

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Revlimid 2,5 mg gélules  
Revlimid 5 mg gélules  
Revlimid 7,5 mg gélules  
Revlimid 10 mg gélules  
Revlimid 15 mg gélules  
Revlimid 20 mg gélules  
Revlimid 25 mg gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Revlimid 2,5 mg gélules

Chaque gélule contient 2,5 mg de lénalidomide.

### Excipient(s) à effet notoire

Chaque gélule contient 73,5 mg de lactose (sous forme de lactose anhydre).

### Revlimid 5 mg gélules

Chaque gélule contient 5 mg de lénalidomide.

### Excipient(s) à effet notoire

Chaque gélule contient 147 mg de lactose (sous forme de lactose anhydre).

### Revlimid 7,5 mg gélules

Chaque gélule contient 7,5 mg de lénalidomide.

### Excipient(s) à effet notoire

Chaque gélule contient 144,5 mg de lactose (sous forme de lactose anhydre).

### Revlimid 10 mg gélules

Chaque gélule contient 10 mg de lénalidomide.

### Excipient(s) à effet notoire

Chaque gélule contient 294 mg de lactose (sous forme de lactose anhydre).

### Revlimid 15 mg gélules

Chaque gélule contient 15 mg de lénalidomide.

### Excipient(s) à effet notoire

Chaque gélule contient 289 mg de lactose (sous forme de lactose anhydre).

### Revlimid 20 mg gélules

Chaque gélule contient 20 mg de lénalidomide.

### Excipient(s) à effet notoire

Chaque gélule contient 244,5 mg de lactose (sous forme de lactose anhydre).

### Revlimid 25 mg gélules

Chaque gélule contient 25 mg de lénalidomide.

### Excipient(s) à effet notoire

Chaque gélule contient 200 mg de lactose (sous forme de lactose anhydre).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélule.

#### Revlimid 2,5 mg gélules

Gélules bleu-vert/blanches de taille 4 de 14,3 mm portant l'inscription « REV 2.5 mg ».

#### Revlimid 5 mg gélules

Gélules blanches de taille 2 de 18,0 mm portant l'inscription « REV 5 mg ».

#### Revlimid 7,5 mg gélules

Gélules jaune pâle/blanches de taille 2 de 18,0 mm portant l'inscription « REV 7.5 mg ».

#### Revlimid 10 mg gélules

Gélules bleu-vert/jaune pâle de taille 0 de 21,7 mm portant l'inscription « REV 10 mg ».

#### Revlimid 15 mg gélules

Gélules bleu pâle/blanches de taille 0 de 21,7 mm portant l'inscription « REV 15 mg ».

#### Revlimid 20 mg gélules

Gélules bleu-vert/bleu pâle de taille 0 de 21,7 mm portant l'inscription « REV 20 mg ».

#### Revlimid 25 mg gélules

Gélules blanches de taille 0 de 21,7 mm portant l'inscription « REV 25 mg ».

### **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

#### **4.1 Indications thérapeutiques**

##### Myélome multiple

Revlimid est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes ayant reçu une autogreffe de cellules souches.

Revlimid est indiqué en association (voir rubrique 4.2), pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe.

Revlimid est indiqué, en association avec la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.

##### Syndromes myélodysplasiques

Revlimid est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un syndrome myélodysplasique à risque faible ou intermédiaire 1 associé à une anomalie cytogénétique de type délétion 5q isolée, lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées.

##### Lymphome à cellules du manteau

Revlimid est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire (voir rubriques 4.4 et 5.1).

#### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par Revlimid doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Dans toutes les indications présentées ci-dessous :

- La posologie est modifiée en fonction des résultats des examens cliniques et des analyses biologiques (voir rubrique 4.4).
- Il est recommandé d'ajuster la posologie pendant le traitement et lors de la reprise du traitement pour prendre en charge les thrombopénies ou neutropénies de grade 3 ou 4, ou les autres toxicités de grade 3 ou 4 jugées comme étant liées au lénalidomide.
- En cas de neutropénie, l'utilisation de facteurs de croissance pour la prise en charge des patients devra être envisagée.
- Si une prise a été oubliée depuis moins de 12 heures, le patient peut prendre la dose manquante. Au-delà de 12 heures après un oubli, la dose manquante ne doit pas être rattrapée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, le lendemain.

## Posologie

### Myélome multiple non préalablement traité (MMNPT)

- Lénalidomide en traitement d'entretien chez les patients ayant reçu une autogreffe de cellules souches (AGCS)

Le traitement d'entretien par le lénalidomide doit être instauré après une bonne récupération hématologique post-AGCS, chez les patients sans signe de progression. Le traitement par le lénalidomide ne doit pas être initié si la numération des polynucléaires neutrophiles (PNN) est  $< 1,0 \times 10^9/L$ , et/ou si la numération plaquettaire est  $< 75 \times 10^9/L$ .

### *Posologie recommandée*

La dose initiale recommandée est de 10 mg de lénalidomide par voie orale en une prise par jour de façon continue (les jours 1 à 28 de chaque cycle de 28 jours) jusqu'à la progression de la maladie ou survenue d'une intolérance. Après 3 cycles de traitement d'entretien par le lénalidomide, la dose peut être augmentée à 15 mg par voie orale en une prise par jour si elle est tolérée.

- *Paliers de réduction de la posologie*

	Dose initiale (10 mg)	En cas d'augmentation de la dose (15 mg) <sup>a</sup>
Palier de dose -1	5 mg	10 mg
Palier de dose -2	5 mg (jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours)	5 mg
Palier de dose -3	Sans objet	5 mg (jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours)
	Ne pas diminuer la dose en dessous de 5 mg (jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours)	

<sup>a</sup> Après 3 cycles de lénalidomide en traitement d'entretien, la dose peut être augmentée à 15 mg par voie orale en une prise par jour si le traitement est bien toléré.

- *Thrombopénie*

Numération plaquettaire	Action recommandée
Chute $< 30 \times 10^9/L$	Interrompre le traitement par lénalidomide.
Retour $\geq 30 \times 10^9/L$	Reprendre le lénalidomide au palier de dose -1 en une prise par jour.
Pour toute nouvelle rechute $< 30 \times 10^9/L$	Interrompre le traitement par lénalidomide.
Retour $\geq 30 \times 10^9/L$	Reprendre le lénalidomide à la dose immédiatement inférieure en une prise par jour.

- *Neutropénie*

Numération des neutrophiles	Action recommandée <sup>a</sup>
Chute $< 0,5 \times 10^9/L$	Interrompre le traitement par lénalidomide.
Retour $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Reprendre le lénalidomide au palier de dose -1 en une prise par jour.
Pour toute nouvelle rechute $< 0,5 \times 10^9/L$	Interrompre le traitement par lénalidomide.

Numération des neutrophiles	Action recommandée <sup>a</sup>
Retour $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Reprendre le lénalidomide à la dose immédiatement inférieure en une prise par jour.

<sup>a</sup> À l'appréciation du médecin, si la neutropénie est la seule toxicité quel que soit le palier de dose, ajouter un facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) et maintenir la dose de lénalidomide

- Lénalidomide administré en association avec la dexaméthasone jusqu'à la progression de la maladie chez les patients non éligibles à une greffe

Le traitement par le lénalidomide ne doit pas être initié si la numération des PNN est  $< 1,0 \times 10^9/L$  et/ou si la numération plaquettaire est  $< 50 \times 10^9/L$ .

#### *Posologie recommandée*

La dose initiale recommandée est de 25 mg de lénalidomide par voie orale en une prise par jour les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours.

La dose recommandée de dexaméthasone est de 40 mg en une prise par jour par voie orale les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours. Le traitement par le lénalidomide et la dexaméthasone peut être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité.

- *Paliers de réduction de la posologie*

	Lénalidomide <sup>a</sup>	Dexaméthasone <sup>a</sup>
Dose initiale	25 mg	40 mg
Palier de dose -1	20 mg	20 mg
Palier de dose -2	15 mg	12 mg
Palier de dose -3	10 mg	8 mg
Palier de dose -4	5 mg	4 mg
Palier de dose -5	2,5 mg	Sans objet

<sup>a</sup> Les réductions de la posologie des deux médicaments peuvent être gérées indépendamment.

- *Thrombopénie*

Numération plaquettaire	Action recommandée
Chute $< 25 \times 10^9/L$	Arrêter l'administration de lénalidomide pendant le reste du cycle <sup>a</sup> .
Retour $> 50 \times 10^9/L$	Reprendre le traitement lors du cycle suivant en diminuant la dose d'un palier.

<sup>a</sup> En cas de toxicité dose-limitante (TDL) survenant à partir du 15<sup>e</sup> jour d'un cycle, le traitement par le lénalidomide doit être interrompu pendant au moins le reste du cycle de 28 jours en cours.

- *Neutropénie*

Numération des neutrophiles	Action recommandée
Première chute $< 0,5 \times 10^9/L$	Interrompre le traitement par le lénalidomide.
Retour $\geq 1 \times 10^9/L$ , la neutropénie étant la seule toxicité observée	Reprendre le lénalidomide à la dose initiale en une prise par jour.
Retour $\geq 0,5 \times 10^9/L$ , en cas de toxicités hématologiques dépendantes de la dose autres que la neutropénie	Reprendre le lénalidomide au palier de dose -1 en une prise par jour.
Pour toute nouvelle rechute $< 0,5 \times 10^9/L$	Interrompre le traitement par le lénalidomide.
Retour $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Reprendre le lénalidomide à la dose immédiatement inférieure en une prise par jour.

En cas de toxicité hématologique, le traitement pourra être repris au palier de dose immédiatement supérieur (jusqu'à la dose initiale) après amélioration de la fonction médullaire (absence de toxicité hématologique pendant au moins deux cycles consécutifs : PNN  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  et plaquettes  $\geq 100 \times 10^9/L$  au début d'un nouveau cycle).

- Lénalidomide en association avec le melphalan et la prednisone suivis d'un traitement d'entretien par le lénalidomide chez les patients non éligibles à une greffe

Le traitement par le lénalidomide ne doit pas être initié si la numération des PNN est  $< 1,5 \times 10^9/L$  et/ou si la numération plaquettaire est  $< 75 \times 10^9/L$ .

#### *Posologie recommandée*

Les doses initiales recommandées sont de 10 mg de lénalidomide par voie orale en une prise par jour les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours pendant 9 cycles au maximum, de 0,18 mg/kg de melphalan par voie orale les jours 1 à 4 de chaque cycle de 28 jours et de 2 mg/kg de prednisone par voie orale les jours 1 à 4 de chaque cycle de 28 jours. Les patients ayant terminé 9 cycles ou qui ne peuvent pas terminer le traitement en association en raison d'une toxicité sont traités par le lénalidomide en monothérapie comme suit : 10 mg par voie orale en une prise par jour les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours jusqu'à la progression de la maladie.

- *Paliers de réduction de la posologie*

	Lénalidomide	Melphalan	Prednisone
Dose initiale	10 mg <sup>a</sup>	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Palier de dose -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Palier de dose -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Palier de dose -3	2,5 mg	Sans objet	0,25 mg/kg

<sup>a</sup> Si la neutropénie est la seule toxicité quelque soit le palier de dose, ajouter un facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) et maintenir la dose de lénalidomide.

- *Thrombopénie*

Numération plaquettaire	Action recommandée
Première chute $< 25 \times 10^9/L$	Interrompre le traitement par le lénalidomide. Reprendre le lénalidomide et le melphalan au palier de dose -1.
Retour $\geq 25 \times 10^9/L$	
Pour toute nouvelle rechute $< 30 \times 10^9/L$	Interrompre le traitement par le lénalidomide. Reprendre le lénalidomide à la dose immédiatement inférieure (palier de dose 2 ou 3) en une prise par jour.
Retour $\geq 30 \times 10^9/L$	

- *Neutropénie*

Numération des neutrophiles	Action recommandée
Première chute $< 0,5 \times 10^9/L^a$	Interrompre le traitement par le lénalidomide.
Retour $\geq 0,5 \times 10^9/L$ , la neutropénie étant la seule toxicité observée	Reprendre le lénalidomide à la dose initiale en une prise par jour.
Retour $\geq 0,5 \times 10^9/L$ , en cas de toxicités hématologiques dépendantes de la dose autres que la neutropénie	Reprendre le lénalidomide au palier de dose -1 en une prise par jour.
Pour toute nouvelle rechute $< 0,5 \times 10^9/L$	Interrompre le traitement par le lénalidomide.
Retour $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Reprendre le lénalidomide à la dose immédiatement inférieure en une prise par jour.

<sup>a</sup> Si le patient ne recevait pas de traitement par G-CSF, instaurer le traitement par G-CSF. Le jour 1 du cycle suivant, poursuivre le traitement par G-CSF si nécessaire et maintenir la dose de lénalidomide si la neutropénie était la seule TDL. Sinon, diminuer d'un palier de dose au début du cycle suivant.

#### *Myélome multiple chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur*

Le traitement par le lénalidomide ne doit pas être initié si la numération des PNN est  $< 1,0 \times 10^9/L$  et/ou si la numération plaquettaire est  $< 75 \times 10^9/L$ , ou, selon le niveau d'infiltration des plasmocytes dans la moelle osseuse, si la numération plaquettaire est  $< 30 \times 10^9/L$ .

#### *Posologie recommandée*

La dose initiale recommandée est de 25 mg de lénalidomide par voie orale en une prise par jour pendant les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours. La dose recommandée de dexaméthasone est de 40 mg en une prise par jour par voie orale les jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 de chaque cycle de 28 jours

pour les 4 premiers cycles de traitement, puis de 40 mg en une prise par jour les jours 1 à 4, tous les 28 jours pour les cycles suivants.

Les médecins prescripteurs doivent déterminer avec précaution la dose de dexaméthasone à utiliser, en tenant compte de la pathologie et du statut de la maladie du patient.

- *Paliers de réduction de la posologie*

Dose initiale	25 mg
Palier de dose -1	15 mg
Palier de dose -2	10 mg
Palier de dose -3	5 mg

- *Thrombopénie*

Numération plaquettaire	Action recommandée
Première chute < 30 x 10 <sup>9</sup> /L	Interrompre le traitement par le lénalidomide
Retour ≥ 30 x 10 <sup>9</sup> /L	Reprendre le lénalidomide au palier de dose -1
Pour toute nouvelle rechute < à 30 x 10 <sup>9</sup> /L	Interrompre le traitement par le lénalidomide
Retour ≥ 30 x 10 <sup>9</sup> /L	Reprendre le lénalidomide à la dose immédiatement inférieure (palier de dose -2 ou -3) en une prise par jour. Ne pas descendre en dessous de 5 mg en une prise par jour.

- *Neutropénie*

Numération des neutrophiles	Action recommandée
Première chute < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L	Interrompre le traitement par le lénalidomide
Retour ≥ 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L, la neutropénie étant la seule toxicité observée	Reprendre le lénalidomide à la dose initiale en une prise par jour
Retour ≥ 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L, en cas de toxicités hématologiques dépendantes de la dose autres que la neutropénie	Reprendre le lénalidomide au palier de dose -1 en une prise par jour
Pour toute nouvelle rechute < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L	Interrompre le traitement par le lénalidomide
Retour ≥ 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L	Reprendre le lénalidomide à la dose immédiatement inférieure (palier de dose -1, -2 ou -3) en une prise par jour. Ne pas descendre en dessous de 5 mg en une prise par jour.

*Syndromes myélodysplasiques (SMD)*

Le traitement par le lénalidomide ne doit pas être initié si la numération des polynucléaires neutrophiles est < 0,5 x 10<sup>9</sup>/L et/ou si la numération plaquettaire est < 25 x 10<sup>9</sup>/L.

*Posologie recommandée*

La dose initiale recommandée est de 10 mg de lénalidomide par voie orale en une prise par jour les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours.

- *Paliers de réduction de la posologie*

Dose initiale	10 mg en une prise par jour les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours
Palier de dose -1	5,0 mg en une prise par jour les jours 1 à 28 de chaque cycle de 28 jours
Palier de dose -2	2,5 mg en une prise par jour les jours 1 à 28 de chaque cycle de 28 jours
Palier de dose -3	2,5 mg un jour sur deux les jours 1 à 28 de chaque cycle de 28 jours

- *Thrombopénie*

Numération plaquettaire	Action recommandée
Chute < 25 x 10 <sup>9</sup> /L	Interrompre le traitement par le lénalidomide
Retour ≥ 25 x 10 <sup>9</sup> /L et < 50 x 10 <sup>9</sup> /L au moins à 2 reprises pendant ≥ 7 jours ou quand la récupération du taux de plaquettes est ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /L à tout moment	Reprendre le lénalidomide à la dose immédiatement inférieure (palier de dose -1, -2 ou -3)

- *Neutropénie*

Numération des neutrophiles	Action recommandée
Chute < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L	Interrompre le traitement par le lénalidomide
Retour ≥ 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L	Reprendre le lénalidomide à la dose immédiatement inférieure (paliers de dose -1, -2 ou -3)

#### *Arrêt du traitement par le lénalidomide*

Le traitement par le lénalidomide doit être arrêté chez les patients ne présentant pas au moins une réponse érythroïde mineure dans les 4 mois suivant l'instauration du traitement, démontrée par une réduction d'au moins 50 % des besoins transfusionnels ou, en l'absence de transfusions, par une augmentation de 1 g/dL du taux d'hémoglobine.

#### *Lymphome à cellules du manteau*

##### *Posologie recommandée*

La dose initiale recommandée est de 25 mg de lénalidomide par voie orale en une prise par jour pendant les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours.

- *Paliers de réduction de la posologie*

Dose initiale	25 mg en une prise par jour les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours
Palier de dose -1	20 mg en une prise par jour les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours
Palier de dose -2	15 mg en une prise par jour les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours
Palier de dose -3	10 mg en une prise par jour les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours
Palier de dose -4	5 mg en une prise par jour les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours
Palier de dose -5	2,5 mg en une prise par jour les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours <sup>1</sup> 5 mg un jour sur deux les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours

<sup>1</sup> Dans les pays où les gélules de 2,5 mg sont disponibles.

- *Thrombopénie*

Numération plaquettaire	Action recommandée
Chute < 50 x 10 <sup>9</sup> /L	Interrompre le traitement par le lénalidomide et réaliser une numération formule sanguine (NFS) au moins tous les 7 jours
Retour ≥ 60 x 10 <sup>9</sup> /L	Reprendre le lénalidomide à la dose immédiatement inférieure (palier de dose -1)
Pour toute nouvelle rechute < 50 x 10 <sup>9</sup> /L	Interrompre le traitement par le lénalidomide et réaliser une NFS au moins tous les 7 jours
Retour ≥ 60 x 10 <sup>9</sup> /L	Reprendre le lénalidomide à la dose immédiatement inférieure (palier de dose -2, -3, -4 ou -5). Ne pas descendre en dessous du palier de dose 5

- *Neutropénie*

Numération des neutrophiles	Action recommandée
Chute < 1 x 10 <sup>9</sup> /L pendant au moins 7 jours ou Chute < 1 x 10 <sup>9</sup> /L accompagnée de fièvre (température ≥ 38,5 °C) ou Chute < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L	Interrompre le traitement par le lénalidomide et réaliser une NFS au moins tous les 7 jours
Retour ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /L	Reprendre le lénalidomide à la dose immédiatement



Numération des neutrophiles	Action recommandée
	inférieure (palier de dose -1)
Pour toute nouvelle rechute < 1 x 10 <sup>9</sup> /L pendant au moins 7 jours ou rechute < 1 x 10 <sup>9</sup> /L accompagnée de fièvre (température ≥ 38,5 °C) ou rechute < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L	Interrompre le traitement par le lénalidomide
Retour ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /L	Reprendre le lénalidomide à la dose immédiatement inférieure (palier de dose -2, -3, -4 ou -5). Ne pas descendre en dessous du palier de dose 5.

#### *Réaction de poussée tumorale*

Le traitement par le lénalidomide peut être poursuivi à l'appréciation du médecin sans interruption ni modification chez les patients qui présentent une réaction de poussée tumorale (RPT) de grade 1 ou 2. Chez les patients présentant une RPT de grade 3 ou 4, le traitement par le lénalidomide doit être suspendu jusqu'à la résolution de la RPT à un grade ≤ 1 et un traitement symptomatique peut être administré conformément aux recommandations pour le traitement des RPT de grades 1 et 2 (voir rubrique 4.4).

#### Toutes indications

En cas d'autres toxicités de grade 3 ou 4 jugées comme étant liées au lénalidomide, le traitement doit être interrompu et ne doit être repris à la dose immédiatement inférieure que lorsque la toxicité a atteint un grade ≤ 2 et selon l'appréciation du médecin.

Il convient d'envisager d'interrompre ou d'arrêter définitivement le traitement par le lénalidomide en cas d'éruption cutanée de grade 2 ou 3. Le traitement par le lénalidomide doit être suspendu en cas d'angioedème, d'éruption cutanée de grade 4, d'éruption exfoliatrice ou bulleuse ou de suspicion de syndrome de Lyell, de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou d'une réaction médicamenteuse accompagnée d'une éosinophilie et de symptômes systémiques (DRESS), et ne doit pas être repris après la résolution de ces réactions.

#### Populations particulières

- Population pédiatrique

Revlimid ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de la naissance à moins de 18 ans en raison de problème(s) de sécurité (voir rubrique 5.1).

- Sujets âgés

Les données pharmacocinétiques disponibles actuellement sont présentées à la rubrique 5.2. Lors des études cliniques, le lénalidomide a été administré chez des patients atteints de myélomes multiples et âgés jusqu'à 91 ans, chez des patients présentant un syndrome myélodysplasique et âgés jusqu'à 95 ans et chez des patients présentant un lymphome à cellules du manteau âgés jusqu'à 88 ans (voir rubrique 5.1).

Une diminution de la fonction rénale étant plus fréquente chez les patients âgés, le choix de la posologie devra être fait avec précaution chez ces patients et il est recommandé de surveiller leur fonction rénale.

#### *Myélome multiple non préalablement traité : patients non éligibles à une greffe*

Les patients présentant un myélome multiple non préalablement traité âgés de 75 ans et plus doivent être évalués attentivement avant d'envisager le traitement (voir rubrique 4.4).

Chez les patients âgés de plus de 75 ans traités par le lénalidomide en association avec la dexaméthasone, la dose initiale de dexaméthasone est de 20 mg par jour les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours.

Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients âgés de plus de 75 ans traités par le lénalidomide en association avec le melphalan et la prednisone.

Chez les patients présentant un myélome multiple non préalablement traité âgés de 75 ans et plus, traités par le lénalidomide, il a été observé une incidence plus élevée d'effets indésirables graves et d'effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement.

Le traitement par le lénalidomide en association a été moins bien toléré chez les patients présentant un myélome multiple non préalablement traité âgés de plus de 75 ans que dans la population plus jeune. Chez ces patients, le taux d'arrêts du traitement en raison d'une intolérance (événements indésirables de grade 3 ou 4 et événements indésirables graves) a été plus élevé que chez les patients âgés de moins de 75 ans (voir rubrique 4.4).

#### *Myélome multiple chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur*

Le pourcentage de patients atteints d'un myélome multiple âgés de 65 ans ou plus était non significativement différent dans les groupes lénalidomide/dexaméthasone et placebo/dexaméthasone. Aucune différence n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes en termes de sécurité d'emploi et d'efficacité, mais on ne peut exclure une plus grande prédisposition des sujets âgés.

#### *Syndromes myélodysplasiques*

Chez les patients atteints d'un syndrome myélodysplasique traités par le lénalidomide, aucune différence en termes de sécurité et d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de plus de 65 ans et les patients plus jeunes.

#### *Lymphome à cellules du manteau*

Chez les patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau traités par le lénalidomide, aucune différence en termes de sécurité et d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de plus de 65 ans et les patients de moins de 65 ans.

- **Patients présentant une insuffisance rénale**

Le lénalidomide est essentiellement excrété par les reins ; la tolérance du traitement peut être diminuée chez les patients présentant un degré élevé d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4). Le choix de la posologie devra être fait avec précaution et il est recommandé que la fonction rénale soit surveillée.

