue au froid, constipation, sécheresse de la peau, prise de poids inexplicable, bouffissure du visage, faiblesse musculaire, ralentissement de la fréquence cardiaque, perte des cheveux, troubles de mémoire<br>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 à avaler; érythème grave, démangeaisons, urticaire, évanouissements, rythme cardiaque très élevé   |   |                   | √   |
| <b>TRÈS RARE</b>   |   |                   |   |
| <b>Réactivation d'infections virales :</b><br>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><br>symptômes pseudogrippaux (fièvre, frissons, courbatures, nausées, toux, essoufflement, sensation de malaise ou fatigue), douleur dans la région de   |   |                   | √   |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre  |   |                   |   |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme/effet  | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|   | Seulement si l'effet est grave            | Dans tous les cas |   |
| 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 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 de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

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

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur;
- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

#### Entreposage :

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

#### Pour en savoir davantage au sujet de REVLIMID :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web du fabricant ([www.bms.com/ca/fr](http://www.bms.com/ca/fr)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-463-6267.

Le présent dépliant a été rédigé par Bristol-Myers Squibb Canada, Montréal, Canada H4S 0A4.

<sup>MD</sup> REVLIMID et RevAid sont des marques déposées de Celgene Corporation utilisées sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada.

Dernière révision : 9 février 2024