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'un myélome multiple, d'un syndrome myélodysplasique ou d'un lymphome à cellules du manteau présentant une insuffisance rénale légère. Les ajustements de posologie suivants sont recommandés en début de traitement et pendant tout le traitement en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère ou en cas d'insuffisance rénale terminale. Il n'existe pas de données d'étude de phase III chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) (ClCr < 30 mL/min, nécessitant une dialyse).

#### *Myélome multiple*

<b>Fonction rénale (ClCr)</b>	<b>Ajustement de la posologie</b> (jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours)
Insuffisance rénale modérée ( $30 \leq \text{ClCr} < 50 \text{ mL/min}$ )	10 mg en une prise par jour <sup>1</sup>
Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min, ne nécessitant pas de dialyse)	7,5 mg en une prise par jour <sup>2</sup> 15 mg un jour sur deux
Insuffisance rénale terminale (IRT) (ClCr < 30 mL/min, nécessitant une dialyse)	5 mg en une prise par jour. Les jours de dialyse, la dose doit être administrée après la dialyse.

<sup>1</sup> La dose pourra être augmentée à 15 mg en une prise par jour au bout de 2 cycles si le patient ne répond pas au traitement et s'il le tolère.

<sup>2</sup> Dans les pays où les gélules de 7,5 mg sont commercialisées.

### Syndromes myélodysplasiques

Fonction rénale (ClCr)	Ajustement de la posologie	
Insuffisance rénale modérée ( $30 \leq \text{ClCr} < 50 \text{ mL/min}$ )	Dose initiale	5 mg en une prise par jour (jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours)
	Palier de dose -1*	2,5 mg en une prise par jour (jours 1 à 28 de chaque cycle de 28 jours)
	Palier de dose -2*	2,5 mg tous les 2 jours (jours 1 à 28 de chaque cycle de 28 jours)
Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min, ne nécessitant pas de dialyse)	Dose initiale	2,5 mg en une prise par jour (jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours)
	Palier de dose -1*	2,5 mg tous les 2 jours (jours 1 à 28 de chaque cycle de 28 jours)
	Palier de dose -2*	2,5 mg deux fois par semaine (jours 1 à 28 de chaque cycle de 28 jours)
Insuffisance rénale terminale (IRT) (ClCr < 30 mL/min, nécessitant une dialyse)	Dose initiale	2,5 mg en une prise par jour (jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours)
	Palier de dose -1*	2,5 mg tous les 2 jours (jours 1 à 28 de chaque cycle de 28 jours)
	Palier de dose -2*	2,5 mg deux fois par semaine (jours 1 à 28 de chaque cycle de 28 jours)
Les jours de dialyse, la dose doit être administrée après la dialyse.		

\* Paliers de réduction de la posologie recommandés en cours de traitement et lors de la reprise du traitement pour prendre en charge les thrombopénies ou neutropénies de grade 3 ou 4, ou autres effets toxiques de grade 3 ou 4 jugés en rapport avec le lénalidomide, tels que présentés ci-dessus.

### Lymphome à cellules du manteau

Fonction rénale (ClCr)	Ajustement de la posologie (jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours)
Insuffisance rénale modérée ( $30 \leq \text{ClCr} < 50 \text{ mL/min}$ )	10 mg en une prise par jour <sup>1</sup>
Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min, ne nécessitant pas de dialyse)	7,5 mg en une prise par jour <sup>2</sup> 15 mg un jour sur deux
Insuffisance rénale terminale (IRT) (ClCr < 30 mL/min, nécessitant une dialyse)	5 mg en une prise par jour. Les jours de dialyse, la dose doit être administrée après la dialyse

<sup>1</sup> La dose pourra être augmentée à 15 mg en une prise par jour au bout de 2 cycles si le patient ne répond pas au traitement et s'il le tolère.

<sup>2</sup> Dans les pays où les gélules de 7,5 mg sont commercialisées.

Après l'instauration du traitement par le lénalidomide, toute modification ultérieure de la dose de lénalidomide chez les patients présentant une insuffisance rénale doit reposer sur la tolérance au traitement de chaque individu, telle que décrite ci-dessus.

- Patients présentant une insuffisance hépatique

L'utilisation du lénalidomide chez le sujet présentant une insuffisance hépatique n'a pas fait l'objet d'études formelles et aucune adaptation de la posologie particulière ne peut être recommandée.

### Mode d'administration

Voie orale.

Les gélules de Revlimid doivent être prises par voie orale environ à la même heure les jours prévus de chaque cycle. Les gélules ne doivent être ni ouvertes, ni cassées, ni mâchées. Elles doivent être avalées entières, de préférence avec de l'eau, au cours ou en dehors des repas

Il est recommandé d'appuyer sur une extrémité seulement de la gélule pour la sortir de la plaquette, ce qui réduit le risque de déformation ou de rupture de la gélule.

### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Femmes enceintes.
- Femmes en âge de procréer, à moins que toutes les conditions requises par le programme de prévention de la grossesse soient remplies (voir rubriques 4.4 et 4.6).

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Mise en garde relative à la grossesse

Le lénalidomide est structurellement proche du thalidomide. Le thalidomide est un tératogène humain connu, provoquant des anomalies congénitales graves, potentiellement létales chez l'enfant à naître. Le lénalidomide induit chez les singes des malformations similaires à celles décrites avec le thalidomide (voir rubriques 4.6 et 5.3). Si le lénalidomide est pris pendant la grossesse, un effet tératogène du lénalidomide est attendu chez l'être humain.

Les conditions du programme de prévention de la grossesse doivent être remplies par toutes les patientes, à moins de pouvoir affirmer avec certitude que la patiente est dans l'impossibilité de procréer.

#### Critères permettant de définir qu'une femme est dans l'impossibilité de procréer

Toute patiente ou partenaire de patient est considérée comme en âge de procréer, sauf si elle présente au moins l'un des critères suivants :

- âge  $\geq$  50 ans et aménorrhée naturelle depuis au moins 1 an (l'aménorrhée faisant suite au traitement d'un cancer ou pendant l'allaitement ne suffit pas à exclure un risque de grossesse)
- ménopause précoce confirmée par un gynécologue spécialisé
- salpingo-ovariectomie bilatérale ou hystérectomie
- génotype XY, syndrome de Turner, agénésie utérine.

#### Information des patients

Chez la femme en âge de procréer, l'utilisation du lénalidomide est contre-indiquée à moins que toutes les conditions suivantes soient remplies :

- la patiente comprend les risques tératogènes attendus pour l'enfant à naître en cas d'exposition au cours de la grossesse
- elle comprend la nécessité d'une contraception efficace, sans interruption, commencée 4 semaines avant le traitement, poursuivie pendant toute sa durée et jusqu'à 4 semaines après la fin de celui-ci
- même en cas d'aménorrhée, toute femme en âge de procréer doit suivre toutes les mesures de contraception efficace
- elle doit être en mesure de respecter des mesures de contraception efficace
- elle est informée et comprend les conséquences potentielles d'une grossesse et la nécessité de consulter rapidement un médecin s'il existe un risque de grossesse
- elle comprend la nécessité de commencer le traitement dès que le lénalidomide lui a été délivré suite à un test de grossesse négatif
- elle comprend la nécessité et accepte de faire un test de grossesse toutes les 4 semaines durant le traitement, sauf en cas de stérilisation tubaire confirmée
- elle confirme avoir bien compris les risques et les mesures de précaution nécessaires pour l'utilisation du lénalidomide.

Pour les hommes traités par le lénalidomide, les données pharmacocinétiques ont montré que le lénalidomide était présent dans le sperme humain à des concentrations extrêmement faibles pendant le traitement et qu'il était indétectable 3 jours après l'arrêt du médicament chez les sujets sains (voir rubrique 5.2). À titre de précaution et en tenant compte de l'allongement du temps d'élimination dans les populations particulières telles que les patients présentant une insuffisance rénale, tous les hommes traités par le lénalidomide doivent :

- comprendre les risques tératogènes attendus en cas de rapport sexuel avec une femme enceinte ou en âge de procréer
- comprendre qu'il est nécessaire d'utiliser des préservatifs en cas de rapport sexuel avec une femme enceinte ou une femme en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace, pendant le traitement et pendant une semaine après l'interruption et/ou l'arrêt du traitement (même si le patient a subi une vasectomie).
- comprendre qu'en cas de survenue d'une grossesse chez leur partenaire pendant le traitement par Revlimid ou peu après l'arrêt de celui-ci, ils doivent informer immédiatement leur médecin traitant et qu'il est recommandé d'adresser la partenaire à un médecin spécialiste ou expérimenté en tératologie pour évaluation et conseil.

Pour les femmes en âge de procréer, le médecin prescripteur doit s'assurer que :

- la patiente remplit les conditions requises par le programme de prévention de la grossesse, y compris une bonne compréhension du risque
- la patiente confirme avoir compris les conditions susmentionnées.

### Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant 4 semaines avant le début du traitement, pendant toute la durée de celui-ci et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du lénalidomide, même en cas d'interruption du traitement, à moins qu'elles ne déclarent une abstinence totale et continue, qui sera confirmée de façon mensuelle. Si la patiente n'utilise aucun moyen de contraception efficace, elle devra être orientée vers un médecin compétent pour être conseillée et afin qu'une contraception adaptée soit instaurée.

Voici des exemples de méthodes de contraception adaptées :

- implant contraceptif
- dispositif intra-utérin (DIU) au lévonorgestrel
- acétate de médroxyprogestérone retard
- stérilisation tubaire
- rapports sexuels exclusivement avec un partenaire vasectomisé ; la vasectomie doit avoir été confirmée par deux spermogrammes négatifs
- pilule progestative inhibant l'ovulation (c'est-à-dire désogestrel)

En raison du risque accru d'accidents thrombo-emboliques veineux chez les patients atteints de myélome multiple et traités par le lénalidomide en association et, dans une moindre mesure, chez les patients présentant un myélome multiple, un syndrome myélodysplasique ou un lymphome à cellules du manteau traités par le lénalidomide en monothérapie, l'utilisation de pilules contraceptives orales combinées n'est pas recommandée (voir également rubrique 4.5). Si la patiente est sous contraceptif oral combiné, elle devra utiliser une des autres méthodes contraceptives efficaces citées ci-dessus. Le risque thrombo-embolique persiste pendant 4 à 6 semaines après l'arrêt du contraceptif oral œstroprogestatif. L'efficacité des contraceptifs stéroïdiens peut être diminuée en cas de traitement concomitant par la dexaméthasone (voir rubrique 4.5).

Les implants contraceptifs et les dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel sont associés à un risque accru d'infection lors de leur insertion et à des saignements vaginaux irréguliers. Le recours aux antibiotiques à titre prophylactique devra être envisagé lors de leur mise en place, en particulier en cas de neutropénie associée.

L'utilisation de dispositifs intra-utérins au cuivre n'est de manière générale pas recommandée en raison des risques d'infection lors de leur insertion et des règles abondantes qu'elle peut entraîner, susceptibles de mettre en danger les patientes présentant une neutropénie ou une thrombopénie.

### Tests de grossesse

Le type de test utilisé est fonction des pratiques locales mais il doit être d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL et pratiqué chez les femmes en âge de procréer, sous la responsabilité d'un médecin comme indiqué ci-dessous. Cette obligation s'applique également aux femmes en âge de procréer

pratiquant une abstinence totale et continue. Si possible, le test de grossesse, la prescription et la délivrance du médicament auront lieu le même jour. La délivrance du lénalidomide aux femmes en âge de procréer doit avoir lieu dans les 7 jours suivant la prescription.

#### Avant de commencer le traitement

Un test de grossesse doit être fait sous contrôle médical lors de la consultation ou dans les 3 jours précédant la consultation où le lénalidomide est prescrit si la patiente utilise une contraception efficace depuis au moins 4 semaines. Le test doit confirmer que la patiente n'est pas enceinte au moment où elle débute le traitement par le lénalidomide.

#### Suivi et arrêt du traitement

Un nouveau test de grossesse sous contrôle médical doit être effectué toutes les 4 semaines et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement, sauf en cas de stérilisation tubaire confirmée. Ces tests de grossesse doivent être faits le jour de la consultation dédiée à la prescription ou dans les 3 jours précédents.

#### Précautions supplémentaires

Les patients doivent être informés de ne jamais donner leur médicament à quelqu'un d'autre et de rapporter les gélules non utilisées à leur pharmacien en fin de traitement pour une élimination en toute sécurité.

Les patients ne doivent pas faire de don de sang pendant la prise de lénalidomide et pendant 1 semaine après la fin du traitement.

#### Guide d'aide à la prescription, restrictions de prescription et de délivrance

Afin d'aider les patients à éviter toute exposition fœtale au lénalidomide, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira aux professionnels de la santé des documents qui renforcent les mises en garde relatives à la tératogénicité attendue du lénalidomide, qui proposent des conseils pour la mise en place d'une contraception préalable au traitement et qui fournissent des explications sur les tests de grossesse nécessaires. Le prescripteur doit informer les patients, hommes et femmes, du risque tératogène attendu et des mesures contraceptives strictes à prendre définies dans le programme de prévention de la grossesse et leur remettre la brochure appropriée d'information destinée aux patients, la carte-patient et/ou un document équivalent en fonction du système national de carte-patient utilisé. Un système national de distribution contrôlée a été mis en place en collaboration avec chaque autorité compétente nationale. Le système de distribution contrôlée inclut l'utilisation d'une carte-patient et/ou d'un document équivalent pour le contrôle des prescriptions et/ou des délivrances et le recueil de données détaillées relatives à l'indication afin de surveiller étroitement l'utilisation hors AMM sur le territoire national. Dans l'idéal, le test de grossesse, la prescription et la délivrance du médicament doivent avoir lieu le même jour. La délivrance du lénalidomide aux femmes en âge de procréer doit avoir lieu dans les 7 jours suivant la prescription et après un test de grossesse négatif effectué sous contrôle médical. La prescription doit être limitée à 4 semaines de traitement au maximum chez les femmes en âge de procréer et à 12 semaines au maximum chez tous les autres patients.

#### Autres mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Infarctus du myocarde

Des cas d'infarctus du myocarde ont été rapportés chez les patients recevant du lénalidomide, particulièrement chez ceux qui présentent des facteurs de risque connus et au cours des 12 premiers mois de traitement lorsque le lénalidomide est utilisé en association avec la dexaméthasone. Une surveillance étroite s'impose chez les patients présentant des facteurs de risque connus – y compris un antécédent de thrombose – et des mesures doivent être prises pour essayer de réduire au minimum tous les facteurs de risque modifiables (par exemple le tabagisme, l'hypertension et l'hyperlipidémie).

##### Événements thrombo-emboliques artériels et veineux

Chez les patients atteints de myélome multiple, l'utilisation concomitante du lénalidomide et de la dexaméthasone est associée à un risque accru de thrombo-embolie veineuse (essentiellement thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) qui ont été observées dans une moindre mesure avec le lénalidomide en association avec le melphalan et la prednisone.

Chez les patients présentant un myélome multiple, un syndrome myélodysplasique ou un lymphome à cellules du manteau, le traitement par le lénalidomide en monothérapie est associé à un risque plus faible de thrombo-embolie veineuse (essentiellement thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) que chez les patients atteints d'un myélome multiple traités par lénalidomide en association (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Chez les patients atteints d'un myélome multiple, l'utilisation concomitante du lénalidomide et de la dexaméthasone est associée à un risque accru de thrombo-embolie artérielle (essentiellement infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) qui a été observé dans une moindre mesure avec le lénalidomide administré en association avec le melphalan et la prednisone. Le risque de thrombo-embolie artérielle est plus faible chez les patients atteints de myélome multiple traités par le lénalidomide en monothérapie que chez les patients traités par le lénalidomide en association.

Par conséquent, une surveillance étroite s'impose chez les patients présentant des facteurs de risque connus (parmi lesquels un antécédent de thrombose). Des mesures doivent être prises pour essayer de réduire au minimum tous les facteurs de risque modifiables (par exemple le tabagisme, l'hypertension et l'hyperlipidémie). L'administration concomitante d'érythropoïétine ou des antécédents d'événements thrombo-emboliques peuvent également augmenter les risques de thrombose veineuse chez ces patients. Par conséquent, l'érythropoïétine et les autres médicaments pouvant accroître les risques de thrombose, comme les traitements hormonaux substitutifs, doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints de myélome multiple traités par le lénalidomide et la dexaméthasone. Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL doit conduire à l'arrêt de l'érythropoïétine.

Il est conseillé aux patients et à leurs médecins d'être attentifs aux signes et symptômes de thrombo-embolie. Il doit être recommandé aux patients de consulter un médecin en cas de survenue de symptômes tels qu'essoufflement, douleur thoracique, gonflement des bras ou jambes. La prescription d'antithrombotiques en prophylaxie est recommandée, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de thrombose supplémentaires. La décision de mettre en place des mesures prophylactiques antithrombotiques devra être prise au cas par cas en fonction des facteurs de risque sous-jacents propres à chaque patient.

En cas d'événements thrombo-emboliques, le traitement du patient doit être interrompu et une thérapie anticoagulante standard doit être mise en œuvre. Une fois le patient stabilisé sous traitement anticoagulant et toute complication éventuelle de l'événement thrombo-embolique écartée, le traitement par le lénalidomide peut être repris à la dose d'origine, en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice-risque. Le patient doit poursuivre son traitement anticoagulant pendant toute la durée du traitement par le lénalidomide.

#### Neutropénie et thrombopénie

Les principales toxicités dose-limitantes du lénalidomide sont la neutropénie et la thrombopénie. Un hémogramme complet, avec formule leucocytaire, numération plaquettaire, hémoglobine et hématocrite, doit être réalisé avant le traitement, une fois par semaine pendant les 8 premières semaines de traitement par le lénalidomide, puis une fois par mois pour surveiller l'apparition de cytopénies. Chez les patients présentant un lymphome à cellules du manteau, les contrôles doivent être réalisés toutes les deux semaines pendant les cycles 3 et 4, puis au début de chaque cycle. Une réduction de la dose peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.2).

En cas de neutropénie, le médecin devra envisager l'utilisation de facteurs de croissance. Les patients doivent être informés de la nécessité de signaler rapidement tout épisode fébrile.

Il est conseillé aux patients et à leurs médecins d'être attentifs aux signes et symptômes évocateurs d'une hémorragie, y compris les pétéchies et épistaxis, notamment chez les patients recevant un traitement concomitant susceptible d'induire des saignements (voir rubrique 4.8 Troubles hémorragiques).

L'administration concomitante de lénalidomide avec d'autres myélosuppresseurs doit être entreprise avec précaution.

- Myélome multiple non préalablement traité : patients recevant le lénalidomide en traitement d'entretien après une AGCS

Les effets indésirables observés dans l'étude CALGB 100104 incluaient les événements signalés après un traitement par melphalan à forte dose et une AGCS (MFD/AGCS), ainsi que les événements survenus au cours de la période de traitement d'entretien. Une deuxième analyse a permis d'identifier les événements survenus après le début du traitement d'entretien. Dans l'étude IFM 2005-02, les effets indésirables ne concernaient que la période de traitement d'entretien.

Globalement, la fréquence des neutropénies de grade 4 a été plus élevée dans les bras lénalidomide en traitement d'entretien que dans les bras placebo en traitement d'entretien dans les 2 études évaluant le lénalidomide en traitement d'entretien chez des patients atteints d'un myélome multiple non préalablement traité ayant reçu une AGCS (32,1 % contre 26,7 % [16,1 % contre 1,8 % après le début du traitement d'entretien] dans l'étude CALGB 100104 et 16,4 % contre 0,7 % dans l'étude IFM 2005-02). Des effets indésirables de type neutropénie apparus sous traitement entraînant l'arrêt du lénalidomide ont été rapportés chez 2,2 % des patients dans l'étude CALGB 100104 et 2,4 % des patients dans l'étude IFM 2005-02. Dans les deux études, des neutropénies fébriles de grade 4 ont été rapportées avec des fréquences similaires dans les bras lénalidomide en traitement d'entretien et placebo en traitement d'entretien (0,4 % contre 0,5 % [0,4 % contre 0,5 % après le début du traitement d'entretien] dans l'étude CALGB 100104 et 0,3 % contre 0 % dans l'étude IFM 2005-02, respectivement). Les patients doivent être informés de la nécessité de signaler rapidement tout épisode fébrile, une interruption du traitement et/ou des réductions de la dose peuvent être nécessaires (voir rubrique 4.2).

La fréquence des thrombopénies de grades 3 et 4 a été plus élevée dans les bras lénalidomide en traitement d'entretien que dans les bras placebo dans les études évaluant le lénalidomide en traitement d'entretien chez des patients atteints d'un myélome multiple non préalablement traité ayant reçu une AGCS (37,5 % contre 30,3 % [17,9 % contre 4,1 % après le début du traitement d'entretien] dans l'étude CALGB 100104 et 13,0 % contre 2,9 % dans l'étude IFM 2005-02, respectivement). Il est conseillé aux patients et à leurs médecins d'être attentifs aux signes et symptômes évocateurs d'une hémorragie, y compris les pétéchies et l'épistaxis, notamment chez les patients recevant un traitement concomitant susceptible d'induire des saignements (voir rubrique 4.8, Troubles hémorragiques).

- Myélome multiple non préalablement traité : patients non éligibles à une greffe traités par le lénalidomide en association avec la dexaméthasone à faible dose

La fréquence des neutropénies de grade 4 a été plus faible dans les bras lénalidomide en association avec la dexaméthasone à faible dose que dans le bras comparateur (8,5 % chez les patients traités par lénalidomide/dexaméthasone dans les bras Rd [traitement continu] et Rd18 [traitement pendant 18 cycles de 4 semaines] contre 15 % dans le bras melphalan/dexaméthasone/lénalidomide, voir rubrique 4.8). La fréquence des épisodes de neutropénie fébrile de grade 4 a été similaire à celle observée dans le bras comparateur (0,6 % chez les patients traités par lénalidomide/dexaméthasone dans les bras Rd et Rd18 contre 0,7 % dans le bras melphalan/dexaméthasone/lénalidomide, voir rubrique 4.8).

La fréquence des thrombopénies de grade 3 ou 4 a été plus faible dans les bras Rd et Rd18 que dans le bras comparateur (8,1 % contre 11,1 % respectivement).

- Myélome multiple non préalablement traité : patients non éligibles à une greffe traités par le lénalidomide en association avec le melphalan et la prednisone

Dans les études cliniques menées chez les patients atteints d'un myélome multiple non préalablement traité, l'association du lénalidomide avec le melphalan et la prednisone est associée à une fréquence accrue de neutropénies de grade 4 (34,1 % dans les bras melphalan, prednisone et lénalidomide suivis du lénalidomide [MPR+R] et melphalan, prednisone et lénalidomide suivis du placebo [MPR+p] contre 7,8 % dans le bras MPP+p ; voir rubrique 4.8). Des épisodes de neutropénie fébrile de grade 4 ont été observés peu fréquemment (1,7 % chez les patients traités par MPR+R/MPR+p contre 0.0 % chez les patients traités par MPP+p ; voir rubrique 4.8).

L'association du lénalidomide avec le melphalan et la prednisone chez les patients atteints d'un



myélome multiple non préalablement traité est associée à une fréquence accrue de thrombopénies de grade 3 et 4 (40,4 % chez les patients traités par MPR+R/MPR+p contre 13,7 % chez les patients traités par MPp+p ; voir rubrique 4.8).

- Myélome multiple : patients ayant reçu au moins un traitement antérieur

L'association du légalidomide et de la dexaméthasone chez les patients atteints de myélomes multiples ayant reçu au moins un traitement antérieur est associée à une incidence accrue des neutropénies de grade 4 (5,1 % des patients traités par légalidomide/dexaméthasone contre 0,6 % des patients traités par placebo/dexaméthasone ; voir rubrique 4.8). Des épisodes neutropéniques fébriles de grade 4 ont plus rarement été observés (0,6 % des patients traités par légalidomide/dexaméthasone contre 0,0 % des patients traités par placebo/dexaméthasone ; voir rubrique 4.8).

L'association du légalidomide et de la dexaméthasone chez les patients atteints de myélome multiple est associée à une incidence accrue des thrombopénies de grade 3 et de grade 4 (respectivement 9,9 % et 1,4 % chez les patients traités par légalidomide/dexaméthasone contre 2,3 % et 0,0 % chez les patients traités par placebo/dexaméthasone ; voir rubrique 4.8).

- Syndromes myélodysplasiques

Chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique, le traitement par le légalidomide est associé à une fréquence accrue de neutropénie et thrombopénie de grade 3 et 4 par rapport aux patients recevant du placebo (voir rubrique 4.8).

- Lymphome à cellules du manteau

Chez les patients présentant un lymphome à cellules du manteau, le traitement par le légalidomide est associé à une fréquence accrue de neutropénie de grades 3 et 4 par rapport aux patients du bras contrôle (voir rubrique 4.8).

#### Affections thyroïdiennes

Des cas d'hypothyroïdie et des cas d'hyperthyroïdie ont été rapportés. Un contrôle optimal des comorbidités influençant la fonction thyroïdienne est recommandé avant l'instauration du traitement. Un contrôle de la fonction thyroïdienne est recommandé avant le début du traitement et régulièrement ensuite.

#### Neuropathie périphérique

Le légalidomide est structurellement proche du thalidomide, qui est connu pour entraîner des neuropathies périphériques sévères. Il n'a pas été observé d'augmentation de la fréquence de neuropathie périphérique lors de l'administration au long cours de légalidomide dans le traitement du myélome multiple non préalablement traité.

#### Réaction de poussée tumorale et syndrome de lyse tumorale

Le légalidomide ayant une activité antinéoplasique, des complications de type syndrome de lyse tumorale (SLT) peuvent survenir. Des cas de SLT et de réaction de poussée tumorale (RPT) ont été observés fréquemment chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) et peu fréquemment chez les patients atteints de lymphomes qui étaient traités par le légalidomide. Des cas fatals de SLT ont été rapportés au cours du traitement par le légalidomide. Les patients présentant des risques de SLT et de RPT sont ceux qui ont une charge tumorale élevée avant le traitement. Le traitement par le légalidomide doit être instauré avec prudence chez ces patients. Ils doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, en particulier pendant le premier cycle ou après une augmentation de la dose, et les précautions appropriées doivent être prises. De rares cas de SLT ont été rapportés chez des patients atteints de myélome multiple traités par le légalidomide et il n'a pas été rapporté de cas chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique traités par le légalidomide.

#### Charge tumorale

- Lymphome à cellules du manteau

Le légalidomide n'est pas recommandé dans le traitement des patients ayant une charge tumorale élevée si d'autres options thérapeutiques sont disponibles.

### Décès prématurés

Dans l'étude MCL-002, il a été observé globalement une augmentation apparente des décès prématurés (au cours des 20 premières semaines). Les patients ayant une charge tumorale élevée avant l'initiation du traitement présentent un risque accru de décès prématuré : des décès prématurés ont été rapportés chez 16/81 patients (20 %) du bras légalidomide et 2/28 patients (7 %) du bras contrôle. Les chiffres correspondants sur 52 semaines étaient de 32/81 patients (40 %) et 6/28 patients (21 %) (voir rubrique 5.1).

### Événements indésirables

Dans l'étude MCL-002, pendant le premier cycle de traitement, le traitement a été arrêté chez 11/81 patients (14 %) ayant une charge tumorale élevée du bras légalidomide *versus* 1/28 patients (4 %) du bras contrôle. La survenue d'événements indésirables était la principale raison d'arrêt du traitement pendant le cycle 1 chez les patients ayant une charge tumorale élevée (7/11, 64 %). Les patients ayant une charge tumorale élevée doivent donc être surveillés étroitement pour détecter l'apparition d'effets indésirables (voir rubrique 4.8), y compris des signes de réaction de poussée tumorale (RPT). Se reporter à la rubrique 4.2 pour les ajustements de la posologie en cas de RPT. Une charge tumorale élevée était définie comme la présence d'au moins une lésion mesurant  $\geq 5$  cm de diamètre ou d'au moins 3 lésions mesurant  $\geq 3$  cm.

### Réaction de poussée tumorale

- Lymphome à cellules du manteau

Une surveillance étroite et une évaluation du patient afin de détecter une RPT sont recommandées. Les patients ayant un score MIPI (*Mantle Cell International Prognostic Index*) élevé lors du diagnostic ou une charge tumorale élevée (au moins une lésion mesurant  $\geq 7$  cm dans le plus grand diamètre) avant l'initiation du traitement peuvent présenter un risque de RPT. La réaction de poussée tumorale peut simuler une progression de la maladie (MP – maladie en progression). Dans les études MCL-002 et MCL-001, les patients qui présentaient une RPT de grade 1 ou 2 recevaient un traitement symptomatique de la RPT par des corticoïdes, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et/ou des analgésiques opioïdes. La décision d'instaurer des mesures thérapeutiques pour la RPT doit être prise après une évaluation clinique attentive de chaque patient (voir rubrique 4.2).

### Réactions allergiques

Des cas de réaction allergique/réactions d'hypersensibilité ont été rapportés chez des patients traités par le légalidomide (voir rubrique 4.8). Les patients ayant présenté des réactions allergiques pendant un traitement antérieur par le thalidomide doivent être surveillés étroitement car la possibilité d'une réaction croisée entre le légalidomide et le thalidomide a été rapportée dans la littérature.

### Réactions cutanées sévères

Des réactions cutanées sévères, comme le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), le syndrome de Lyell et une réaction médicamenteuse accompagnée d'une éosinophilie et de symptômes systémiques (DRESS), ont été rapportées avec le traitement par le légalidomide. Les professionnels de santé doivent informer les patients de signes et symptômes de ces réactions cutanées et leur recommander de consulter immédiatement un médecin dès l'apparition de ces symptômes. Le traitement par le légalidomide doit être arrêté en cas d'éruption exfoliatrice ou bulleuse ou de suspicion de SJS, syndrome de Lyell ou syndrome de DRESS. Le traitement ne doit pas être repris après la résolution de ces réactions. Une interruption ou l'arrêt du traitement par le légalidomide doit être envisagé en cas d'autres formes de réaction cutanée. Les patients ayant des antécédents d'éruption sévère associée au traitement par le thalidomide ne doivent pas recevoir le légalidomide.

### Intolérance au lactose

Les gélules de Revlimid contiennent du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

### Cancers secondaires au traitement

Dans les études cliniques menées chez des patients recevant l'association légalidomide/dexaméthasone et ayant déjà reçu un traitement pour leur myélome, une augmentation de l'incidence de cancers

secondaires (CS) a été observée chez les patients sous légalidomide/dexaméthasone (3,98 pour 100 patients-années) par rapport aux témoins (1,38 pour 100 patients-années). Les CS non invasifs sont essentiellement des épithéliomas basocellulaire ou spinocellulaire. La majorité des CS invasifs étaient des tumeurs solides.

Dans les études cliniques menées chez des patients présentant un myélome multiple non préalablement traité non éligibles à une greffe, une incidence 4,9 fois plus élevée de CS hématologiques (cas de LAM et SMD) a été observée chez les patients recevant le légalidomide en association avec le melphalan et la prednisone (9 cycles) suivi du légalidomide jusqu'à la progression de la maladie (1,75 pour 100 patients-années) par rapport aux patients recevant le melphalan en association avec la prednisone (0,36 pour 100 patients-années).

Une incidence 2,12 fois plus élevée de tumeurs solides secondaires a été observée chez les patients recevant le légalidomide en association avec le melphalan et la prednisone pendant 9 cycles (1,57 pour 100 patients-années) par rapport aux patients recevant le melphalan en association avec la prednisone (0,74 pour 100 patients-années).

Chez les patients recevant le légalidomide en association avec la dexaméthasone jusqu'à la progression de la maladie ou pendant 18 mois, l'incidence de CS hématologiques (0,16 pour 100 patients-années) n'a pas été plus élevée que chez les patients traités par le thalidomide en association avec le melphalan et la prednisone (0,79 pour 100 patients-années).

Une incidence 1,3 fois plus élevée de tumeurs solides secondaires a été observée chez les patients recevant le légalidomide en association avec la dexaméthasone jusqu'à la progression de la maladie ou pendant 18 mois (1,58 pour 100 patients-années) par rapport aux patients recevant le thalidomide en association avec le melphalan et la prednisone (1,19 pour 100 patients-années).

Le risque accru de cancers secondaires associé au légalidomide est également observé dans le cas du MMNPT après une greffe de cellules souches. Bien que ce risque ne soit pas encore totalement caractérisé, il doit être pris en compte lorsqu'un traitement par Revlimid est envisagé et utilisé dans ce contexte.

L'incidence des cancers hématologiques, notamment les LAM, les SDM et les hémopathies malignes lymphoïdes B (dont le lymphome de Hodgkin), était de 1,31 pour 100 patients-années pour les bras légalidomide et de 0,58 pour 100 patients-années pour les bras placebo (1,02 pour 100 patients-années pour les patients exposés au légalidomide après une AGCS et 0,60 pour 100 patients-années pour les patients non exposés au légalidomide après une AGCS). L'incidence des tumeurs solides secondaires était de 1,36 pour 100 patients-années pour les bras légalidomide et de 1,05 pour 100 patients-années pour les bras placebo (1,26 pour 100 patients-années pour les patients exposés au légalidomide après une AGCS et 0,60 pour 100 patients-années pour les patients non exposés au légalidomide après une AGCS).

Le risque de survenue d'un cancer secondaire hématologique doit être pris en compte avant d'instaurer le traitement par le légalidomide en association avec le melphalan ou immédiatement après le melphalan à forte dose et une autogreffe de cellules souches. Les médecins doivent évaluer soigneusement les patients avant et pendant le traitement en utilisant les méthodes habituelles de dépistage des cancers pour surveiller le développement de CS et instaurer un traitement s'il est indiqué.

#### *Progression en leucémie aiguë myéloblastique dans les SMD à risque faible ou intermédiaire-1*

- Caryotype

La présence d'anomalies cytogénétiques complexes au bilan initial est associée à une progression en LAM chez les patients dépendants transfusionnels et porteurs d'une anomalie del 5q. Dans une analyse combinée de deux études cliniques du légalidomide dans les syndromes myélodysplasiques à risque faible ou intermédiaire 1, le risque estimé cumulé à 2 ans de progression en LAM était le plus élevé chez les patients porteurs d'anomalies cytogénétiques complexes (38,6 %). Le taux estimé à 2 ans de

progression en LAM chez les patients porteurs d'une anomalie del 5q isolée était de 13,8 % comparé à 17,3 % chez les patients porteurs de la délétion 5q et d'une autre anomalie cytogénétique.

Par conséquent, le rapport bénéfice/risque du lénalidomide lorsque le SMD est associé à la délétion 5q et à des anomalies cytogénétiques complexes est inconnu.

- Statut TP53

Une mutation du gène TP53 est présente chez 20 à 25 % des patients présentant un SMD del 5q à faible risque et elle est associée à un risque plus élevé de progression en leucémie aiguë myéloblastique (LAM). Dans une analyse *post hoc* d'une étude clinique du lénalidomide dans les syndromes myélodysplasiques à risque faible ou intermédiaire 1 (MDS-004), le taux estimé à 2 ans de progression en LAM était de 27,5 % chez les patients IHC-p53 positif et de 3,6 % chez les patients IHC-p53 négatif ( $p = 0,0038$ ) (seuil du test de 1 % de forte coloration nucléaire, en utilisant l'analyse immunohistochimique de la protéine p53 comme marqueur de substitution du statut mutationnel de TP53) (voir rubrique 4.8).

#### Progression en d'autres cancers dans le lymphome à cellules du manteau

Dans le lymphome à cellules du manteau, la LAM, les hémopathies malignes lymphoïdes B et les cancers cutanées non mélanocytaires sont des risques potentiels.

#### Affections hépatiques

Une insuffisance hépatique, parfois d'issue fatale, a été rapportée chez des patients traités par le lénalidomide en association : des cas d'insuffisance hépatique aiguë, d'hépatite toxique, d'hépatite cytolytique, d'hépatite cholestatique et d'hépatite mixte cytolytique/cholestatique ont été rapportés. Les mécanismes de cette hépatotoxicité sévère d'origine médicamenteuse restent inconnus, même si, dans certains cas, une hépatopathie virale préexistante, des enzymes hépatiques élevées préalablement à la mise en œuvre du traitement et peut-être un traitement par des antibiotiques peuvent constituer des facteurs de risque.

Des anomalies des paramètres hépatiques ont fréquemment été rapportées. Ces anomalies étaient généralement asymptomatiques et réversibles après l'interruption du traitement. Une fois les paramètres revenus aux valeurs initiales, la reprise du traitement à une dose plus faible peut être envisagée.

Le lénalidomide est éliminé par voie rénale. Il est important d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale afin de rester en deçà des taux plasmatiques susceptibles de majorer l'hématotoxicité ou l'hépatotoxicité. Il est recommandé de surveiller la fonction hépatique, en particulier en cas d'antécédents ou de présence d'une infection hépatique d'origine virale ou lorsque le lénalidomide est associé à des médicaments connus pour induire une toxicité hépatique.

#### Infection avec ou sans neutropénie

Les patients atteints de myélome multiple ont tendance à développer des infections, dont des pneumonies. Il a été observé une fréquence plus élevée d'infections avec le lénalidomide en association avec la dexaméthasone qu'avec le MPT chez les patients atteints de myélome multiple non préalablement traité non éligibles à une greffe, de même qu'avec un traitement d'entretien par lénalidomide par rapport au placebo chez les patients atteints de myélome multiple non préalablement traité qui ont reçu une AGCS. Des infections de grade  $\geq 3$  sont survenues dans le contexte d'une neutropénie chez moins d'un tiers des patients. Les patients présentant des facteurs de risque d'infection doivent être surveillés étroitement. Tous les patients doivent être informés qu'ils doivent consulter un médecin sans attendre au premier signe d'infection (par exemple toux, fièvre, etc.), ce qui permettra une prise en charge précoce pour en diminuer la sévérité.

Des cas de réactivation virale ont été rapportés chez des patients traités par le lénalidomide, dont des cas graves de réactivation du virus de la varicelle et du zona ou du virus de l'hépatite B (VHB).

Certains cas de réactivation virale ont eu une issue fatale.

Dans certains des cas, la réactivation du virus de la varicelle et du zona a entraîné un zona disséminé, une méningite zostérienne ou un zona ophtalmique nécessitant l'interruption temporaire ou l'arrêt définitif du traitement par le lénalidomide et l'instauration d'un traitement antiviral adéquat.

De rares cas de réactivation de l'hépatite B ont été rapportés chez des patients recevant le lénalidomide qui avaient des antécédents d'infection par le virus de l'hépatite B (VHB). Certains de ces cas ont évolué vers une insuffisance hépatique aiguë et conduit à l'arrêt du traitement par le lénalidomide et à l'instauration d'un traitement antiviral adéquat. La sérologie VHB doit être déterminée avant l'instauration du traitement par le lénalidomide. Chez les patients présentant un résultat positif au test de dépistage de l'infection par le VHB, une consultation chez un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B est recommandée. La prudence s'impose en cas d'administration du lénalidomide chez des patients ayant des antécédents d'infection par le VHB, y compris les patients positifs pour les anticorps anti-Hbc mais négatifs pour l'AgHbs. Ces patients doivent être étroitement surveillés pendant toute la durée du traitement afin de détecter des signes et symptômes d'infection active par le VHB.

- Patients atteints de myélome multiple non préalablement traité

La proportion d'événements indésirables (de grade 3 ou 4, événements indésirables graves, arrêts de traitement) a été plus élevée chez les patients âgés de plus de 75 ans présentant une maladie de stade ISS (*International staging system*) III et ayant un indice de performance ECOG  $\leq 2$  ou une CICr  $< 60$  mL/min lorsque le lénalidomide était administré en association. La capacité des patients à tolérer le lénalidomide en association doit être évaluée attentivement en tenant compte de l'âge, le stade ISS III, l'indice de performance ECOG  $\leq 2$  ou la CICr  $< 60$  mL/min (voir rubriques 4.2 et 4.8).

#### Cataracte

Des cas de cataracte ont été rapportés à une fréquence plus élevée chez les patients recevant le lénalidomide en association avec la dexaméthasone, en particulier en cas de traitement au long cours. Des contrôles de l'acuité visuelle à intervalles réguliers sont recommandés.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les agents érythropoïétiques et les autres agents pouvant accroître les risques de thrombose, comme les traitements hormonaux de substitution, doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints de myélomes multiples prenant du lénalidomide en association avec de la dexaméthasone (voir rubriques 4.4 et 4.8).

#### Contraceptifs oraux

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée concernant les contraceptifs oraux. Le lénalidomide n'est pas un inducteur enzymatique. Lors d'une étude *in vitro* sur des hépatocytes humains, le lénalidomide, aux diverses concentrations testées, n'a pas eu d'effet inducteur sur les enzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4/5. Par conséquent, aucune induction entraînant une réduction d'efficacité des médicaments, notamment des contraceptifs hormonaux, n'est attendue en cas d'administration de lénalidomide seul. La dexaméthasone est néanmoins connue pour être un inducteur faible à modéré du CYP3A4 et risque probablement d'affecter d'autres enzymes ainsi que des protéines de transport. Il ne peut être exclu que l'efficacité des contraceptifs oraux se trouve réduite lors du traitement. Les mesures efficaces nécessaires doivent être prises pour éviter toute grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).

#### Warfarine

L'administration concomitante de doses multiples de 10 mg de lénalidomide n'a eu aucun effet sur les caractéristiques pharmacocinétiques d'une dose unique de warfarine R et S. L'administration concomitante d'une dose unique de 25 mg de warfarine n'a eu aucun effet sur les caractéristiques pharmacocinétiques du lénalidomide. On ignore toutefois s'il existe des interactions dans le cadre d'une utilisation clinique (en association avec la dexaméthasone). La dexaméthasone est un inducteur enzymatique faible à modéré ; ses effets sur la warfarine ne sont pas connus. Une surveillance étroite de la concentration de la warfarine est conseillée pendant le traitement.

#### Digoxine

L'administration concomitante de lénalidomide 10 mg en une prise par jour a accru l'exposition plasmatique à la digoxine (0,5 mg, dose unique) de 14 % avec un IC (intervalle de confiance) à 90 % [0,52–28,2 %]. On ignore si les effets seraient différents en pratique clinique (doses du lénalidomide plus élevées et administration concomitante de dexaméthasone). Il est donc conseillé de surveiller la concentration de la digoxine pendant le traitement par le lénalidomide.

#### Statines

Il existe un risque accru de rhabdomyolyse lorsque les statines sont administrées avec le lénalidomide, qui peut être simplement additif. Une surveillance clinique et biologique renforcée est nécessaire, en particulier pendant les premières semaines de traitement.

#### Dexaméthasone

L'administration concomitante de doses uniques ou répétées de dexaméthasone (40 mg en une prise par jour) n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique à doses répétées du lénalidomide (25 mg en une prise par jour).

#### Interactions avec les inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp)

*In vitro*, le lénalidomide est un substrat faible de la P-gp mais pas un inhibiteur de la P-gp.

L'administration concomitante de doses répétées de quinidine, un inhibiteur puissant de la P-gp (600 mg deux fois par jour) ou de temsirolimus, un inhibiteur/substrat modéré de la P-gp (25 mg) n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du lénalidomide (25 mg).

L'administration concomitante de lénalidomide ne modifie pas la pharmacocinétique du temsirolimus.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

Du fait de son potentiel tératogène, le lénalidomide doit être prescrit dans le cadre d'un programme de prévention de la grossesse (voir rubrique 4.4), à moins de pouvoir affirmer avec certitude que la patiente est dans l'impossibilité de procréer.

#### Femmes en âge de procréer / Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent recourir à une méthode de contraception efficace. En cas de survenue d'une grossesse chez une femme traitée par le lénalidomide, le traitement doit être arrêté et la patiente doit être adressée à un médecin spécialiste ou expérimenté en tératologie pour évaluation et conseil. En cas de survenue d'une grossesse chez la partenaire d'un homme traité par le lénalidomide, il est recommandé d'adresser la femme à un médecin spécialiste ou expérimenté en tératologie pour évaluation et conseil.

Le lénalidomide est présent dans le sperme humain à des concentrations extrêmement faibles pendant le traitement et il est indétectable 3 jours après l'arrêt du médicament chez les sujets sains (voir rubrique 5.2). À titre de précaution, et en tenant compte de l'allongement du temps d'élimination dans les populations particulières telles que les patients présentant une insuffisance rénale, tous les hommes traités par le lénalidomide doivent donc utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement, y compris en cas d'interruption des prises, et pendant 1 semaine à l'issue du traitement si leur partenaire est enceinte ou en âge de procréer et n'utilise pas de méthode contraceptive.

#### Grossesse

Le lénalidomide est structurellement proche du thalidomide. Le thalidomide est un tératogène connu, provoquant des anomalies congénitales graves, potentiellement létales chez l'enfant à naître après exposition pendant la grossesse.

Le lénalidomide induit chez les singes des malformations similaires à celles décrites avec le thalidomide (voir rubrique 5.3). Par conséquent, un effet tératogène du lénalidomide est attendu et l'utilisation du lénalidomide au cours de la grossesse est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

#### Allaitement

On ignore si le lénalidomide est excrété dans le lait maternel. L'allaitement doit donc être interrompu pendant le traitement par le lénalidomide.

## Fertilité

Dans une étude de fertilité chez le rat, des doses de lénalidomide allant jusqu'à 500 mg/kg (environ 200 à 500 fois respectivement les doses humaines de 25 mg et 10 mg sur la base de la surface corporelle) n'ont pas entraîné d'effets indésirables sur la fertilité, ni de toxicité parentale.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Le lénalidomide a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des cas de fatigue, étourdissements, somnolence, vertiges et vision trouble ont été signalés lors de l'utilisation du lénalidomide. La conduite de véhicules ou l'utilisation de machines devront donc se faire avec précaution.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

#### Myélome multiple non préalablement traité : patients recevant le lénalidomide en traitement d'entretien après une AGCS

Une approche conservatrice a été adoptée pour déterminer les effets indésirables survenus au cours de l'étude CALGB 100104. Les effets indésirables décrits dans le tableau 1 incluaient les événements rapportés après un traitement par MFD/AGCS, ainsi que les événements survenus au cours de la période de traitement d'entretien. Une deuxième analyse ayant identifié les événements survenus après le début du traitement d'entretien suggère que les fréquences décrites dans le tableau 1 peuvent être plus élevées que celles observées pendant la période de traitement d'entretien. Dans l'étude IFM 2005-02, les effets indésirables ne concernaient que la période de traitement d'entretien.

Les effets indésirables graves observés plus fréquemment ( $\geq 5\%$ ) avec le lénalidomide en traitement d'entretien qu'avec le placebo ont été :

- pneumonies (10,6 % ; terme combiné) dans l'étude IFM 2005-02 ;
- infection pulmonaire (9,4 % [9,4 % après le début du traitement d'entretien]) dans l'étude CALGB 100104.

Dans l'étude IFM 2005-02, les effets indésirables observés plus fréquemment avec le lénalidomide en traitement d'entretien qu'avec le placebo ont été : neutropénie (60,8 %), bronchite (47,4 %), diarrhée (38,9 %), rhinopharyngite (34,8 %), spasmes musculaires (33,4 %), leucopénie (31,7 %), asthénie (29,7 %), toux (27,3 %), thrombopénie (23,5 %), gastro-entérite (22,5 %) et pyrexie (20,5 %).

Dans l'étude CALGB 100104, les effets indésirables observés plus fréquemment avec le lénalidomide en traitement d'entretien qu'avec le placebo ont été : neutropénie (79,0 % [71,9 % après le début du traitement d'entretien]), thrombopénie (72,3 % [61,6 %]), diarrhée (54,5 % [46,4 %]), éruption cutanée (31,7 % [25,0 %]), infection des voies respiratoires supérieures (26,8 % [26,8 %]), fatigue (22,8 % [17,9 %]), leucopénie (22,8 % [18,8 %]) et anémie (21,0 % [13,8 %]).

#### Myélome multiple non préalablement traité : patients non éligibles à une greffe traités par le lénalidomide en association avec la dexaméthasone à faible dose

Les effets indésirables graves observés plus fréquemment ( $\geq 5\%$ ) avec l'association lénalidomide + dexaméthasone à faible dose (Rd et Rd18) qu'avec l'association melphalan, prednisone et thalidomide (MPT) ont été :

- pneumonie (9,8 %) ;
- insuffisance rénale (y compris aiguë) (6,3 %).

Les effets indésirables observés plus fréquemment dans les bras Rd ou Rd18 que dans le bras MPT ont été : diarrhée (45,5 %), fatigue (32,8 %), dorsalgies (32,0 %), asthénie (28,2 %), insomnies (27,6 %), rash (24,3 %), diminution de l'appétit (23,1 %), toux (22,7 %), pyrexie (21,4 %) et spasmes musculaires (20,5 %).

Myélome multiple non préalablement traité : patients non éligibles à une greffe traités par le lénalidomide en association avec le melphalan et la prednisone

Les effets indésirables graves observés plus fréquemment ( $\geq 5\%$ ) avec l'association melphalan, prednisone et lénalidomide suivie du lénalidomide en traitement d'entretien (MPR+R) ou melphalan, prednisone et lénalidomide suivie du placebo (MPR+p) qu'avec l'association melphalan, prednisone et placebo suivie du placebo (MPp+p) ont été :

- neutropénie fébrile (6,0 %) ;
- anémie (5,3 %).

Les effets indésirables observés plus fréquemment dans les bras MPR+R ou MPR+p que dans le bras MPp+p ont été : neutropénie (83,3 %), anémie (70,7 %), thrombopénie (70,0 %), leucopénie (38,8 %), constipation (34,0 %), diarrhée (33,3 %), éruptions cutanées (28,9 %), pyrexie (27,0 %), œdème périphérique (25,0 %), toux (24,0 %), diminution de l'appétit (23,7 %) et asthénie (22,0 %).

Myélome multiple : patients ayant reçu au moins un traitement antérieur

Lors de deux essais de phase III contrôlés par placebo, 353 patients atteints de myélomes multiples ont été traités par l'association lénalidomide/dexaméthasone tandis que 351 ont reçu l'association placebo/dexaméthasone.

Les effets indésirables les plus graves observés plus fréquemment avec l'association lénalidomide/dexaméthasone qu'avec l'association placebo/dexaméthasone ont été :

- les accidents thrombo-emboliques veineux (thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires) (voir rubrique 4.4)
- les neutropénies de grade 4 (voir rubrique 4.4)

Dans les essais cliniques combinés menés dans le myélome multiple (MM-009 et MM-010), les effets indésirables observés plus fréquemment avec le lénalidomide + dexaméthasone qu'avec le placebo + dexaméthasone ont été : fatigue (43,9 %), neutropénie (42,2 %), constipation (40,5 %), diarrhée (38,5 %), spasmes musculaires (33,4 %), anémie (31,4 %), thrombopénie (21,5 %) et éruptions cutanées (21,2 %).

Syndromes myélodysplasiques

Le profil de sécurité global du lénalidomide chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique est issu des données de 286 patients au total ayant participé à une étude de phase II et à une étude de phase III (voir la rubrique 5.1). Dans l'étude de phase II, 148 patients ont reçu le lénalidomide. Dans l'étude de phase III, 69 patients ont été traités par le lénalidomide à 5 mg, 69 patients par le lénalidomide à 10 mg et 67 patients ont reçu du placebo dans la phase en double aveugle de l'étude.

La majorité des effets indésirables ont tendance à survenir au cours des 16 premières semaines de traitement par le lénalidomide.

Les effets indésirables graves ont été :

- des accidents thrombo-emboliques veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) (voir rubrique 4.4)
- des neutropénies de grade 3 ou 4, neutropénies fébriles et thrombopénies de grade 3 ou 4 (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude de phase III, les effets indésirables observés le plus fréquemment dans les groupes traités par le lénalidomide par rapport au groupe contrôle ont été : la neutropénie (76,8 %), la thrombopénie (46,4 %), la diarrhée (34,8 %), la constipation (19,6 %), les nausées (19,6 %), le prurit (25,4 %), l'éruption cutanée (18,1 %), la fatigue (18,1 %) et les spasmes musculaires (16,7 %).

Lymphome à cellules du manteau

Le profil de sécurité global du lénalidomide chez les patients présentant un lymphome à cellules du manteau est issu des données de 254 patients ayant participé à l'étude de phase II randomisée contrôlée MCL-002 (voir rubrique 5.1).



De plus, les effets indésirables rapportés dans l'étude de confirmation MCL-001 ont été inclus dans le tableau 3.

Les effets indésirables graves observés plus fréquemment (avec une différence d'au moins 2 %) dans le bras traité par le lénalidomide que dans le bras contrôle dans l'étude MCL-002 ont été :

- neutropénie (3,6 %)
- embolie pulmonaire (3,6 %)
- diarrhée (3,6 %)

Les effets indésirables les plus fréquents survenus plus fréquemment dans le bras traité par le lénalidomide que dans le bras contrôle dans l'étude MCL-002 ont été : neutropénie (50,9 %), anémie (28,7 %), diarrhée (22,8 %), fatigue (21,0 %), constipation (17,4 %), pyrexie (16,8 %) et éruption cutanée (y compris dermatite allergique) (16,2 %).

Dans l'étude MCL-002, il a été globalement observé une augmentation apparente des décès prématurés (au cours des 20 premières semaines). Les patients ayant une charge tumorale élevée avant l'initiation du traitement présentent un risque accru de décès prématuré : des décès prématurés ont été rapportés chez 16/81 patients (20 %) du bras lénalidomide et 2/28 patients (7 %) du bras contrôle. Les chiffres correspondants sur 52 semaines étaient de 32/81 patients (39,5 %) et 6/28 patients (21 %) (voir rubrique 5.1).

Pendant le premier cycle de traitement, le traitement a été arrêté chez 11/81 patients (14 %) ayant une charge tumorale élevée du bras lénalidomide *versus* 1/28 patients (4 %) du bras contrôle. La survenue d'événements indésirables était la principale raison d'arrêt du traitement pendant le cycle 1 chez les patients ayant une charge tumorale élevée (7/11, 64 %).

Une charge tumorale élevée était définie comme la présence d'au moins une lésion mesurant  $\geq 5$  cm de diamètre ou d'au moins 3 lésions mesurant  $\geq 3$  cm.

#### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés chez les patients traités par le lénalidomide sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables ont été inclus dans la catégorie appropriée dans le tableau ci-dessous en fonction de la fréquence la plus élevée observée dans l'une des études cliniques principales.

#### Résumé tabulé pour le traitement en monothérapie dans le myélome multiple

Le tableau suivant résulte des données collectées lors des études menées chez des patients atteints de myélome multiple non préalablement traité recevant le lénalidomide en traitement d'entretien après une AGCS. Les données n'ont pas été corrigées en fonction de la durée de traitement plus longue dans les bras de traitement par lénalidomide poursuivi jusqu'à progression de la maladie par rapport aux bras placebo dans les études pivots menées dans le myélome multiple (voir rubrique 5.1).

**Tableau 1. Effets indésirables rapportés lors des études cliniques chez les patients atteints de myélome multiple recevant le lénalidomide en traitement d'entretien**

Classe de systèmes d'organes / Terme préférentiel	Effets indésirables de tous grades / Fréquence	Effets indésirables de grade 3-4 / Fréquence
<b>Infections et infestations</b>	<u>Très fréquent</u> Pneumonie <sup>◊,a</sup> , infection des voies respiratoires supérieures, infection neutropénique, bronchite <sup>◊</sup> , grippe <sup>◊</sup> , gastro-entérite <sup>◊</sup> , sinusite, rhinopharyngite, rhinite	<u>Très fréquent</u> Pneumonie <sup>◊,a</sup> , infection neutropénique  <u>Fréquent</u> Septicémie <sup>◊,b</sup> , Bactériémie, infection pulmonaire <sup>◊</sup> , infection bactérienne des voies

<b>Classe de systèmes d'organes / Terme préférentiel</b>	<b>Effets indésirables de tous grades / Fréquence</b>	<b>Effets indésirables de grade 3-4 / Fréquence</b>
	<u>Fréquent</u> Infection <sup>◇</sup> , infection urinaire <sup>◇,*</sup> , infection des voies respiratoires inférieures, infection pulmonaire <sup>◇</sup>	respiratoires inférieures, bronchite <sup>◇</sup> , grippe <sup>◇</sup> , gastro- entérite <sup>◇</sup> , zona <sup>◇</sup> , infection <sup>◇</sup>
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</b>	<u>Fréquent</u> Syndrome myélodysplasique <sup>◇,*</sup>	
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	<u>Très fréquent</u> Neutropénie <sup>^,◇</sup> , neutropénie fébrile <sup>^,◇</sup> , thrombopénie <sup>^,◇</sup> , anémie, leucopénie <sup>◇</sup> , lymphopénie	<u>Très fréquent</u> Neutropénie <sup>^,◇</sup> , neutropénie fébrile <sup>^,◇</sup> , thrombopénie <sup>^,◇</sup> , anémie, leucopénie <sup>◇</sup> , lymphopénie  <u>Fréquent</u> Pancytopénie <sup>◇</sup>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	<u>Très fréquent</u> Hypokaliémie	<u>Fréquent</u> Hypokaliémie, déshydratation
<b>Affections du système nerveux</b>	<u>Très fréquent</u> Paresthésie  <u>Fréquent</u> Neuropathie périphérique <sup>c</sup>	<u>Fréquent</u> Céphalées
<b>Affections vasculaires</b>	<u>Fréquent</u> Embolie pulmonaire <sup>◇,*</sup>	<u>Fréquent</u> Thrombose veineuse profonde <sup>^,◇,d</sup>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	<u>Très fréquent</u> Toux  <u>Fréquent</u> Dyspnée <sup>◇</sup> , rhinorrhée	<u>Fréquent</u> Dyspnée <sup>◇</sup>
<b>Affections gastro-intestinales</b>	<u>Très fréquent</u> Diarrhée, constipation, douleur abdominale, nausées  <u>Fréquent</u> Vomissements, douleur abdominale haute	<u>Fréquent</u> Diarrhée, vomissements, nausées
<b>Affections hépatobiliaires</b>	<u>Très fréquent</u> Perturbation du bilan hépatique	<u>Fréquent</u> Perturbation du bilan hépatique
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	<u>Très fréquent</u> Éruption cutanée, sécheresse cutanée	<u>Fréquent</u> Éruption cutanée, prurit
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	<u>Très fréquent</u> Spasmes musculaires  <u>Fréquent</u> Myalgies, douleur musculo- squelettique	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<u>Très fréquent</u> Fatigue, asthénie, pyrexie	<u>Fréquent</u> Fatigue, asthénie

<sup>◇</sup> Effets indésirables rapportés comme graves dans les études cliniques menées chez des patients présentant un myélome multiple non préalablement traité ayant reçu une AGCS.

<sup>a</sup> S'applique uniquement aux effets indésirables graves.

<sup>^</sup> Voir rubrique 4.8 Description de certains effets indésirables.

<sup>a</sup> Le terme combiné « pneumonies » inclut les TP suivants : bronchopneumonie, pneumonie lobaire, pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, pneumonie, pneumonie à *Klebsiella*, pneumonie à *Legionella*, pneumonie à mycoplasme, pneumonie à pneumocoque, pneumonie à streptocoque, pneumonie virale, affection pulmonaire, pneumopathie.

<sup>b</sup> Le terme combiné « sepsis » inclut les TP suivants : sepsis bactérien, sepsis à pneumocoque, sepsis, choc septique, sepsis à staphylocoque.

<sup>c</sup> Le terme combiné « neuropathie périphérique » inclut les termes préférentiels (TP) suivants : neuropathie périphérique, neuropathie périphérique sensitive, polyneuropathie.

<sup>d</sup> Le terme combiné « thrombose veineuse profonde » inclut les TP suivants : thrombose veineuse profonde, thrombose, thrombose veineuse.

### Résumé tabulé pour le traitement en association dans le myélome multiple

Le tableau suivant résulte des données collectées lors des études menées dans le myélome multiple avec le traitement en association non préalablement traité. Les données n'ont pas été corrigées en fonction de la durée de traitement plus longue dans les bras de traitement par lénalidomide poursuivi jusqu'à progression de la maladie par rapport aux bras contrôles dans les études pivots menées dans le myélome multiple (voir rubrique 5.1).

**Tableau 2. Effets indésirables rapportés lors des études cliniques chez les patients atteints de myélome multiple traités par le lénalidomide en association avec la dexaméthasone ou avec le melphalan et la prednisone**

<b>Classe de systèmes d'organes / Terme préférentiel</b>	<b>Effets indésirables de tous grades / Fréquence</b>	<b>Effets indésirables de grade 3-4 / Fréquence</b>
<b>Infections et infestations</b>	<p><u>Très fréquent</u> Pneumonie<sup>◇</sup>, infection des voies respiratoires supérieures<sup>◇</sup>, infections bactériennes, virales et fongiques (y compris infections opportunistes)<sup>◇</sup>, rhinopharyngite, pharyngite, bronchite<sup>◇</sup></p> <p><u>Fréquent</u> Septicémie<sup>◇</sup>, sinusite<sup>◇</sup></p>	<p><u>Fréquent</u> Pneumonie<sup>◇</sup>, infections bactériennes, virales et fongiques (y compris infections opportunistes)<sup>◇</sup>, cellulite<sup>◇</sup>, sepsis<sup>◇</sup>, bronchite<sup>◇</sup></p>
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</b>	<p><u>Peu fréquent</u> Épithélioma basocellulaire<sup>^,◇</sup> Épithélioma spinocellulaire<sup>^,◇,*</sup></p>	<p><u>Fréquent</u> Leucémie aiguë myéloblastique<sup>◇</sup>, syndrome myélodysplasique<sup>◇</sup>, épithélioma spinocellulaire<sup>^,◇,**</sup></p> <p><u>Peu fréquent</u> leucémie aiguë à cellules T<sup>◇</sup>, épithélioma basocellulaire<sup>^,◇</sup>, syndrome de lyse tumorale</p>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	<p><u>Très fréquent</u> Neutropénie<sup>^,◇</sup>, thrombopénie<sup>^,◇</sup>, anémie<sup>◇</sup>, troubles hémorragiques<sup>^</sup>, leucopénie</p> <p><u>Fréquent</u> Neutropénie fébrile<sup>^,◇</sup>, pancytopénie<sup>◇</sup></p> <p><u>Peu fréquent</u> Hémolyse, anémie hémolytique auto-immune, anémie hémolytique</p>	<p><u>Très fréquent</u> Neutropénie<sup>^,◇</sup>, thrombopénie<sup>^,◇</sup>, anémie<sup>◇</sup>, leucopénie</p> <p><u>Fréquent</u> Neutropénie fébrile<sup>^,◇</sup>, pancytopénie<sup>◇</sup>, anémie hémolytique</p> <p><u>Peu fréquent</u> Hypercoagulation, coagulopathie</p>
<b>Affections du système immunitaire</b>	<p><u>Peu fréquent</u> Hypersensibilité<sup>^</sup></p>	
<b>Affections endocriniennes</b>	<p><u>Fréquent</u> Hypothyroïdie</p>	

<b>Classe de systèmes d'organes / Terme préférentiel</b>	<b>Effets indésirables de tous grades / Fréquence</b>	<b>Effets indésirables de grade 3-4 / Fréquence</b>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	<u>Très fréquent</u> Hypokaliémie <sup>◊</sup> , hyperglycémie, hypocalcémie <sup>◊</sup> , diminution de l'appétit, perte de poids  <u>Fréquent</u> Hypomagnésémie, hyperuricémie, déshydratation <sup>◊</sup> , hypercalcémie <sup>+</sup>	<u>Fréquent</u> Hypokaliémie <sup>◊</sup> , hyperglycémie, hypocalcémie <sup>◊</sup> , diabète <sup>◊</sup> , hypophosphatémie, hyponatrémie <sup>◊</sup> , hyperuricémie, goutte, diminution de l'appétit, perte de poids
<b>Affections psychiatriques</b>	<u>Très fréquent</u> Dépression, insomnie  <u>Peu fréquent</u> Perte de libido	<u>Fréquent</u> Dépression, insomnie
<b>Affections du système nerveux</b>	<u>Très fréquent</u> Neuropathies périphériques (à l'exclusion de la neuropathie motrice), vertiges, tremblements, dysgueusie, céphalées  <u>Fréquent</u> Ataxie, troubles de l'équilibre	<u>Fréquent</u> Accident vasculaire cérébral <sup>◊</sup> , vertiges, syncope  <u>Peu fréquent</u> Hémorragie intracrânienne <sup>^</sup> , accident ischémique transitoire, ischémie cérébrale
<b>Affections oculaires</b>	<u>Très fréquent</u> Cataracte, vision trouble  <u>Fréquent</u> Diminution de l'acuité visuelle	<u>Fréquent</u> Cataracte  <u>Peu fréquent</u> Cécité
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	<u>Fréquent</u> Surdité (y compris hypoacousie), acouphènes	
<b>Affections cardiaques</b>	<u>Fréquent</u> Fibrillation auriculaire <sup>◊</sup> , bradycardie  <u>Peu fréquent</u> Arythmie, allongement de l'intervalle QT, flutter auriculaire, extrasystoles ventriculaires	<u>Fréquent</u> Infarctus du myocarde (y compris aigu) <sup>^,◊</sup> , fibrillation auriculaire <sup>◊</sup> , insuffisance cardiaque congestive <sup>◊</sup> , tachycardie, insuffisance cardiaque <sup>◊</sup> , ischémie myocardique <sup>◊</sup>
<b>Affections vasculaires</b>	<u>Très fréquent</u> Événements thrombo-emboliques veineux, essentiellement thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire <sup>^,◊</sup>  <u>Fréquent</u> Hypotension <sup>◊</sup> , hypertension, ecchymoses <sup>^</sup> ,	<u>Très fréquent</u> Événements thrombo-emboliques veineux, essentiellement thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire <sup>^,◊</sup>  <u>Fréquent</u> Vascularite  <u>Peu fréquent</u> Ischémie, ischémie périphérique, thrombose du sinus veineux intracrânien

<b>Classe de systèmes d'organes / Terme préférentiel</b>	<b>Effets indésirables de tous grades / Fréquence</b>	<b>Effets indésirables de grade 3-4 / Fréquence</b>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	<u>Très fréquent</u> Dyspnée <sup>◇</sup> , épistaxis <sup>^</sup>	<u>Fréquent</u> Détresse respiratoire <sup>◇</sup> , dyspnée <sup>◇</sup>
<b>Affections gastro-intestinales</b>	<u>Très fréquent</u> Diarrhée <sup>◇</sup> , constipation <sup>◇</sup> , douleur abdominale <sup>◇</sup> , nausées, vomissements, dyspepsie  <u>Fréquent</u> Hémorragie gastro-intestinale (y compris hémorragie rectale, hémorragie hémorroïdaire, ulcère gastro-duodéal hémorragique et saignement gingival) <sup>^</sup> , sécheresse de la bouche, stomatite, dysphagie  <u>Peu fréquent</u> Colite, inflammation du caecum	<u>Fréquent</u> Diarrhée <sup>◇</sup> , constipation <sup>◇</sup> , douleur abdominale <sup>◇</sup> , nausées, vomissements
<b>Affections hépatobiliaires</b>	<u>Fréquent</u> Perturbation du bilan hépatique <sup>◇</sup>  <u>Peu fréquent</u> Insuffisance hépatique <sup>^</sup>	<u>Fréquent</u> Cholestase <sup>◇</sup> , perturbation du bilan hépatique <sup>◇</sup>  <u>Peu fréquent</u> Insuffisance hépatique <sup>^</sup>
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	<u>Très fréquent</u> Éruptions cutanées, prurit  <u>Fréquent</u> Urticaire, hyperhidrose, sécheresse cutanée, hyperpigmentation de la peau, eczéma, érythème  <u>Peu fréquent</u> Anomalie de la coloration cutanée, réaction de photosensibilité	<u>Fréquent</u> Éruptions cutanées
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	<u>Très fréquent</u> Spasmes musculaires, douleur osseuse <sup>◇</sup> , douleur et gêne musculo-squelettique et du tissu conjonctif (y compris dorsalgies <sup>◇</sup> ), arthralgies <sup>◇</sup>  <u>Fréquent</u> Faiblesse musculaire, gonflement articulaire, myalgies	<u>Fréquent</u> Faiblesse musculaire, douleur osseuse <sup>◇</sup> , douleur et gêne musculo-squelettique et du tissu conjonctif (y compris dorsalgies <sup>◇</sup> )  <u>Peu fréquent</u> Gonflement articulaire
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	<u>Très fréquent</u> Insuffisance rénale (y compris aiguë) <sup>◇</sup>  <u>Fréquent</u> Hématurie <sup>^</sup> , rétention urinaire, incontinence urinaire  <u>Peu fréquent</u> Syndrome de Fanconi acquis	<u>Peu fréquent</u> Nécrose tubulaire rénale

<b>Classe de systèmes d'organes / Terme préférentiel</b>	<b>Effets indésirables de tous grades / Fréquence</b>	<b>Effets indésirables de grade 3-4 / Fréquence</b>
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	<u>Fréquent</u> Dysfonctionnement érectile	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<u>Très fréquent</u> Fatigue <sup>◊</sup> , œdème (y compris œdème périphérique), pyrexie <sup>◊</sup> , asthénie, syndrome pseudo-grippal (y compris pyrexie, toux, myalgie, douleur musculo-squelettique, céphalées et raideurs)  <u>Fréquent</u> Douleur thoracique, léthargie	<u>Fréquent</u> Fatigue <sup>◊</sup> , pyrexie <sup>◊</sup> , asthénie
<b>Investigations</b>	<u>Fréquent</u> Augmentation de la protéine C réactive	
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	<u>Fréquent</u> Chute, contusion <sup>^</sup>	

<sup>^</sup> Voir rubrique 4.8 Description de certains effets indésirables.

<sup>◊</sup> Effets indésirables rapportés comme graves dans les études cliniques menées chez des patients présentant un myélome multiple traités par le lénalidomide en association avec la dexaméthasone ou avec le melphalan et la prednisone.

+ S'applique uniquement aux effets indésirables graves.

\* Des épithéliomas spinocellulaires ont été rapportés dans les études cliniques chez les patients atteints de myélome multiple préalablement traité recevant le lénalidomide en association avec la dexaméthasone par rapport aux témoins.

\*\* Des épithéliomas spinocellulaires ont été rapportés dans une étude clinique chez des patients présentant un myélome multiple non préalablement traité recevant le lénalidomide en association avec la dexaméthasone par rapport aux témoins.

### Résumé tabulé pour le traitement en monothérapie

Les tableaux suivants résultent des données collectées lors des principales études du lénalidomide en monothérapie dans les syndromes myélodysplasiques et le lymphome à cellules du manteau.

**Tableau 3. Effets indésirables rapportés lors des études cliniques chez les patients présentant des syndromes myélodysplasiques traités par le lénalidomide#**

<b>Classe de systèmes d'organes / Terme préférentiel</b>	<b>Effets indésirables de tous grades / Fréquence</b>	<b>Effets indésirables de grade 3-4 / Fréquence</b>
<b>Infections et infestations</b>	<u>Très fréquent</u> Infections bactériennes, virales et fongiques (y compris infections opportunistes) <sup>◊</sup>	<u>Très fréquent</u> Pneumonie <sup>◊</sup>  <u>Fréquent</u> Infections bactériennes, virales et fongiques (y compris infections opportunistes) <sup>◊</sup> , bronchite
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	<u>Très fréquent</u> Thrombopénie <sup>^,◊</sup> , neutropénie <sup>^,◊</sup> , leucopénie	<u>Très fréquent</u> Thrombopénie <sup>^,◊</sup> , neutropénie <sup>^,◊</sup> , leucopénie  <u>Fréquent</u> Neutropénie fébrile <sup>^,◊</sup>
<b>Affections endocriniennes</b>	<u>Très fréquent</u> Hypothyroïdie	

<b>Classe de systèmes d'organes / Terme préférentiel</b>	<b>Effets indésirables de tous grades / Fréquence</b>	<b>Effets indésirables de grade 3-4 / Fréquence</b>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	<u>Très fréquent</u> Diminution de l'appétit  <u>Fréquent</u> Surcharge martiale, perte de poids	<u>Fréquent</u> Hyperglycémie <sup>◇</sup> , diminution de l'appétit
<b>Affections psychiatriques</b>		<u>Fréquent</u> Troubles de l'humeur <sup>◇,~</sup>
<b>Affections du système nerveux</b>	<u>Très fréquent</u> Étourdissements, céphalées  <u>Fréquent</u> Paresthésies	
<b>Affections cardiaques</b>		<u>Fréquent</u> Infarctus du myocarde aigu <sup>^,◇</sup> , fibrillation auriculaire <sup>◇</sup> , insuffisance cardiaque <sup>◇</sup>
<b>Affections vasculaires</b>	<u>Fréquent</u> Hypertension, hématomes	<u>Fréquent</u> Événements thrombo-emboliques veineux, essentiellement thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire <sup>^,◇</sup>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	<u>Très fréquent</u> Épistaxis <sup>^</sup>	
<b>Affections gastro-intestinales</b>	<u>Très fréquent</u> Diarrhée <sup>◇</sup> , douleur abdominale (y compris douleur abdominale haute), nausées, vomissements, constipation  <u>Fréquent</u> Sécheresse de la bouche, dyspepsie	<u>Fréquent</u> Diarrhée <sup>◇</sup> , nausées, odontalgie
<b>Affections hépatobiliaires</b>	<u>Fréquent</u> Perturbation du bilan hépatique	<u>Fréquent</u> Perturbation du bilan hépatique
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	<u>Très fréquent</u> Éruptions cutanées, sécheresse cutanée, prurit	<u>Fréquent</u> Éruptions cutanées, prurit
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	<u>Très fréquent</u> Spasmes musculaires, douleur musculo-squelettique (incluant dorsalgies <sup>◇</sup> et douleurs dans les membres), arthralgies, myalgies	<u>Fréquent</u> Dorsalgies <sup>◇</sup>
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		<u>Fréquent</u> Insuffisance rénale <sup>◇</sup>
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<u>Très fréquent</u> Fatigue, œdème périphérique, syndrome pseudo-grippal (y compris pyrexie, toux, pharyngite, myalgie, douleur musculo-squelettique, céphalées)	<u>Fréquent</u> Pyrexie

Classe de systèmes d'organes / Terme préférentiel	Effets indésirables de tous grades / Fréquence	Effets indésirables de grade 3-4 / Fréquence
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>		<u>Fréquent</u> Chute

^ Voir rubrique 4.8 Description de certains effets indésirables.

° Effets indésirables rapportés comme graves dans les études cliniques menées dans les syndromes myélodysplasiques.

~ Les troubles de l'humeur ont été un événement indésirable grave fréquent dans l'étude de phase III dans les syndromes myélodysplasiques ; aucun événement de grade 3 ou 4 n'a été rapporté.

Algorithme utilisé pour l'inclusion dans le RCP : tous les effets indésirables enregistrés à l'aide de l'algorithme de l'étude de phase III sont répertoriés dans le RCP européen. Pour ces effets indésirables, un contrôle supplémentaire de la fréquence des effets indésirables enregistrés à l'aide de l'algorithme de l'étude de phase II a été effectué ; si la fréquence de l'effet indésirable dans l'étude de phase II était supérieure à celle rapportée dans l'étude de phase III, l'événement a été répertorié dans le RCP européen dans la catégorie de fréquence observée dans l'étude de phase II.

# Algorithme utilisé pour les syndromes myélodysplasiques :

- Étude de phase III dans les syndromes myélodysplasiques (population étudiée en tolérance en double aveugle, différence entre les groupes lénalidomide 5/10 mg et placebo, en fonction du schéma posologique initial, survenus chez au moins 2 patients)
  - Tous les effets indésirables apparus sous traitement rapportés chez  $\geq 5$  % des patients traités par le lénalidomide et avec une différence d'au moins 2 % entre le lénalidomide et le placebo.
  - Tous les effets indésirables apparus sous traitement de grade 3 ou 4 rapportés chez 1 % des patients traités par le lénalidomide et avec une différence d'au moins 1 % entre le lénalidomide et le placebo.
  - Tous les effets indésirables graves apparus sous traitement rapportés chez 1 % des patients traités par le lénalidomide et avec une différence d'au moins 1 % entre le lénalidomide et le placebo.
- Étude de phase II dans les syndromes myélodysplasiques
  - Tous les effets indésirables apparus sous traitement rapportés chez  $\geq 5$  % des patients traités par le lénalidomide.
  - Tous les effets indésirables apparus sous traitement de grade 3 ou 4 rapportés chez 1 % des patients traités par le lénalidomide.
  - Tous les effets indésirables graves apparus sous traitement rapportés chez 1 % des patients traités par le lénalidomide.

**Tableau 4. Effets indésirables rapportés lors des études cliniques chez les patients présentant un lymphome à cellules du manteau traités par le lénalidomide**

Classe de systèmes d'organes / Terme préférentiel	Effets indésirables de tous grades / Fréquence	Effets indésirables de grade 3-4 / Fréquence
<b>Infections et infestations</b>	<u>Très fréquent</u> Infections bactériennes, virales et fongiques (y compris infections opportunistes) <sup>°</sup> , rhinopharyngite, pharyngite, pneumonie <sup>°</sup>  <u>Fréquent</u> Sinusite	<u>Fréquent</u> Infections bactériennes, virales et fongiques (y compris infections opportunistes) <sup>°</sup> , pneumonie <sup>°</sup>
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</b>	<u>Fréquent</u> Réaction de poussée tumorale	<u>Fréquent</u> Réaction de poussée tumorale, épithélioma spinocellulaire <sup>^,°</sup> , épithélioma basocellulaire <sup>^,°</sup>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	<u>Très fréquent</u> Thrombopénie <sup>^</sup> , neutropénie <sup>^,°</sup> , leucopénie <sup>°</sup> , anémie <sup>°</sup>  <u>Fréquent</u> Neutropénie fébrile <sup>^,°</sup>	<u>Très fréquent</u> Thrombopénie <sup>^</sup> , neutropénie <sup>^,°</sup> , anémie <sup>°</sup>  <u>Fréquent</u> Neutropénie fébrile <sup>^,°</sup> , leucopénie <sup>°</sup>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	<u>Très fréquent</u> Diminution de l'appétit, perte de poids, hypokaliémie  <u>Fréquent</u> Déshydratation <sup>°</sup>	<u>Fréquent</u> Déshydratation <sup>°</sup> , hyponatrémie, hypocalcémie



<b>Classe de systèmes d'organes / Terme préférentiel</b>	<b>Effets indésirables de tous grades / Fréquence</b>	<b>Effets indésirables de grade 3-4 / Fréquence</b>
<b>Affections psychiatriques</b>	<u>Fréquent</u> Insomnie	
<b>Affections du système nerveux</b>	<u>Très fréquent</u> Dysgueusie, céphalées, neuropathie périphérique	<u>Fréquent</u> Neuropathie sensitive périphérique, léthargie
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	<u>Fréquent</u> Vertiges	
<b>Affections cardiaques</b>		<u>Fréquent</u> Infarctus du myocarde (y compris aigu) <sup>^,◊</sup> , insuffisance cardiaque
<b>Affections vasculaires</b>	<u>Fréquent</u> Hypotension <sup>◊</sup>	<u>Fréquent</u> Thrombose veineuse profonde <sup>◊</sup> , embolie pulmonaire <sup>^,◊</sup> , hypotension <sup>◊</sup>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	<u>Très fréquent</u> Dyspnée <sup>◊</sup>	<u>Fréquent</u> Dyspnée <sup>◊</sup>
<b>Affections gastro-intestinales</b>	<u>Très fréquent</u> Diarrhée <sup>◊</sup> , nausées <sup>◊</sup> , vomissements <sup>◊</sup> , constipation  <u>Fréquent</u> Douleur abdominale	<u>Fréquent</u> Diarrhée <sup>◊</sup> , douleur abdominale <sup>◊</sup> , constipation
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	<u>Très fréquent</u> Éruptions cutanées (y compris dermatite allergique), prurit  <u>Fréquent</u> Sueurs nocturnes, sécheresse cutanée	<u>Fréquent</u> Éruptions cutanées
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	<u>Très fréquent</u> Spasmes musculaires, dorsalgies  <u>Fréquent</u> Arthralgies, douleurs dans les extrémités, faiblesse musculaire <sup>◊</sup>	<u>Fréquent</u> Dorsalgies, faiblesse musculaire <sup>◊</sup> , arthralgies, douleurs dans les extrémités
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		<u>Fréquent</u> Insuffisance rénale <sup>◊</sup>
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<u>Très fréquent</u> Fatigue, asthénie <sup>◊</sup> , œdème périphérique, syndrome pseudo-grippal (y compris pyrexie <sup>◊</sup> , toux)  <u>Fréquent</u> Frissons	<u>Fréquent</u> Pyrexie <sup>◊</sup> , asthénie <sup>◊</sup> , fatigue

<sup>^</sup> Voir rubrique 4.8 Description de certains effets indésirables.

<sup>◊</sup> Effets indésirables rapportés comme graves dans les études cliniques menées dans le lymphome à cellules du manteau.

Algorithme utilisé pour le lymphome à cellules du manteau :

- Étude de phase II contrôlée dans le lymphome à cellules du manteau
  - Tous les effets indésirables apparus sous traitement rapportés chez  $\geq 5\%$  des patients du bras lénalidomide et avec une différence d'au moins 2 % entre le bras lénalidomide et le bras contrôle.
  - Tous les effets indésirables apparus sous traitement de grade 3 ou 4 rapportés chez  $\geq 1\%$  des patients du bras lénalidomide et avec une différence d'au moins 1 % entre le bras lénalidomide et le bras contrôle.

- Tous les effets indésirables graves apparus sous traitement rapportés chez  $\geq 1$  % des patients du bras lénalidomide et avec une différence d'au moins 1 % entre le bras lénalidomide et le bras contrôle.
- Étude de phase II en un seul bras dans le lymphome à cellules du manteau
  - Tous les effets indésirables apparus sous traitement rapportés chez  $\geq 5$  % des patients.
  - Tous les effets indésirables apparus sous traitement de grade 3 ou 4 rapportés chez au moins 2 patients.
  - Tous les effets indésirables graves apparus sous traitement rapportés chez au moins 2 patients.

*Résumé tabulé des effets indésirables rapportés après la mise sur le marché*

En plus des effets indésirables ci-dessus identifiés dans les études cliniques pivots, le tableau ci-dessous résulte des données collectées après la mise sur le marché.

**Tableau 5. Effets indésirables rapportés après la mise sur le marché chez les patients traités par le lénalidomide**

<b>Classe de systèmes d'organes / Terme préférentiel</b>	<b>Effets indésirables de tous grades / Fréquence</b>	<b>Effets indésirables de grade 3–4 / Fréquence</b>
<b>Infections et infestations</b>	<u>Fréquence indéterminée</u> Infections virales, y compris réactivation du virus de la varicelle et du zona et du virus de l'hépatite B	<u>Fréquence indéterminée</u> Infections virales, y compris réactivation du virus de la varicelle et du zona et du virus de l'hépatite B
<b>Tumeurs malignes, bénignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</b>		<u>Rare</u> Syndrome de lyse tumorale
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	<u>Fréquence indéterminée</u> Hémophilie acquise	
<b>Affections du système immunitaire</b>	<u>Fréquence indéterminée</u> Rejet d'une transplantation d'organe solide	
<b>Affections endocriniennes</b>	<u>Fréquent</u> Hyperthyroïdie	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		<u>Fréquence indéterminée</u> Pneumopathie interstitielle
<b>Affections gastro-intestinales</b>		<u>Fréquence indéterminée</u> Pancréatite, perforation gastro-intestinale (incluant perforation diverticulaire, intestinale et colique)^
<b>Affections hépatobiliaires</b>	<u>Fréquence indéterminée</u> Insuffisance hépatique aiguë^, hépatite toxique^, hépatite cytolytique^, hépatite cholestatique^, hépatite mixte cytolytique/cholestatique^	<u>Fréquence indéterminée</u> Insuffisance hépatique aiguë^, hépatite toxique^

Classe de systèmes d'organes / Terme préférentiel	Effets indésirables de tous grades / Fréquence	Effets indésirables de grade 3-4 / Fréquence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		<u>Peu fréquent</u> Œdème de Quincke  <u>Rare</u> Syndrome de Stevens-Johnson <sup>^</sup> , syndrome de Lyell <sup>^</sup>  <u>Fréquence indéterminée</u> Vascularite leucocytoclasique, réaction médicamenteuse accompagnée d'une éosinophilie et de symptômes systémiques <sup>^</sup> (DRESS)

<sup>^</sup> Voir rubrique 4.8 Description de certains effets indésirables.

### Description de certains effets indésirables

#### Tératogénicité

Le lénalidomide est structurellement proche du thalidomide. Le thalidomide est un tératogène humain connu, provoquant des anomalies congénitales graves, potentiellement létales chez l'enfant à naître. Le lénalidomide induit chez les singes des malformations similaires à celles décrites avec le thalidomide (voir rubriques 4.6 et 5.3). Si le lénalidomide est pris pendant la grossesse, un effet tératogène du lénalidomide est attendu chez l'être humain.

#### Neutropénie et thrombopénie

- Myélome multiple non préalablement traité : patients recevant le lénalidomide en traitement d'entretien après une AGCS

Le lénalidomide en traitement d'entretien après une AGCS est associé à une fréquence plus élevée de neutropénie de grade 4 par rapport au placebo en traitement d'entretien (32,1 % contre 26,7 % [16,1 % contre 1,8 % après le début du traitement d'entretien] dans l'étude CALGB 100104 et 16,4 % contre 0,7 % dans l'étude IFM 2005-02, respectivement). Des effets indésirables de type neutropénie apparus sous traitement entraînant l'arrêt du lénalidomide ont été rapportés chez 2,2 % des patients dans l'étude CALGB 100104 et 2,4 % des patients dans l'étude IFM 2005-02. Dans les deux études, des neutropénies fébriles de grade 4 ont été rapportées avec des fréquences similaires dans les bras lénalidomide en traitement d'entretien et placebo en traitement d'entretien (0,4 % contre 0,5 % [0,4 % contre 0,5 % après le début du traitement d'entretien] dans l'étude CALGB 100104 et 0,3 % contre 0 % dans l'étude IFM 2005-02, respectivement).

Le lénalidomide en traitement d'entretien après une AGCS est associé à une fréquence plus élevée de thrombopénie de grade 3 ou 4 par rapport au placebo en traitement d'entretien (37,5 % contre 30,3 % [17,9 % contre 4,1 % après le début du traitement d'entretien] dans l'étude CALGB 100104 et 13,0 % contre 2,9 % dans l'étude IFM 2005-02, respectivement).

- Myélome multiple non préalablement traité : patients non éligibles à une greffe traités par le lénalidomide en association avec la dexaméthasone à faible dose

L'association du lénalidomide avec la dexaméthasone à faible dose chez les patients atteints de myélome multiple non préalablement traité est associée à une fréquence plus faible de neutropénie de grade 4 (8,5 % pour Rd et Rd18) que MPT (15 %). Une neutropénie fébrile de grade 4 a été observée peu fréquemment (0,6 % pour Rd et Rd18 contre 0,7 % pour MPT).

L'association du lénalidomide avec la dexaméthasone à faible dose chez les patients atteints de myélome multiple non préalablement traité est associée à une fréquence plus faible de thrombopénie de grade 3 et 4 (8,1 % pour Rd et Rd18) que MPT (11 %).

- Myélome multiple non préalablement traité : patients non éligibles à une greffe traités par le lénalidomide en association avec le melphalan et la prednisone

L'association du lénalidomide avec le melphalan et la prednisone chez les patients atteints de myélome multiple non préalablement traité est associée à une fréquence plus élevée de neutropénie de grade 4 (34,1 % pour MPR+R et MPR+p) que MPp+p (7,8 %). Une fréquence plus élevée de neutropénie fébrile de grade 4 a été observée (1,7 % dans les bras MPR+R et MPR+p contre 0,0 % dans le bras MPp+p)

L'association du lénalidomide avec le melphalan et la prednisone chez les patients atteints de myélome multiple non préalablement traité est associée à une fréquence plus élevée de thrombopénie de grade 3 et 4 (40,4 % pour MPR+R/MPR+p) que MPp+p (13,7 %)

- Myélome multiple : patients ayant reçu au moins un traitement antérieur

L'association du lénalidomide et de la dexaméthasone chez les patients atteints de myélome multiple est associée à une fréquence accrue de neutropénies de grade 4 (5,1 % des patients traités par lénalidomide/dexaméthasone contre 0,6 % des patients traités par placebo/dexaméthasone). Des épisodes neutropéniques fébriles de grade 4 ont plus rarement été observés (0,6 % des patients traités par lénalidomide/dexaméthasone contre 0,0 % des patients traités par placebo/dexaméthasone).

L'association du lénalidomide et de la dexaméthasone chez les patients atteints de myélome multiple est associée à une incidence accrue des thrombopénies de grade 3 et de grade 4 (respectivement 9,9 % et 1,4 % chez les patients traités par lénalidomide/dexaméthasone contre 2,3 % et 0,0 % chez les patients traités par placebo/dexaméthasone).

- Patients atteints de syndromes myélodysplasiques

Chez les patients atteints d'un syndrome myélodysplasique, le lénalidomide est associé à une fréquence accrue de neutropénie de grade 3 ou 4 (74,6 % des patients traités par le lénalidomide *versus* 14,9 % des patients recevant le placebo dans l'étude de phase III). Des épisodes de neutropénie fébrile de grade 3 ou 4 ont été observés chez 2,2 % des patients traités par le lénalidomide *versus* 0,0 % des patients sous placebo. Le lénalidomide est associé à une fréquence accrue de thrombopénie de grade 3 ou 4 (37 % chez les patients traités par le lénalidomide *versus* 1,5 % des patients recevant le placebo dans l'étude de phase III).

- Patients atteints de lymphome à cellules du manteau

Chez les patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau, le lénalidomide est associé à une fréquence accrue de neutropénie de grade 3 ou 4 (43,7 % des patients traités par le lénalidomide *versus* 33,7 % des patients du bras contrôle dans l'étude de phase II). Des épisodes de neutropénie fébrile de grade 3 ou 4 ont été observés chez 6,0 % des patients traités par le lénalidomide *versus* 2,4 % des patients du bras contrôle.

#### Thrombo-embolie veineuse

Le risque de thrombose veineuse profonde (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP) est majoré chez les patients atteints d'un myélome multiple traités par le lénalidomide en association avec la dexaméthasone, et, dans une moindre mesure, chez les patients traités par le lénalidomide en association avec le melphalan et la prednisone ou chez les patients présentant un myélome multiple, des syndromes myélodysplasiques ou un lymphome à cellules du manteau traités par le lénalidomide en monothérapie (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante d'érythropoïétine ou des antécédents de TVP peuvent également augmenter les risques de thrombose veineuse chez ces patients.

#### Infarctus du myocarde

Des cas d'infarctus du myocarde ont été rapportés chez les patients recevant du lénalidomide, particulièrement chez ceux qui présentent des facteurs de risque connus.

#### Troubles hémorragiques

Les troubles hémorragiques sont listés dans plusieurs catégories de classes d'organe : affections du sang et du système lymphatique ; affections du système nerveux (hémorragie intracrânienne) affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (épistaxis) ; affections gastro-intestinales (saignement gingival, hémorragie hémorroïdaire, rectorragie) ; affections du rein et des voies urinaires (hématurie) ; lésions, intoxications et complications liées aux procédures (contusion) ; et affections vasculaires (ecchymoses).

#### Réactions allergiques

Des cas de réaction allergique/réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Une réaction croisée possible entre le lénalidomide et le thalidomide a été rapportée dans la littérature.

#### Réactions cutanées sévères

Des réactions cutanées sévères, comme le syndrome de Steven-Johnson (SJS), le syndrome de Lyell et une réaction médicamenteuse accompagnée d'une éosinophilie et de symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportées avec le traitement par le lénalidomide. Les patients ayant des antécédents d'éruption sévère associée au traitement par le thalidomide ne doivent pas recevoir le lénalidomide (voir rubrique 4.4).

#### Cancers secondaires au traitement

\*Dans les essais cliniques menés chez des patients atteints d'un myélome, traités antérieurement par l'association lénalidomide/dexaméthasone, comparés aux témoins, les cas consistant principalement en épithélioma basocellulaire ou spinocellulaire.

#### Leucémie aiguë myéloblastique

- **Myélome multiple**

Des cas de LAM ont été observés dans les études cliniques menées dans le myélome multiple non préalablement traité chez les patients traités par le lénalidomide en association avec le melphalan ou immédiatement après le MFD/AGCS (voir rubrique 4.4). Cette augmentation n'a pas été observée dans les études cliniques menées dans le myélome multiple non préalablement traité chez les patients recevant le lénalidomide en association avec la dexaméthasone à faible dose par rapport aux patients recevant le thalidomide en association avec le melphalan et la prednisone.

- **Syndromes myélodysplasiques**

La présence au bilan initial d'anomalies cytogénétiques complexes ou d'une mutation de *TP53* est associée à une progression en LAM chez les patients dépendants des transfusions et porteurs d'une anomalie del 5q (voir rubrique 4.4). Le risque estimé cumulé à 2 ans de progression en LAM était de 13,8 % chez les patients porteurs d'une anomalie del 5q isolée *versus* 17,3 % chez les patients porteurs de la délétion 5q et d'une autre anomalie cytogénétique et 38,6 % chez les patients présentant un caryotype complexe.

Dans une analyse *post hoc* d'une étude clinique du lénalidomide dans les syndromes myélodysplasiques, le taux estimé à 2 ans de progression en LAM était de 27,5 % chez les patients IHC-p53 positif et de 3,6 % chez les patients IHC-p53 négatif ( $p = 0,0038$ ). Chez les patients IHC-p53 positif, un taux plus faible de progression en LAM a été observé chez ceux qui avaient obtenu une réponse d'indépendance transfusionnelle (IT) (11,1 %) que chez les non-répondeurs (34,8 %).

#### Affections hépatiques

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la mise sur le marché (fréquence indéterminée) : insuffisance hépatique aiguë et cholestase (potentiellement fatales toutes les deux), hépatite toxique, hépatite cytolytique et hépatite mixte cytolytique/cholestatique.

#### Rhabdomyolyse

De rares cas de rhabdomyolyse ont été observés, dont certains lorsque le lénalidomide est administré avec une statine.

#### Affections thyroïdiennes

Des cas d'hypothyroïdie et des cas d'hyperthyroïdie ont été rapportés (voir rubrique 4.4 Affections thyroïdiennes).

### Réaction de poussée tumorale et syndrome de lyse tumorale

Dans l'étude MCL-002, environ 10 % des patients traités par le lénalidomide ont présenté une RPT *versus* 0 % dans le bras contrôle. Les événements sont survenus en majorité pendant le cycle 1, ils ont tous été évalués comme étant liés au traitement et étaient de grade 1 ou 2 dans la majorité des cas. Les patients ayant un score MIPI élevé lors du diagnostic ou une charge tumorale élevée (au moins une lésion mesurant  $\geq 7$  cm dans le plus grand diamètre) avant le traitement peuvent présenter un risque de RPT. Dans l'étude MCL-002, un SLT a été rapporté chez un patient de chacun des deux bras de traitement. Dans l'étude supportive MCL-001, environ 10 % des patients ont présenté une RPT ; tous les cas étaient de sévérité de grade 1 ou 2 et ils ont tous été évalués comme étant liés au traitement. Les événements sont survenus en majorité pendant le cycle 1. Il n'a pas été rapporté de cas de SLT dans l'étude MCL-001 (voir rubrique 4.4).

### Affections gastro-intestinales

Des perforations gastro-intestinales ont été rapportées pendant le traitement par le lénalidomide. Les perforations gastro-intestinales peuvent entraîner des complications infectieuses et peuvent avoir une issue fatale.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

On ne dispose d'aucune expérience spécifique de la prise en charge d'un surdosage en lénalidomide, bien que certains patients des études d'évaluation de doses aient été exposés à des doses allant jusqu'à 150 mg et dans les études menées avec une seule dose, certains patients ont été exposés à des doses allant jusqu'à 400 mg. Lors de ces études, le principal facteur de toxicité pouvant limiter la dose utilisée était d'ordre hématologique. En cas de surdosage, un traitement symptomatique sera conseillé.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres immunosuppresseurs. Code ATC : L04AX04.

#### Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du lénalidomide s'appuie sur des propriétés anti-néoplasiques, anti-angiogènes, pro-érythropoïétiques, et immunomodulatrices. En particulier, le lénalidomide inhibe la prolifération de certaines cellules malignes hématopoïétiques (y compris les plasmocytes malins de MM et celles présentant des délétions sur le chromosome 5), renforce l'immunité impliquant les lymphocytes T et les cellules tueuses naturelles (NK) et accroît le nombre des cellules NKT, inhibe l'angiogenèse en bloquant la migration et l'adhésion des cellules endothéliales et la formation des micro-vaisseaux, amplifie la production d'hémoglobine fœtale par les cellules souches hématopoïétiques CD34+, et inhibe la production des cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$  et IL-6, par exemple) par les monocytes.

Dans les SMD del 5q, le lénalidomide a inhibé sélectivement le clone anormal en augmentant l'apoptose des cellules présentant la délétion 5q.

Le lénalidomide se lie directement à la protéine céréblon, une composante du complexe enzymatique ubiquitine ligase E3 de type culline-RING constitué des protéines DDB1 (*DNA [deoxyribonucleic acid] damage-binding protein 1*), CUL4 (*cullin 4*) et Roc1 (*regulator of cullins 1*). En présence de lénalidomide, céréblon lie les protéines substrats Aiolos et Ikaros, qui sont des facteurs de transcription de la lignée lymphoïde, ce qui entraîne leur ubiquitination puis leur dégradation, avec pour résultat des effets cytotoxiques et immunomodulateurs.

## Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de lénalidomide ont été évaluées dans cinq études de phase III menées dans le myélome multiple non préalablement traité, deux études de phase III menées dans le myélome multiple en rechute ou réfractaire, une étude de phase III et une étude de phase II menées dans les syndromes myélodysplasiques et une étude de phase II menée dans le lymphome à cellules du manteau, qui sont décrites ci-dessous.

### Myélome multiple non préalablement traité

- Lénalidomide en traitement d'entretien chez les patients ayant reçu une AGCS

L'efficacité et la sécurité du lénalidomide en traitement d'entretien ont été évaluées dans deux études de phase III multicentriques, randomisées en double aveugle, contrôlées par placebo, en deux bras, en groupes parallèles : CALGB 100104 et IFM 2005-02.

#### *CALGB 100104*

Des patients âgés de 18 à 70 ans présentant un myélome multiple symptomatique nécessitant un traitement et sans progression antérieure après un traitement initial étaient éligibles.

Dans les 90 à 100 jours suivant l'AGCS, les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir le lénalidomide ou le placebo en traitement d'entretien. La dose d'entretien était de 10 mg une fois par jour les jours 1 à 28 de chaque cycle de 28 jours (augmentée jusqu'à 15 mg une fois par jour après 3 mois en l'absence de toxicité dose-limitante) et le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans l'étude était la survie sans progression (SSP) (définie comme le délai entre la randomisation et la date de progression ou le décès, selon la première occurrence) ; l'étude ne disposait pas de la puissance nécessaire pour évaluer le critère de survie globale. Au total, 460 patients ont été randomisés : 231 patients dans le bras lénalidomide et 229 dans le bras placebo. Les caractéristiques démographiques et de la pathologie étaient comparables entre les deux bras.

L'aveugle de l'étude a été levé sur les recommandations du comité de surveillance des données, lorsque le seuil d'une analyse intermédiaire préprogrammée de la SSP a été dépassé. Après la levée de l'aveugle, les patients du bras placebo ont été autorisés à passer dans le bras lénalidomide avant la progression de leur maladie.

Les résultats de la SSP au moment de la levée de l'aveugle, suite à une analyse intermédiaire préprogrammée, avec gel des données le 17 décembre 2009 (suivi de 15,5 mois) ont montré une réduction de 62 % du risque de progression de la maladie ou de décès en faveur du lénalidomide (RR = 0,38 ; IC à 95 % 0,27, 0,54 ; p < 0,001). La SSP médiane globale était de 33,9 mois (IC à 95 % NE, NE) dans le bras lénalidomide contre 19,0 mois (IC à 95 % 16,2, 25,6) dans le bras placebo.

Le bénéfice pour la SSP a été observé aussi bien dans le sous-groupe de patients parvenus à une RC que dans le sous-groupe de patients non parvenus à une RC.

Les résultats de l'étude, selon une analyse actualisée au 1<sup>er</sup> février 2016 sont présentés dans le tableau 6.

**Tableau 6 : Synthèse des données d'efficacité globales**

	Lénalidomide (N = 231)	Placebo (N = 229)
<b>SSP évaluée par les investigateurs</b>		
SSP <sup>a</sup> médiane, mois (IC à 95 %) <sup>b</sup>	<b>56,9</b> (41,9 ; 71,7)	<b>29,4</b> (20,7 ; 35,5)
RR [IC à 95 %] <sup>c</sup> ; valeur p <sup>d</sup>	<b>0,61</b> (0,48 ; 0,76) ; < 0,001	
<b>SSP2<sup>e</sup></b>		
SSP2 <sup>a</sup> médiane, mois (IC à 95 %) <sup>b</sup>	<b>80,2</b> (63,3 ; 101,8)	<b>52,8</b> (41,3 ; 64,0)

	Lénalidomide (N = 231)	Placebo (N = 229)
RR [IC à 95 %] <sup>c</sup> ; valeur p <sup>d</sup>	<b>0,61</b> (0,48 ; 0,78) ; < 0,001	
<b>Survie globale</b>		
SG <sup>a</sup> médiane, mois (IC à 95 %) <sup>b</sup>	<b>111,0</b> (101,8 ; NE)	<b>84,2</b> (71,0 ; 102,7)
Taux de survie à 8 ans, % (ET)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
RR [IC à 95 %] <sup>c</sup> ; valeur p <sup>d</sup>	<b>0,61</b> (0,46 ; 0,81) ; < 0,001	
<b>Suivi</b>		
Médian <sup>f</sup> (min., max.), mois : tous les patients survivants	<b>81,9</b> (0,0 ; 119,8)	<b>81,0</b> (4,1 ; 119,5)

IC = intervalle de confiance ; RR = rapport de risque ; max = maximum ; min = minimum ; NE = non estimable ; SG = survie globale ; SSP = survie sans progression ;

<sup>a</sup> La médiane est basée sur l'estimation de Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> IC à 95 % de la médiane.

<sup>c</sup> Basé sur un modèle pour risques proportionnels de Cox comparant les fonctions de risque associées aux bras de traitement indiqués.

<sup>d</sup> Valeur p déterminée par le test log-rank non stratifié des différences de la courbe de Kaplan-Meier entre les bras de traitement indiqués.

<sup>e</sup> Critère exploratoire (SSP2). Le lénalidomide reçu par les sujets du bras placebo qui ont changé de traitement avant la PM au moment de la levée de l'aveugle n'a pas été considéré comme un traitement de seconde intention.

<sup>f</sup> Suivi médian après une AGCS pour tous les patients survivants.

**Date de gel des données** : 17 déc. 2009 et 1er fév. 2016

### IFM 2005-02

Des patients âgés de moins de 65 ans lors du diagnostic qui avaient reçu une AGCS et présentaient au moins une maladie stable au moment de la récupération hématologique étaient éligibles. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir le lénalidomide ou le placebo en traitement d'entretien (10 mg une fois par jour les jours 1 à 28 de cycles de 28 jours, augmentés jusqu'à 15 mg une fois par jour après 3 mois en l'absence de toxicité dose-limitante) après 2 cures de consolidation par le lénalidomide (25 mg/jour, les jours 1 à 21 d'un cycle de 28 jours). Le traitement devait être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie.

Le critère principal d'évaluation était la SSP (définie comme le délai entre la randomisation et la date de progression ou le décès, selon la première occurrence) ; l'étude ne disposait pas de la puissance nécessaire pour évaluer le critère de survie globale. Au total, 614 patients ont été randomisés : 307 patients dans le bras lénalidomide et 307 dans le bras placebo.

L'aveugle de l'étude a été levé sur les recommandations du comité de surveillance des données, lorsque le seuil d'une analyse intermédiaire préprogrammée de la SSP a été dépassé. Après la levée de l'aveugle, les patients recevant le placebo ne sont pas passés dans le bras de traitement par lénalidomide avant la progression de leur maladie. Le bras lénalidomide a été interrompu par mesure de sécurité proactive, après avoir observé un déséquilibre dans l'apparition de cancers secondaires (voir rubrique 4.4).

Les résultats de la SSP au moment de la levée de l'aveugle, suite à une analyse intermédiaire préprogrammée, avec gel des données le 7 juillet 2010 (suivi de 31,4 mois) ont montré une réduction de 48 % du risque de progression de la maladie ou de décès en faveur du lénalidomide (RR = 0,52 ; IC à 95 % 0,41, 0,66 ; p < 0,001). La SSP médiane globale était de 40,1 mois (IC à 95 % 35,7, 42,4) dans le bras lénalidomide contre 22,8 mois (IC à 95 % 20,7, 27,4) dans le bras placebo.

Le bénéfice pour la SSP était moins important dans le sous-groupe de patients parvenus à une RC que dans le sous-groupe de patients non parvenus à une RC.

La SSP actualisée, avec gel des données le 1er février 2016 (suivi de 96,7 mois) continue à montrer un avantage en SSP : RR = 0,57 (IC à 95 % 0,47, 0,68 ; p < 0,001). La SSP médiane globale était de 44,4 mois (IC à 95 % 39,6, 52,0) dans le bras lénalidomide contre 23,8 mois (IC à 95 % 21,2, 27,3) dans le bras placebo. Pour la SSP2, le RR observé était de 0,80 (IC à 95 % 0,66, 0,98 ; p = 0,026) pour le lénalidomide par rapport au placebo. La SSP2 médiane globale était de 69,9 mois (IC à 95 % 58,1, 80,0) dans le bras lénalidomide contre 58,4 mois (IC à 95 % 51,1, 65,0) dans le bras placebo. Pour la SG, le RR observé était de 0,90 : (IC à 95 % 0,72, 1,13 ; p = 0,355) pour le lénalidomide par rapport au placebo. La survie médiane globale était de 105,9 mois (IC à 95 % 88,8, NE) dans le bras lénalidomide contre 88,1 mois (IC à 95 % 80,7, 108,4) dans le bras placebo.



- Lénalidomide administré en association avec la dexaméthasone chez les patients non éligibles à une greffe de cellules souches

La sécurité et l'efficacité du lénalidomide ont été évaluées dans une étude de phase III multicentrique, randomisée en ouvert, en trois bras (MM-020), menée chez des patients âgés de 65 ans ou plus ou chez les patients âgés de moins de 65 ans, qui n'étaient pas éligibles à une greffe de cellules souches parce qu'ils l'avaient refusée ou ne pouvaient pas en bénéficier en raison du coût ou pour d'autres motifs. L'étude (MM-020) visait à comparer l'association de lénalidomide et dexaméthasone (Rd) administrée pendant deux durées différentes (jusqu'à la progression de la maladie [bras Rd] ou pendant un maximum de 18 cycles de 28 jours [72 semaines, bras Rd18] à l'association de melphalan, prednisone et thalidomide (MPT) administrée pendant un maximum de 12 cycles de 42 jours (72 semaines). Les patients ont été randomisés (1:1:1) dans l'un des trois bras de traitement. Les patients ont été stratifiés au moment de la randomisation en fonction de l'âge ( $\leq 75$  ans *versus*  $> 75$  ans), du stade (stades ISS I et II *versus* stade III) et du pays.

Les patients des bras Rd et Rd18 ont pris 25 mg de lénalidomide une fois par jour les jours 1 à 21 des cycles de 28 jours conformément au bras de l'étude. La dexaméthasone 40 mg était prise une fois par jour les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours. Dans les bras Rd et Rd18, la dose initiale et le schéma posologique étaient ajustés en fonction de l'âge et de la fonction rénale (voir rubrique 4.2). Les patients âgés de plus de 75 ans ont reçu une dose de 20 mg de dexaméthasone une fois par jour les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours. Tous les patients ont reçu une thromboprophylaxie (héparine de bas poids moléculaire, warfarine, héparine, aspirine à faible dose) pendant l'étude.

Le critère d'efficacité principal dans l'étude était la survie sans progression (SSP). Au total, 1 623 patients ont été inclus dans l'étude, dont 535 patients randomisés dans le bras Rd, 541 patients dans le bras Rd18 et 547 patients dans le bras MPT. Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales des patients étaient bien équilibrées dans les trois bras. En général, les patients de l'étude présentaient une maladie de stade avancé : sur la population totale de l'étude, 41 % présentaient une maladie de stade ISS III et 9 % une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine [ClCr]  $< 30$  mL/min). L'âge médian était de 73 ans dans les trois bras.

Les résultats de l'étude selon une analyse actualisée de la SSP, de la SSP2 et de la SG avec gel des données le 3 mars 2014 dans laquelle la durée médiane de suivi de l'ensemble des patients survivants était de 45,5 mois sont présentés dans le tableau 7.

**Tableau 7. Synthèse des données d'efficacité globales**

	<b>Rd (N = 535)</b>	<b>Rd18 (N = 541)</b>	<b>MPT (N = 547)</b>
<b>Survie sans progression évaluée par les investigateurs – (mois)</b>			
SSP médiane <sup>a</sup> , mois (IC à 95 %) <sup>b</sup>	26,0 (20,7 ; 29,7)	21,0 (19,7 ; 22,4)	21,9 (19,8 ; 23,9)
RR [IC à 95 %] <sup>c</sup> ; valeur p <sup>d</sup>			
Rd <i>vs</i> MPT	0,69 (0,59 ; 0,80) ; $< 0,001$		
Rd <i>vs</i> Rd18	0,71 (0,61 ; 0,83) ; $< 0,001$		
Rd18 <i>vs</i> MPT	0,99 (0,86 ; 1,14) ; 0,866		
<b>SSP2<sup>e</sup> – (mois)</b>			
SSP2 médiane <sup>a</sup> , mois (IC à 95 %) <sup>b</sup>	42,9 (38,1 ; 47,4)	40,0 (36,2 ; 44,2)	35,0 (30,4 ; 37,8)
RR [IC à 95 %] <sup>c</sup> ; valeur p <sup>d</sup>			
Rd <i>vs</i> MPT	0,74 (0,63 ; 0,86) ; $< 0,001$		
Rd <i>vs</i> Rd18	0,92 (0,78 ; 1,08) ; 0,316		
Rd18 <i>vs</i> MPT	0,80 (0,69 ; 0,93) ; 0,004		
<b>Survie globale (mois)</b>			

	<b>Rd (N = 535)</b>	<b>Rd18 (N = 541)</b>	<b>MPT (N = 547)</b>
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> ; valeur p <sup>d</sup>			
Rd vs MPT	0,75 (0,62 ; 0,90) ; 0,002		
Rd vs Rd18	0,91 (0,75 ; 1,09) ; 0,305		
Rd18 vs MPT	0,83 (0,69 ; 0,99) ; 0,034		
Suivi (mois)			
Médiane <sup>f</sup> (min, max) : tous patients	40,8 (0,0 ; 65,9)	40,1 (0,4 ; 65,7)	38,7 (0,0 ; 64,2)
<b>Taux de réponse globale<sup>g</sup>, n (%)</b>			
RC	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
TBRP	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (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 – (mois)<sup>h</sup></b>			
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)

TAM = traitement antimyéelome ; IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; d = dexaméthasone à faible dose ; RR = rapport de risque ; IMWG = *International Myeloma Working Group* ; IRAC = *Independent Response Adjudication Committee* (comité indépendant d'évaluation de la réponse) ; M = melphalan ; max = maximum ; min = minimum ; NE = non estimable ; SG = survie globale ; P = prednisone ; SSP = survie sans progression ; RP = réponse partielle ; R = légalidomide ; Rd = Rd administrés jusqu'à la documentation de la progression de la maladie ; Rd18 = Rd administrés pendant  $\geq$  18 cycles ; ES = erreur standard ; T = thalidomide ; TBRP = très bonne réponse partielle ; vs = *versus*.

<sup>a</sup> La médiane est basée sur l'estimation de Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> IC à 95 % de la médiane.

<sup>c</sup> Basé sur un modèle pour risques proportionnels de Cox comparant les fonctions de risque associées aux bras de traitement indiqués.

<sup>d</sup> Valeur p déterminée par le test log-rank non stratifié des différences de la courbe de Kaplan-Meier entre les bras de traitement indiqués.

<sup>e</sup> Critère exploratoire (SSP2).

<sup>f</sup> La médiane est la statistique univariée sans ajustement pour censure.

<sup>g</sup> Meilleure réponse évaluée par le comité indépendant pendant la phase de traitement de l'étude (pour les définitions de chaque catégorie de réponse, date de gel des données : 24 mai 2013).

<sup>h</sup> Date de gel des données : 24 mai 2013.

- Légalidomide en association avec le melphalan et la prednisone suivis d'un traitement d'entretien chez les patients non éligibles à une greffe

La sécurité et l'efficacité du légalidomide ont été évaluées dans une étude de phase III multicentrique randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo en trois bras (MM-015), menée chez des patients qui étaient âgés de 65 ans et plus et qui avaient une créatininémie < 2,5 mg/dL. L'étude visait à comparer l'association de légalidomide plus melphalan et prednisone (MPR) avec ou sans traitement d'entretien par le légalidomide jusqu'à la progression de la maladie à l'association de melphalan et prednisone administrées pendant 9 cycles au maximum. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1:1 dans l'un des trois bras de traitement. Les patients ont été stratifiés au moment de la randomisation en fonction de l'âge ( $\leq$  75 ans *versus* > 75 ans) et du stade (ISS ; stades I et II *versus* stade III).

Cette étude visait à évaluer l'utilisation de l'association MPR (melphalan 0,18 mg/kg par voie orale les jours 1 à 4 de chaque cycle de 28 jours, prednisone 2 mg/kg par voie orale les jours 1 à 4 de chaque cycle de 28 jours et légalidomide 10 mg/jour par voie orale les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours) en traitement d'induction pendant 9 cycles au maximum. Les patients qui avaient terminé les 9 cycles ou qui ne pouvaient pas les terminer en raison d'une toxicité ont poursuivi par un traitement d'entretien : légalidomide 10 mg par voie orale les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours jusqu'à la progression de la maladie.

Le critère d'efficacité principal dans l'étude était la survie sans progression (SSP). Au total, 459 patients ont été inclus dans l'étude, dont 152 patients randomisés dans le bras MPR+R, 153 patients dans le bras MPR+p et 154 patients dans le bras MPp+p. Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales des patients étaient bien équilibrées entre les trois bras ; en particulier, environ 50 % des patients inclus dans chaque bras présentaient les caractéristiques

suivantes : stade ISS III et clairance de la créatinine < 60 mL/min. L'âge médian était de 71 ans dans les bras MPR+R et MPR+p et de 72 ans dans le bras MPp+p.

Les résultats de l'étude selon une analyse de la SSP, de la SSP2 et de la SG avec gel des données en avril 2013 dans laquelle la durée médiane de suivi de l'ensemble des patients survivants était de 62,4 mois sont présentés dans le tableau 8.

**Tableau 8. Synthèse des données d'efficacité globales**

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp+p (N = 154)
<b>Survie sans progression évaluée par les investigateurs – (mois)</b>			
SSP médiane <sup>a</sup> , mois (IC à 95 %)	27,4 (21,3 ; 35,0)	14,3 (13,2 ; 15,7)	13,1 (12,0 ; 14,8)
RR [IC à 95 %], valeur p			
MPR+R vs MPp+p	0,37 (0,27 ; 0,50) ; < 0,001		
MPR+R vs MPR+p	0,47 (0,35 ; 0,65) ; < 0,001		
MPR+p vs MPp+p	0,78 (0,60 ; 1,01) ; 0,059		
<b>SSP2 – (mois)<sup>²</sup></b>			
SSP2 médiane <sup>a</sup> , mois (IC à 95 %)	39,7 (29,2 ; 48,4)	27,8 (23,1 ; 33,1)	28,8 (24,3 ; 33,8)
RR [IC à 95 %] ; valeur p			
MPR+R vs MPp+p	0,70 (0,54 ; 0,92) ; 0,009		
MPR+R vs MPR+p	0,77 (0,59 ; 1,02) ; 0,065		
MPR+p vs MPp+p	0,92 (0,71 ; 1,19) ; 0,051		
<b>Survie globale (mois)</b>			
SG médiane <sup>a</sup> , mois (IC à 95 %)	55,9 (49,1 ; 67,5)	51,9 (43,1 ; 60,6)	53,9 (47,3 ; 64,2)
RR [IC à 95 %] ; valeur p			
MPR+R vs MPp+p	0,95 (0,70 ; 1,29) ; 0,736		
MPR+R vs MPR+p	0,88 (0,65 ; 1,20) ; 0,43		
MPR+p vs MPp+p	1,07 (0,79 ; 1,45) ; 0,67		
<b>Suivi (mois)</b>			
Médiane (min, max) : tous patients	48,4 (0,8 ; 73,8)	46,3 (0,5 ; 71,9)	50,4 (0,5 ; 73,3)
<b>Taux de réponse globale évaluée par les investigateurs, n (%)</b>			
RC	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
RP	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Maladie stable (MS)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Réponse non évaluable (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
<b>Durée de la réponse évaluée par les investigateurs (RC + RP) – (mois)</b>			
Médiane <sup>a</sup> (IC à 95 %)	26,5 (19,4 ; 35,8)	12,4 (11,2 ; 13,9)	12,0 (9,4 ; 14,5)

IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; RR = rapport de risque ; M = melphalan ; NE = non estimable ; SG = survie globale ; p = placebo ; P = prednison ; MP = maladie en progression ; RP = réponse partielle ; R = lénalidomide ; MS = maladie stable ; TBRP = très bonne réponse partielle.

<sup>a</sup> La médiane est basée sur l'estimation de Kaplan-Meier.

<sup>²</sup> La SSP2 (un critère exploratoire) était définie pour tous les patients randomisés (population ITT) comme le délai entre la randomisation et le début d'un traitement antimyélome (TAM) de 3<sup>e</sup> ligne ou le décès.

#### *Études de confirmation dans le myélome multiple non préalablement traité*

Une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert, (ECOG E4A03) a été menée chez 445 patients atteints d'un myélome multiple non préalablement traité ; 222 patients ont été randomisés

dans le bras lénalidomide/dexaméthasone à faible dose et 223 patients dans le bras lénalidomide/dexaméthasone à dose standard. Les patients randomisés dans le bras lénalidomide/dexaméthasone à dose standard ont reçu 25 mg par jour de lénalidomide des jours 1 à 21 de cycles de 28 jours et 40 mg par jour de dexaméthasone les jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 pendant les quatre premiers cycles de 28 jours. Les patients randomisés dans le bras lénalidomide/dexaméthasone à faible dose ont reçu 25 mg par jour de lénalidomide des jours 1 à 21 de cycles de 28 jours et une dose faible de dexaméthasone (40 mg par jour les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours). Dans le bras lénalidomide/dexaméthasone à faible dose, 20 patients (9,1 %) ont eu au moins une interruption de traitement contre 65 patients (29,3 %) dans le groupe lénalidomide/dexaméthasone à dose standard.

Une analyse post hoc a montré une mortalité plus faible dans le bras lénalidomide/dexaméthasone à faible dose (6,8 %, 15/220) que dans le bras lénalidomide/dexaméthasone à dose standard (19,3 %, 43/223) dans la population de patients atteints d'un myélome multiple non préalablement traité, avec un suivi médian de 72,3 semaines.

Cependant, avec un suivi plus long, la différence de survie globale en faveur de l'association lénalidomide/dexaméthasone à faible dose a tendance à diminuer.

#### Myélome multiple chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur

L'efficacité et la sécurité d'emploi du lénalidomide ont été évaluées lors de deux études de phase III, multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo, en groupes parallèles (MM-009 et MM-010), ayant comparé l'association lénalidomide/dexaméthasone à la dexaméthasone en monothérapie chez des patients ayant déjà été traités, atteints de myélome multiple. Parmi les 353 patients des études MM-009 et MM-010 ayant reçu l'association lénalidomide/dexaméthasone, 45,6 % étaient âgés de 65 ans ou plus. Sur l'ensemble des 704 patients évalués lors des études MM-009 et MM-010, 44,6 % étaient âgés de 65 ans ou plus.

Lors des deux études, les patients du groupe lénalidomide/dexaméthasone (lén/dex) ont pris 25 mg de lénalidomide par voie orale en une prise par jour les jours 1 à 21 et une gélule de placebo correspondante en une prise par jour les jours 22 à 28 de chaque cycle de 28 jours. Les patients du groupe placebo/dexaméthasone (placebo/dex) ont pris 1 gélule placebo les jours 1 à 28 de chaque cycle de 28 jours. Les patients des deux groupes ont pris 40 mg de dexaméthasone par voie orale en une prise par jour les jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 de chaque cycle de 28 jours pendant les 4 premiers cycles de 28 jours. La dose de dexaméthasone a ensuite été réduite à 40 mg par voie orale en une prise par jour les jours 1 à 4 uniquement des cycles suivants de 28 jours (après les 4 premiers cycles du traitement). Lors des deux études, le traitement devait être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie. Dans les deux études, des ajustements posologiques étaient autorisés en fonction des résultats cliniques et des analyses biologiques.

Le critère d'évaluation principal d'efficacité des deux études était le temps jusqu'à progression (*time to progression*, TTP). Au total, 353 patients ont été évalués dans le cadre de l'étude MM-009, 177 dans le groupe lén/dex et 176 dans le groupe placebo/dex et, au total, 351 patients ont été évalués dans le cadre de l'étude MM-010, 176 dans le groupe lén/dex et 175 dans le groupe placebo/dex.

Lors des deux études, les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales des patients étaient comparables dans les deux groupes (lén/dex et placebo/dex). Les populations étudiées présentaient dans les deux cas un âge médian de 63 ans, avec une proportion hommes/femmes comparable. Les indices de performance tels que définis par l'ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) étaient comparables dans les deux groupes, comme l'étaient le nombre et le type des traitements antérieurs.

Les analyses intermédiaires préalablement planifiées pour les deux études ont montré que l'association lén/dex donnait un résultat significativement supérieur en termes statistiques ( $p < 0,00001$ ) à celui obtenu par la dexaméthasone en monothérapie sur le critère principal d'évaluation de l'efficacité, le TTP (suivi médian de 98,0 semaines). Les taux de réponses complètes et de réponses globales lén/dex ont également été significativement supérieurs à ceux du groupe placebo/dex dans les deux études. Les résultats de ces analyses ont eu pour conséquence la levée de l'aveugle, dans les deux études, de façon

à ce que les patients du groupe placebo/dex puissent bénéficier du traitement par l'association lén/dex.

Une analyse de l'efficacité après un suivi prolongé a été menée avec un suivi médian de 130,7 semaines. Le tableau 9 récapitule les résultats d'efficacité issus des analyses de suivi des études MM-009 et MM-010 groupées.

Dans cette analyse du suivi prolongé, le TTP médian était de 60,1 semaines (IC à 95 % : 44,3–73,1) chez les patients traités par lén/dex (N = 353) contre 20,1 semaines (IC à 95 % : 17,7–20,3) chez les patients traités par placebo/dex (N = 351). La durée médiane de survie sans progression de la maladie a été de 48,1 semaines (IC à 95 % : 36,4–62,1) chez les patients traités par lén/dex contre 20,0 semaines (IC à 95 % : 16,1–20,1) chez les patients traités par placebo/dex. La durée médiane de traitement a été de 44,0 semaines (min : 0,1 ; max : 254,9) dans le bras lén/dex, et de 23,1 semaines (min : 0,3 ; max : 238,1) dans le bras placebo/dex. Dans les deux études, les taux de réponses complètes (RC), de réponses partielles (RP) et de réponses globales (RC+RP) sont restés significativement plus élevés dans le groupe lén/dex que dans le groupe placebo/dex. Le taux médian de survie globale dans l'analyse du suivi prolongé des études groupées est de 164,3 semaines (IC à 95 % : 145,1–192,6) chez les patients traités par lén/dex contre 136,4 semaines (IC à 95 % : 113,1–161,7) chez les patients ayant reçu l'association placebo/dex. Bien que 170 des 351 patients randomisés dans le groupe placebo/dex aient finalement reçu le traitement par le lénalidomide après progression de la maladie ou une fois l'insu levé, l'analyse groupée de la survie globale a permis de montrer une différence statistiquement significative concernant la survie en faveur de l'association lén/dex par rapport à l'association placebo/dex (RR = 0,833 ; IC à 95 % : 0,687–1,009 ; p = 0,045).

**Tableau 9. Résumé des résultats des analyses de l'efficacité à la date de fin de collecte des données après suivi prolongé — études MM-009 et MM-010 regroupées (dates de fin de collecte des données respectives, 23 juillet 2008 et 2 mars 2008)**

Critère d'évaluation	lén/dex (N = 353)	placebo/dex (N = 351)	
<b>Délai avant événement</b>			<b>RR [IC à 95 %], p<sup>a</sup></b>
Temps jusqu'à progression médiane [IC à 95 %], semaines	60,1 [44,3 ; 73,1]	20,1 [17,7 ; 20,3]	0,350 [0,287 ; 0,426], p < 0,001
Survie sans progression médiane [IC à 95 %], semaines	48,1 [36,4 ; 62,1]	20,0 [16,1 ; 20,1]	0,393 [0,326 ; 0,473], p < 0,001
Survie globale médiane [IC à 95 %], semaines	164,3 [145,1 ; 192,6]	136,4 [113,1 ; 161,7]	0,833 [0,687 ; 1,009], p = 0,045
Taux de survie globale à 1 an	82 %	75 %	
<b>Taux de réponse</b>			<b>Odds ratio [IC à 95 %], p<sup>b</sup></b>
Réponses globales [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97 ; 7,71], p < 0,001
Réponses complètes [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13 ; 11,80], p < 0,001

a : Test bilatéral du log-rank comparant les courbes de survie entre les groupes de traitement.

b : Test bilatéral du  $\chi^2$  corrigé en fonction de la continuité.

### Syndromes myélodysplasiques

L'efficacité et la tolérance du lénalidomide ont été évaluées dans deux études principales menées chez des patients présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un syndrome myélodysplasique à risque faible ou intermédiaire 1 associé à une anomalie cytogénétique de type délétion 5q, avec ou sans autres anomalies cytogénétiques : une étude de phase III multicentrique, randomisée en double aveugle, placebo contrôlé, de trois bras, évaluant deux doses orales de lénalidomide (10 mg et 5 mg) *versus* placebo (MDS-004) et une étude de phase II multicentrique du traitement en ouvert par le lénalidomide (10 mg) uniquement (MDS-003).

Les résultats présentés ci-dessous représentent la population en intention-de-traiter des études MDS-003 et MDS-004 ; les résultats dans la sous-population de patients porteurs de l'anomalie del 5q isolée sont également présentés séparément.

Dans l'étude MDS-004, 205 patients ont été randomisés, selon un rapport égal, pour recevoir le lénalidomide 10 mg, le lénalidomide 5 mg ou le placebo : le critère principal d'efficacité consistait en une comparaison des taux de réponse d'indépendance transfusionnelle dans les bras lénalidomide 10 mg et 5 mg par rapport au bras placebo (phase en double aveugle de 16 à 52 semaines et extension en ouvert allant jusqu'à 156 semaines au total). Le traitement devait être arrêté chez les patients qui ne présentaient pas au moins une réponse érythroïde mineure après 16 semaines. Les patients présentant une réponse érythroïde au moins mineure pouvaient poursuivre le traitement jusqu'à la rechute, la progression de la maladie ou une toxicité inacceptable. Les patients qui avaient reçu initialement le placebo ou le lénalidomide 5 mg et qui n'avaient pas obtenu une réponse érythroïde au moins mineure après 16 semaines de traitement pouvaient passer du placebo au lénalidomide 5 mg ou poursuivre le traitement par le lénalidomide à une dose plus élevée (de 5 mg à 10 mg).

Dans l'étude MDS-003, au cours de laquelle 148 patients ont reçu le lénalidomide à la dose de 10 mg, l'analyse du critère principal consistait à évaluer l'efficacité du traitement par le lénalidomide sur l'amélioration hématopoïétique chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique à risque faible ou intermédiaire 1.

**Tableau 10. Synthèse des résultats d'efficacité – Études MDS-004 (phase en double aveugle) et MDS-003, population en intention-de-traiter**

Critère d'évaluation	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg <sup>†</sup> N = 69	5 mg <sup>††</sup> N = 69	Placebo* N = 67	10 mg N = 148
Indépendance transfusionnelle (≥ 182 jours) <sup>#</sup>	38 (55,1 %)	24 (34,8 %)	4 (6,0 %)	86 (58,1 %)
Indépendance transfusionnelle (≥ 56 jours) <sup>#</sup>	42 (60,9 %)	33 (47,8 %)	5 (7,5 %)	97 (65,5 %)
Délai médian jusqu'à l'indépendance transfusionnelle (semaines)	4,6	4,1	0,3	4,1
Durée médiane d'indépendance transfusionnelle (semaines)	NR <sup>∞</sup>	NR	NR	114,4
Augmentation médiane de l'Hb, g/dL	6,4	5,3	2,6	5,6

<sup>†</sup> Patients traités par le lénalidomide 10 mg pendant 21 jours de cycles de 28 jours.

<sup>††</sup> Patients traités par le lénalidomide 5 mg pendant 28 jours de cycles de 28 jours.

\* La majorité des patients sous placebo a arrêté le traitement en double aveugle après 16 semaines en raison d'un manque d'efficacité avant d'entrer dans la phase en ouvert.

<sup>#</sup> Associée à une augmentation de l'Hb ≥ 1g/dL

<sup>∞</sup> Non atteinte (la médiane n'a pas été atteinte).

Dans l'étude MDS-004, le pourcentage de patients atteints d'un syndrome myélodysplasique ayant atteint le critère principal d'indépendance transfusionnelle (> 182 jours) a été significativement plus élevé avec le lénalidomide 10 mg qu'avec le placebo (55,1 % *versus* 6,0 %). Chez les 47 patients porteurs d'une anomalie cytogénétique del 5q isolée et traités par le lénalidomide 10 mg, 27 patients (57,4 %) ont obtenu l'indépendance vis-à-vis des transfusions de globules rouges.

Dans le bras lénalidomide 10 mg, le délai médian jusqu'à l'indépendance transfusionnelle a été de 4,6 semaines. La durée médiane d'indépendance transfusionnelle n'a été atteinte dans aucun bras de traitement, mais elle devrait être supérieure à 2 ans chez les patients traités par le lénalidomide. L'augmentation médiane du taux d'hémoglobine (Hb) depuis le début du traitement a été de 6,4 g/dL dans le bras 10 mg.

Les autres critères d'évaluation de l'étude étaient la réponse cytogénétique (dans le bras 10 mg, des réponses cytogénétiques majeures et mineures ont été observées chez respectivement 30,0 % et 24,0 % des patients), l'évaluation de la qualité de vie liée à la santé (QdVLS) et la progression en leucémie aiguë myéloblastique. Les résultats en termes de réponse cytogénétique et de qualité de vie ont concordé avec les résultats du critère principal et étaient en faveur du traitement par le lénalidomide par rapport au placebo.

Dans l'étude MDS-003, un pourcentage élevé (58,1 %) de patients atteints de syndromes myélodysplasiques traités par le lénalidomide 10 mg a atteint l'indépendance transfusionnelle (> 182 jours). Le délai médian jusqu'à l'indépendance transfusionnelle a été de 4,1 semaines. La durée médiane d'indépendance transfusionnelle a été de 114,4 semaines. L'augmentation médiane du taux d'hémoglobine (Hb) a été de 5,6 g/dL. Des réponses cytogénétiques majeures et mineures ont été observées chez 40,9 % et 30,7 % des patients respectivement.

Un pourcentage élevé de patients inclus dans les études MDS-003 (72,9 %) et MDS-004 (52,7 %) avaient reçu antérieurement des agents stimulant l'érythropoïèse.

#### Lymphome à cellules du manteau

L'efficacité et la sécurité du lénalidomide ont été évaluées chez des patients présentant un lymphome à cellules du manteau dans une étude de phase II multicentrique, randomisée en ouvert, par rapport à une monothérapie choisie par l'investigateur, chez des patients qui étaient réfractaires à leur dernier traitement ou avaient rechuté une à trois fois (étude MCL-002).

Des patients âgés d'au moins 18 ans qui présentaient un lymphome à cellules du manteau confirmé par histologie et une maladie mesurable par TDM ont été inclus. Les patients devaient avoir reçu préalablement un traitement adéquat avec au moins un protocole de polychimiothérapie. De plus, les patients ne devaient pas être éligibles à une chimiothérapie intensive et/ou à une greffe au moment de l'inclusion dans l'étude. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 dans le bras lénalidomide ou dans le bras contrôle. Le traitement choisi par l'investigateur était sélectionné avant la randomisation et consistait en une monothérapie par chlorambucil, cytarabine, rituximab, fludarabine ou gemcitabine.

Le lénalidomide était administré par voie orale à la dose de 25 mg en une prise par jour pendant les 21 premiers jours (J1 à J21) de chaque cycle de 28 jours jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Les patients présentant une insuffisance rénale modérée devaient recevoir une dose initiale plus faible de 10 mg de lénalidomide par jour selon le même schéma.

Les caractéristiques démographiques initiales étaient comparables entre le bras lénalidomide et le bras contrôle. L'âge médian était de 68,5 ans dans les deux populations de patients et le rapport hommes/femmes était comparable. L'indice de performance ECOG était comparable dans les deux groupes, ainsi que le nombre de traitements antérieurs.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité dans l'étude MCL-002 était la survie sans progression (SSP).

Les résultats d'efficacité dans la population en intention de traiter (ITT) étaient évalués par le Comité d'évaluation indépendant (IRC) et sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 11. Synthèse des résultats d'efficacité – étude MCL-002, population en intention de traiter**

	<b>Bras lénalidomide</b> N = 170	<b>Bras contrôle</b> N = 84
<b>SSP</b>		
<b>SSP, médiane<sup>a</sup> [IC à 95 %]<sup>b</sup> (semaines)</b>	37,6 [24,0 ; 52,6]	22,7 [15,9 ; 30,1]
<b>RR séquentiel [IC à 95 %]<sup>c</sup></b>	0,61 [0,44 ; 0,84]	
<b>Test du log-rank séquentiel, valeur p<sup>e</sup></b>	0,004	
<b>Réponse<sup>a</sup>, n (%)</b>		
Réponse complète (RC)	8 (4,7)	0 (0,0)

	<b>Bras légalidomide</b> N = 170	<b>Bras contrôle</b> N = 84
Réponse partielle (RP)	60 (35,3)	9 (10,7)
Maladie stable (MS) <sup>b</sup>	50 (29,4)	44 (52,4)
Maladie en progression (MP)	34 (20,0)	26 (31,0)
Non évaluée/Données manquantes	18 (10,6)	5 (6,0)
<b>TRG (RC, RCnc, RP), n (%) [IC à 95 %]<sup>c</sup></b>	68 (40,0) [32,58 ; 47,78]	9 (10,7) <sup>d</sup> [5,02 ; 19,37]
Valeur p <sup>e</sup>	< 0,001	
<b>Taux de RC (RC, RCnc), n (%) [IC à 95 %]<sup>c</sup></b>	8 (4,7) [2,05 ; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
Valeur p <sup>e</sup>	0,043	
<b>Durée de la réponse, médiane<sup>a</sup> [IC à 95 %] (semaines)</b>	69,6 [41,1 ; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
<b>Survie globale</b>		
<b>RR [IC à 95 %]<sup>c</sup></b>	0,89 [0,62 ; 1,28]	
Valeur p, test du log-rank	0,520	

IC = intervalle de confiance ; Taux de RC = taux de réponse complète ; RC = réponse complète ; RCnc = réponse complète non confirmée ; CSI = Comité de surveillance indépendant ; ITT = intention de traiter ; RR = rapport de risque ; KM = Kaplan-Meier ; MIPI = *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index* ; S/O = sans objet ; TRG = taux de réponse globale ; MP = maladie en progression ; SSP = survie sans progression ; RP = réponse partielle ; GCS = greffe de cellules souches ; MS = maladie stable ; ES = erreur standard.

<sup>a</sup> La médiane était basée sur l'estimation de KM.

<sup>b</sup> L'intervalle était calculé comme les IC à 95 % de la durée de survie médiane.

<sup>c</sup> La moyenne et la médiane sont les statistiques univariées sans ajustement pour censure.

<sup>d</sup> Les variables de stratification étaient le délai entre le diagnostic et la première dose (< 3 ans et ≥ 3 ans), le délai entre le dernier traitement systémique antérieur du lymphome et la première dose (< 6 mois et ≥ 6 mois), les antécédents de GCS (oui ou non) et le score MIPI lors de l'inclusion (risque faible, intermédiaire et élevé).

<sup>e</sup> Le test séquentiel était basé sur une moyenne pondérée des statistiques d'un test du log-rank en utilisant le test du log-rank non stratifié pour l'augmentation de la taille de l'effectif et le test du log-rank non stratifié de l'analyse principale. Les pondérations sont basées sur les événements observés au moment de la troisième réunion du CSI et sur la différence entre les événements attendus et observés au moment de l'analyse principale. Le RR séquentiel associé et l'IC à 95 % correspondant sont présentés.

Dans la population ITT de l'étude MCL-002, il a été observé une augmentation apparente globale des décès au cours des 20 premières semaines dans le bras légalidomide (22/170 patients [13 %]) par rapport au bras contrôle (6/84 patients [7 %]). Chez les patients ayant une charge tumorale élevée, les chiffres correspondants étaient de 16/81 patients (20 %) et 2/28 patients (7 %) (voir rubrique 4.4).

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le légalidomide dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans les indications du myélome multiple, des syndromes myélodysplasiques et du lymphome à cellules du manteau (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Le légalidomide présente un atome de carbone asymétrique et peut donc exister sous les formes optiquement actives S(-) et R(+). Le légalidomide est produit sous la forme d'un mélange racémique. De façon générale, le légalidomide est plus soluble dans les solvants organiques mais la solubilité maximale est observée avec une solution tampon de HCl 0,1 N.

### Absorption

Le légalidomide est rapidement absorbé après administration orale chez les volontaires sains à jeun ; les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre 0,5 et 2 heures après la prise. Chez les patients, ainsi que chez les volontaires sains, la concentration maximale ( $C_{max}$ ) et l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps (ASC) augmentent proportionnellement à l'augmentation de la dose. Aucune accumulation notable du médicament n'est notée en cas de prises multiples. Dans le plasma, la disponibilité systémique relative approximative des énantiomères R et S est respectivement de 56 % et 44 %.



Chez les volontaires sains, l'administration au cours d'un repas hyperlipidique et hypercalorique diminue la quantité absorbée, ce qui entraîne une diminution d'environ 20 % de l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps (ASC) et une réduction de 50 % de la  $C_{max}$  plasmatique. Cependant, dans les principales études d'enregistrement menées dans le myélome multiple et les syndromes myélodysplasiques ayant permis d'établir l'efficacité et la sécurité du lénalidomide, le médicament a été administré indépendamment de la prise d'aliments. Le lénalidomide peut donc être administré pendant ou en dehors des repas.

Les analyses pharmacocinétiques de population indiquent que le taux d'absorption du lénalidomide administré par voie orale est comparable chez les patients présentant un myélome multiple, un syndrome myélodysplasique ou un lymphome à cellules du manteau.

#### Distribution

*In vitro*, le lénalidomide marqué ( $^{14}C$ ) s'est faiblement lié aux protéines plasmatiques, le taux de liaison moyen avec les protéines plasmatiques ayant été respectivement de 23 % et 29 % chez les patients atteints de myélomes multiples et chez les volontaires sains.

Après administration de 25 mg/jour, le lénalidomide est présent dans le sperme humain (< 0,01 % de la dose) et il est indétectable dans le sperme d'un sujet sain trois jours après l'arrêt du médicament (voir rubrique 4.4).

#### Biotransformation et élimination

D'après les résultats des études *in vitro* du métabolisme humain, le lénalidomide n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450, ce qui permet de penser que l'administration de lénalidomide avec des médicaments inhibant les enzymes du cytochrome P450 ne devrait pas entraîner d'interactions médicamenteuses métaboliques chez l'homme. Les études *in vitro* ne mettent en évidence aucun effet inhibiteur du lénalidomide sur les enzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ou UGT1A1. Par conséquent, il est peu probable que le lénalidomide provoque des interactions cliniquement significatives en cas d'administration concomitante avec des substrats de ces enzymes.

Les études *in vitro* indiquent que le lénalidomide n'est pas un substrat de la protéine BCRP (*Breast cancer resistance protein*) humaine, des transporteurs de la famille MRP (*multidrug resistance protein*) MRP1, MRP2 ou MRP3, des transporteurs d'anions organiques (OAT) OAT1 et OAT3, du polypeptide 1B1 de transport des anions organiques (OATP1B1), des transporteurs de cations organiques (OCT) OCT1 et OCT2, de la protéine MATE1 de la famille *multidrug and toxin extrusion protein* (MATE) et des nouveaux types de transporteurs de cations organiques (OCTN – *organic cation transporters novel*) OCTN1 et OCTN2.

Les études *in vitro* indiquent que le lénalidomide n'a pas d'effet inhibiteur sur les protéines humaines BSEP (*bile salt export pump* – pompe d'exportation des sels biliaires), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 et OCT2.

La majorité du lénalidomide est éliminée par excrétion rénale. La contribution de l'excrétion rénale à la clairance totale chez un sujet à la fonction rénale normale était de 90 %, 4 % du lénalidomide étant éliminés dans les fèces.

Le lénalidomide est peu métabolisé car 82 % de la dose sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée. L'hydroxy-lénalidomide et le N-acétyl-lénalidomide représentent respectivement 4,59 % et 1,83 % de la dose excrétée. La clairance rénale du lénalidomide est supérieure au taux de filtration glomérulaire, le lénalidomide est donc, au moins, secrété activement dans une certaine mesure.

Aux doses de 5 à 25 mg/jour, la demi-vie plasmatique est d'environ 3 heures chez les volontaires sains et de 3 à 5 heures chez les patients atteints de myélome multiple, de syndromes myélodysplasiques ou de lymphome à cellules du manteau.

#### Sujets âgés

Il n'a pas été mené d'études cliniques spécifiques pour évaluer la pharmacocinétique du lénalidomide chez les sujets âgés. Les analyses pharmacocinétiques de population incluaient des patients âgés de 39 à 85 ans et indiquent que l'âge n'a pas d'effet sur l'élimination du lénalidomide (exposition plasmatique). Une diminution de la fonction rénale étant plus fréquente chez les patients âgés, le choix de la posologie devra être fait avec précaution chez ces patients et il est recommandé de surveiller leur fonction rénale.

#### Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du lénalidomide a été étudiée chez des sujets présentant une insuffisance rénale due à des pathologies non malignes. Deux méthodes ont été utilisées dans cette étude pour classifier la fonction rénale : la clairance de la créatinine urinaire mesurée sur 24 heures et la clairance de la créatinine estimée selon la formule de Cockcroft-Gault. Les résultats indiquent que la clairance totale du lénalidomide décroît proportionnellement quand la fonction rénale s'affaiblit (< 50 mL/min), ce qui entraîne une augmentation de l'ASC. Par rapport au groupe combinant les sujets ayant une fonction rénale normale et une insuffisance rénale légère, l'ASC a été multipliée par environ 2,5, 4 et 5 chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée, une insuffisance rénale sévère et une insuffisance rénale terminale, respectivement. La demi-vie du lénalidomide a augmenté de 3,5 heures environ pour une clairance de la créatinine > 50 mL/min à plus de 9 heures en cas d'insuffisance rénale avec une clairance < 50 mL/min. Cependant, l'insuffisance rénale n'a pas eu d'incidence sur l'absorption orale du lénalidomide. La  $C_{max}$  a été similaire chez les sujets sains et chez les patients présentant une insuffisance rénale. Environ 30 % du médicament absorbé ont été éliminés au cours d'une séance de dialyse unique de 4 heures. Les ajustements posologiques recommandés en cas d'insuffisance rénale sont décrits dans la rubrique 4.2.

#### Insuffisance hépatique

Les analyses pharmacocinétiques de population incluaient des patients présentant une insuffisance hépatique légère (N = 16, bilirubine totale > 1 et ≤ 1,5 x LSN ou ASAT > LSN) ; elles indiquent que l'insuffisance hépatique légère n'a pas d'effet sur l'élimination du lénalidomide (exposition plasmatique). Il n'existe pas de données chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère.

#### Autres facteurs intrinsèques

Les analyses pharmacocinétiques de population indiquent que le poids (33 à 135 kg), le sexe, la race et le type d'hémopathie maligne (myélome multiple, syndrome myélodysplasique ou lymphome à cellules du manteau) n'ont pas d'effet cliniquement pertinent sur l'élimination du lénalidomide chez les patients adultes.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Une étude sur le développement embryo-fœtal a été menée chez des singes traités par lénalidomide à des doses allant de 0,5 à 4 mg/kg/jour. Les résultats de cette étude indiquent que le lénalidomide a provoqué des malformations externes incluant des imperforations anales et des malformations des membres supérieurs et inférieurs (torsion, raccourcissement, malformation, défaut de rotation et/ou parties absentes des extrémités de membres, oligodactylie et/ou polydactylie) chez la progéniture de singes femelles ayant reçu la substance active pendant la grossesse.

Plusieurs effets viscéraux (décoloration, foyers rouges sur différents organes, petite masse incolore au-dessus de la valvule auriculo-ventriculaire, hypotrophie de la vésicule biliaire, malformations du diaphragme) ont également été observés chez des fœtus isolés.

Le lénalidomide peut potentiellement présenter un risque de toxicité aiguë, la dose létale minimale par voie orale a été de > 2 000 mg/kg/jour chez les rongeurs. Chez le rat, l'administration orale répétée de 75, 150 et 300 mg/kg/jour pendant une durée allant jusqu'à 26 semaines a engendré une amplification réversible, liée au traitement, de la calcification du calice rénal aux 3 doses, plus particulièrement chez les femelles. La dose maximale sans effet indésirable observé (*no observed adverse effect level*, *NOAEL*) a été estimée à moins de 75 mg/kg/jour et est environ 25 fois supérieure à l'exposition quotidienne telle que définie par l'ASC, chez l'être humain. Chez le singe l'administration orale

répétée de 4 et 6 mg/kg/jour pendant une durée allant jusqu'à 20 semaines a engendré une mortalité et une toxicité significative (perte de poids marquée, diminution du nombre des érythrocytes, des leucocytes et de la numération plaquettaire, hémorragie organique multiple, inflammation du tractus gastro-intestinal, atrophie lymphoïde et de la moelle osseuse). Chez le singe, l'administration orale répétée de 1 et 2 mg/kg/jour pendant une durée allant jusqu'à 1 an a engendré des modifications réversibles de la cellularité de la moelle osseuse, une légère réduction du rapport cellules myéloïdes/érythroïdes et une atrophie thymique. Une légère réduction de la numération leucocytaire a été notée à la dose de 1 mg/kg/jour correspondant approximativement à la même dose chez l'être humain, en se basant sur les comparaisons des ASC.

Les études de la mutagénicité *in vitro* (mutation bactérienne, lymphocytes humains, lymphomes de souris, transformation de cellules embryonnaires de hamster syrien) et *in vivo* (test des micronoyaux chez le rat) n'ont mis en évidence aucun effet lié au médicament, que ce soit au niveau génétique ou chromosomique. Aucune étude n'a été réalisée concernant la cancérogénicité du lénalidomide.

Des études de la toxicité sur le développement ont été précédemment menées chez le lapin. Dans ces études, les lapins ont reçu des doses orales de 3, 10 et 20 mg/kg/jour. Une absence du lobe intermédiaire du poumon a été observée à 10 et 20 mg/kg/jour, en rapport avec la dose, et une ectopie rénale a été observée à 20 mg/kg/jour. Bien que ces effets aient été notés à des doses toxiques pour la mère, ils pourraient être le résultat d'un effet direct. Des altérations des tissus mous et du squelette chez le fœtus ont également été observées aux doses de 10 et 20 mg/kg/jour.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu des gélules

Lactose anhydre  
Cellulose microcristalline  
Croscarmellose sodique  
Stéarate de magnésium

#### Enveloppe des gélules

##### Revlimid 2,5 mg / 10 mg / 20 mg gélules

Gélatine  
Dioxyde de titane (E171)  
Carmin indigo (E132)  
Oxyde de fer jaune (E172)

##### Revlimid 5 mg / 25 mg gélules

Gélatine  
Dioxyde de titane (E171)

##### Revlimid 7,5 mg / 25 mg gélules

Gélatine  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune (E172)

##### Revlimid 15 mg gélules

Gélatine  
Dioxyde de titane (E171)  
Carmin indigo (E132)

#### Encre d'impression

Gomme laque  
Propylèneglycol  
Oxyde de fer noir (E172)

Hydroxyde de potassium

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes en polychlorure de vinyle (PVC) / polychlorotrifluoréthylène (PCTFE) / feuille d'aluminium contenant 7 gélules.

### Revlimid 2,5 mg / 5 mg / 10 mg / 15 mg gélules

Boîte de 7 ou 21 gélules. Toutes les présentations peuvent ne pas être disponibles.

### Revlimid 7,5 mg / 20 mg / 25 mg gélules

Boîte de 21 gélules.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Les gélules ne doivent pas être ouvertes ou écrasées. Si la poudre de lénalidomide entre en contact avec la peau, laver immédiatement et abondamment la peau au savon et à l'eau. En cas de contact du lénalidomide avec les muqueuses, rincer abondamment à l'eau.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être rapporté à un pharmacien pour une élimination en toute sécurité conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Pays-Bas

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### Revlimid 2,5 mg gélules

EU/1/07/391/005

EU/1/07/391/007

### Revlimid 5 mg gélules

EU/1/07/391/001

EU/1/07/391/008

### Revlimid 7,5 mg gélules

EU/1/07/391/006

### Revlimid 10 mg gélules

EU/1/07/391/002  
EU/1/07/391/010

Revlimid 15 mg gélules  
EU/1/07/391/003  
EU/1/07/391/011

Revlimid 20 mg gélules  
EU/1/07/391/009

Revlimid 25 mg gélules  
EU/1/07/391/004

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 14 juin 2007  
Date de dernier renouvellement : 16 février 2017

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Penn Pharmaceutical Services Limited  
Tafarnaubach Industrial Estate  
Tredegar, Gwent NP22 3AA  
Royaume-Uni

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Royaume-Uni

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

### **• Mesures additionnelles de réduction du risque**

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit, en accord avec les autorités nationales compétentes, définir et mettre en place au niveau national un système de distribution contrôlée et s'assurer que :

- Avant la mise sur le marché du médicament, tous les médecins susceptibles de prescrire Revlimid et tous les pharmaciens susceptibles de délivrer Revlimid reçoivent une « lettre d'information destinée aux professionnels de la santé » dont le contenu est décrit ci-dessous.
  - Avant la prescription (et, le cas échéant, et en accord avec les autorités nationales compétentes, avant la délivrance), tous les professionnels de la santé pouvant prescrire (et délivrer) Revlimid reçoivent un dossier destiné aux professionnels de la santé contenant les éléments suivants :
    - Guide d'information pour les professionnels de la santé
    - Brochure d'information pour les patients
    - Carte d'information destinée aux patients
    - Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), notice et étiquetage
2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mettre en œuvre le Programme de prévention de la grossesse (PPG) dans chaque Etat Membre. Les détails du PPG doivent être définis et mis en place en accord avec les autorités nationales compétentes de chaque Etat Membre avant la mise sur le marché du médicament.
  3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit établir en accord avec les autorités nationales compétentes de chaque Etat membre le texte définitif de la « lettre d'information destinée aux professionnels de la santé » et le contenu du dossier destiné aux professionnels de la santé, et s'assurer que les documents comprennent les éléments clés décrits ci-dessous.
  4. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mettre en œuvre un système de mise à disposition d'une carte d'information destinée aux patients dans chaque Etat membre.
  5. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, en accord avec chaque Etat membre, doit également définir :
    - Les détails de la réalisation de l'étude de sécurité post-AMM dans l'indication de SMD (étude PASS SMD)

### **Éléments principaux devant être inclus**

#### **Communications directes aux professionnels de la santé**

La « lettre d'information aux professionnels de la santé avant la mise sur le marché du médicament » se compose de deux parties :

- Un texte principal commun, approuvé par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP)
- Les exigences nationales spécifiques définies avec les autorités nationales compétentes, relatives :
  - au système de distribution du produit
  - à la garantie que toutes les mesures appropriées ont été prises avant la délivrance de Revlimid

#### **Guide d'information pour les professionnels de la santé**

Le Guide d'information pour les professionnels de la santé doit contenir les éléments suivants :

- Brève information sur le lénalidomide et sur son indication autorisée
- Posologie
- Durée maximum de prescription
  - 4 semaines pour les femmes en âge de procréer
  - 12 semaines pour les hommes et les femmes non en âge de procréer
- Nécessité de prévenir l'exposition fœtale en raison de la tératogénicité du lénalidomide chez l'animal et de l'effet tératogène du lénalidomide attendu chez l'être humain, incluant un résumé des résultats de l'étude CC-5013-TOX-004
- Obligations du professionnel de la santé en matière de prescription de Revlimid



- Nécessité de conseiller et d'informer les patients de manière détaillée
- Les patients doivent être en mesure de respecter les exigences relatives à une utilisation sûre de Revlimid
- Nécessité de fournir au patient une brochure d'information appropriée et une carte d'information patient
- Conseils de sécurité applicables à tous les patients
  - Retour des comprimés non utilisés
  - Accords nationaux spécifiques à la délivrance de Revlimid faisant suite à une prescription
  - Description du risque de réaction de poussée tumorale chez les patients présentant un lymphome à cellules du manteau
  - Description du risque de progression en LAM chez les patients atteints de SMD, en indiquant les taux d'incidence observés dans les études cliniques
  - Description du risque de cancers secondaires
- Description du PPG et statut des patients en fonction de leur sexe et de leur susceptibilité de procréer
  - Algorithme d'application du PPG
  - Définition d'une femme en âge de procréer et mesures à prendre par le médecin en cas de doute
- Conseils de sécurité pour les femmes en âge de procréer
  - Nécessité de prévenir l'exposition fœtale
  - Description du PPG
  - Nécessité et définition d'une contraception appropriée (même chez la femme présentant une aménorrhée)
  - Modalités des tests de grossesse
    - Conseils sur les tests jugés appropriés
    - Avant le début du traitement
    - Pendant le traitement en fonction de la méthode de contraception
    - Après l'arrêt du traitement
  - Nécessité d'arrêter immédiatement Revlimid en cas de suspicion de grossesse
  - Nécessité d'informer immédiatement le médecin traitant en cas de suspicion de grossesse
- Conseils de sécurité pour les hommes
  - Nécessité de prévenir l'exposition fœtale
  - Nécessité d'utiliser des préservatifs si leur partenaire est enceinte ou en âge de procréer et n'utilise pas une contraception efficace (même si l'homme est vasectomisé)
    - Pendant le traitement par Revlimid
    - Pendant une semaine après la prise de la dernière dose.
  - Si la partenaire du patient découvre une grossesse alors qu'il prend Revlimid ou immédiatement après l'arrêt du traitement par Revlimid, il doit en informer immédiatement son médecin traitant
- Exigences en cas de grossesse
  - Instructions d'arrêter immédiatement Revlimid en cas de suspicion de grossesse, chez les femmes en âge de procréer
  - Nécessité d'orienter la patiente vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie et en diagnostic prénatal pour évaluation et conseil
  - Coordonnées locales permettant de signaler une suspicion de grossesse
  - Formulaire de signalement de grossesse
- Liste de vérification pour les médecins permettant de s'assurer que les patients ont reçu des informations appropriées concernant le traitement, les méthodes de contraception et la prévention de la grossesse, adaptés à leur sexe et à leur potentiel de procréation
- Informations sur l'étude PASS dans l'indication de SMD soulignant qu'avant de prescrire Revlimid chez des patients présentant un SMD, les professionnels de la santé doivent inclure ces patients dans l'étude PASS.
- Formulaire de signalement d'effets indésirables

### **Brochure d'information pour les patients**

Trois types de brochures d'information pour les patients doivent être disponibles :

- Brochure pour les patientes en âge de procréer
- Brochure pour les patientes qui ne sont pas susceptibles de procréer
- Brochure pour les hommes

Toutes les brochures pour les patients doivent contenir les éléments suivants :

- Le lénalidomide est tératogène chez l'animal et un effet tératogène est attendu chez l'être humain
- Description de la carte patient
- Retour des gélules non utilisées à leur pharmacien en fin de traitement
- Instructions sur la manipulation du lénalidomide destinées aux patients, aux aidants et aux membres de la famille
- Accords nationaux spécifiques ou autres accords applicables sur la délivrance de Revlimid suite à la prescription
- Le patient ne doit pas donner Revlimid à quelqu'un d'autre
- Le patient ne doit pas faire de dons de sang
- Le patient doit informer son médecin de la survenue d'effets indésirables
- Une étude est menée pour recueillir des informations sur la sécurité du médicament et surveiller son utilisation appropriée ; les patients présentant un SMD doivent être inclus dans l'étude avant le début du traitement par Revlimid

Les informations suivantes doivent également être contenues dans les différentes brochures :

#### **Brochure pour les patientes en âge de procréer**

- Nécessité de prévenir l'exposition fœtale
- Description du PPG
- Définition et nécessité d'utiliser une contraception appropriée
- Régime des tests de grossesse
  - Avant le début du traitement
  - Toutes les 4 semaines pendant le traitement sauf en cas de stérilisation tubaire confirmée
  - Après l'arrêt du traitement
- Nécessité d'arrêter immédiatement Revlimid en cas de suspicion de grossesse
- Nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de suspicion de grossesse

#### **Brochure pour les hommes**

- Nécessité de prévenir l'exposition fœtale
- Nécessité d'utiliser des préservatifs si leur partenaire est enceinte ou en âge de procréer et n'utilise pas une contraception efficace (même si l'homme est vasectomisé)
  - Pendant le traitement par Revlimid
  - Pendant une semaine après la prise de la dernière dose.
- Si la partenaire du patient découvre une grossesse, il doit en informer immédiatement son médecin traitant

#### **Carte d'information destinée aux patients**

La carte d'information patient doit contenir les éléments suivants :

- Vérification que les informations pertinentes ont été données au patient
- Information sur le statut de la femme par rapport à sa possibilité de procréer
- Dates et résultats des tests de grossesse pour les femmes en âge de procréer
- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

<b>Description</b>	<b>Date</b>
<p>Études de sécurité post-autorisation non interventionnelles (PASS) menées chez des patients présentant un syndrome myélodysplasique (SMD) traités par le lénalidomide afin de recueillir des données de sécurité sur l'utilisation du lénalidomide chez les patients atteints de SMD et de surveiller l'utilisation hors AMM (CC-5013-SMD-010 et CC-5013-SMD-012).</p>	<p>Rapports annuels de sécurité actualisés avec les PSUR</p> <p>Rapport final des résultats de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CC-5013-SMD-010, 31 décembre 2022</li> <li>• CC-5013-SMD-012, 3<sup>e</sup> trimestre 2023</li> </ul>
<p>Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) menée chez des patients présentant un myélome multiple non préalablement traité, qui sont non éligibles à une greffe et traités par le lénalidomide afin de recueillir des données de sécurité sur l'utilisation du lénalidomide chez ces patients.</p>	<p>Rapports annuels de sécurité avec les PSUR.</p> <p>Rapport final des résultats de l'étude : 1<sup>er</sup> décembre 2025.</p>

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Revlimid 2,5 mg gélules  
lénalidomide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 2,5 mg de lénalidomide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 gélules  
21 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

MISE EN GARDE : risque d'anomalies congénitales graves. Ne pas utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement.

Vous devez suivre le programme de prévention de la grossesse de Revlimid.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Rapporter les gélules non utilisées à un pharmacien.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/391/007 7 gélules  
EU/1/07/391/005 21 gélules

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Revlimid 2,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Revlimid 2,5 mg gélules  
lénalidomide

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Celgene Europe BV

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Revlimid 5 mg gélules  
lénalidomide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 5 mg de lénalidomide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 gélules  
21 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

MISE EN GARDE : risque d'anomalies congénitales graves. Ne pas utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement.

Vous devez suivre le programme de prévention de la grossesse de Revlimid.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Rapporter les gélules non utilisées à un pharmacien.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/391/008 7 gélules  
EU/1/07/391/001 21 gélules

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Revlimid 5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Revlimid 5 mg gélules  
lénalidomide

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Celgene Europe BV

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Revlimid 7,5 mg gélules  
lénalidomide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 7,5 mg de lénalidomide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

21 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

MISE EN GARDE : risque d'anomalies congénitales graves. Ne pas utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement.

Vous devez suivre le programme de prévention de la grossesse de Revlimid.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Rapporter les gélules non utilisées à un pharmacien.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/391/006

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Revlimid 7,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSUDÉS**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Revlimid 7,5 mg gélules  
lénalidomide

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Celgene Europe BV

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Revlimid 10 mg gélules  
lénalidomide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 10 mg de lénalidomide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 gélules  
21 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

MISE EN GARDE : risque d'anomalies congénitales graves. Ne pas utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement.

Vous devez suivre le programme de prévention de la grossesse de Revlimid.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Rapporter les gélules non utilisées à un pharmacien.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/391/010 7 gélules  
EU/1/07/391/002 21 gélules

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Revlimid 10 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Revlimid 10 mg gélules  
lénalidomide

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Celgene Europe Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Revlimid 15 mg gélules  
lénalidomide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 15 mg de lénalidomide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 gélules  
21 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

MISE EN GARDE : risque d'anomalies congénitales graves. Ne pas utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement.

Vous devez suivre le programme de prévention de la grossesse de Revlimid.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Rapporter les gélules non utilisées à un pharmacien.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/391/011 7 gélules  
EU/1/07/391/003 21 gélules

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Revlimid 15 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Revlimid 15 mg gélules  
lénalidomide

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Celgene Europe BV

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Revlimid 20 mg gélules  
lénalidomide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 20 mg de lénalidomide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

21 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

MISE EN GARDE : risque d'anomalies congénitales graves. Ne pas utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement.

Vous devez suivre le programme de prévention de la grossesse de Revlimid.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Rapporter les gélules non utilisées à un pharmacien.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/391/009

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Revlimid 20 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Revlimid 20 mg gélules  
lénalidomide

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Celgene Europe BV

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Revlimid 25 mg gélules  
lénalidomide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 25 mg de lénalidomide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

21 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

MISE EN GARDE : risque d'anomalies congénitales graves. Ne pas utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement.

Vous devez suivre le programme de prévention de la grossesse de Revlimid.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**



**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Rapporter les gélules non utilisées à un pharmacien.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/391/004

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Revlimid 25 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Revlimid 25 mg gélules  
lénalidomide

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Celgene Europe BV

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

**Revlimid 2,5 mg gélules**  
**Revlimid 5 mg gélules**  
**Revlimid 7,5 mg gélules**  
**Revlimid 10 mg gélules**  
**Revlimid 15 mg gélules**  
**Revlimid 20 mg gélules**  
**Revlimid 25 mg gélules**  
lénalidomide

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- **Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.**
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Revlimid et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Revlimid
3. Comment prendre Revlimid
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Revlimid
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### 1. Qu'est-ce que Revlimid et dans quels cas est-il utilisé ?

#### Qu'est-ce que Revlimid

Revlimid contient la substance active « lénalidomide ». Il appartient à un groupe de médicaments qui modifient le fonctionnement de votre système immunitaire.

#### Dans quel cas Revlimid est-il utilisé

Revlimid est utilisé chez les patients adultes dans le traitement :

1. du myélome multiple ;
2. des syndromes myélodysplasiques (SMD) ;
3. du lymphome à cellules du manteau (LCM).

#### Myélome multiple

Le myélome multiple est un type de cancer touchant un certain type de cellules sanguines appelées plasmocytes. Ces cellules s'accumulent dans la moelle osseuse et se multiplient et deviennent incontrôlées. Cela peut entraîner une atteinte des os et des reins.

En général, le myélome multiple ne peut pas être guéri. Cependant, les signes et symptômes peuvent régresser de façon importante ou disparaître pendant une certaine période. Cela est appelé une « rémission ».

### Myélome multiple non préalablement traité – chez les patients qui ont reçu une greffe de moelle osseuse

Dans cette indication, Revlimid est utilisé seul après une récupération adéquate à la suite de la greffe.

### Myélome multiple non préalablement traité – chez les patients qui ne peuvent pas être traités par une greffe de moelle osseuse

Revlimid est pris avec d'autres médicaments :

- un médicament anti-inflammatoire appelé « dexaméthasone ».
- un médicament de chimiothérapie appelé « melphalan » et
- un médicament anti-inflammatoire appelé « prednisone ».

Vous prendrez ces autres médicaments au début du traitement et vous continuerez ensuite en prenant Revlimid seul.

Si vous êtes âgé(e) de 75 ans ou plus ou si vous présentez des troubles rénaux modérés à sévères, votre médecin effectuera une évaluation attentive avant le début du traitement.

### Myélome multiple – chez les patients qui ont déjà été traités

Revlimid est pris en association avec un médicament anti-inflammatoire appelé « dexaméthasone ».

Revlimid peut empêcher l'aggravation des signes et symptômes du myélome multiple. Il a également été démontré qu'il retarde la récurrence du myélome multiple après le traitement.

### **Syndromes myélodysplasiques**

Le terme SMD désigne un ensemble de nombreuses maladies différentes du sang et de la moelle osseuse. Les cellules sanguines deviennent anormales et ne fonctionnent pas correctement. Les patients peuvent présenter différents signes et symptômes, notamment un taux faible de globules rouges (anémie), un besoin de transfusions sanguines et un risque d'infection.

Revlimid est utilisé seul pour traiter les patients adultes chez lesquels un SMD a été diagnostiqué et lorsque toutes les conditions ci-dessous sont remplies :

- vous avez besoin de transfusions sanguines régulières pour corriger un taux faible de globules rouges (« anémie avec dépendance transfusionnelle ») ;
- vous présentez une anomalie des cellules dans la moelle osseuse appelée « anomalie cytogénétique de délétion 5q isolée ». Cela signifie que votre organisme ne fabrique pas assez de cellules sanguines normales ;
- d'autres traitements qui ont été administrés préalablement, ne sont pas adaptés ou ne sont pas suffisamment efficaces.

Revlimid peut augmenter le nombre de globules rouges normaux produits par l'organisme en diminuant le nombre de cellules anormales :

- cela peut réduire le nombre de transfusions sanguines nécessaires. Il est possible que le recours aux transfusions ne soit plus nécessaire.

### **Lymphome à cellules du manteau**

Le LCM est un cancer d'une partie du système immunitaire (le tissu lymphoïde). Il touche un type de globules blancs appelés lymphocytes B ou cellules B. Le lymphome à cellules du manteau est une maladie dans laquelle les lymphocytes B se multiplient de façon incontrôlée et s'accumulent dans le tissu lymphoïde, la moelle osseuse ou le sang.

Revlimid est utilisé seul pour traiter les patients adultes qui ont été préalablement traités avec d'autres médicaments.

## Comment agit Revlimid

Revlimid agit en modifiant le fonctionnement du système immunitaire de l'organisme et en attaquant directement le cancer. Il agit de plusieurs façons différentes :

- en arrêtant le développement des cellules cancéreuses ;
- en arrêtant la croissance des vaisseaux sanguins dans la tumeur ;
- en stimulant une partie du système immunitaire pour attaquer les cellules cancéreuses.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Revlimid

### Ne prenez jamais Revlimid :

- si vous êtes enceinte, si vous pensez que vous pourriez l'être ou si vous prévoyez de l'être, **car un effet nocif du Revlimid est attendu pour l'enfant à naître** (voir la section « Grossesse, allaitement et contraception – Informations pour les femmes et les hommes » de la rubrique 2) ;
- si vous êtes en âge de devenir enceinte, sauf si vous prenez toutes les mesures nécessaires pour ne pas être enceinte (voir la section « Grossesse, allaitement et contraception – Informations pour les femmes et les hommes » de la rubrique 2). Si vous êtes en âge de devenir enceinte, votre médecin notera à chaque prescription que les mesures nécessaires ont été prises et vous en donnera confirmation.
- si vous êtes allergique au lénalidomide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6. Si vous pensez que vous pourriez être allergique, demandez conseil à votre médecin.

Si l'une de ces situations vous concerne, ne prenez pas Revlimid. Adressez-vous à votre médecin en cas de doute.

### Avertissements et précautions

#### Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Revlimid :

- si vous avez des antécédents de caillots sanguins. Le risque de formation de caillots sanguins dans les veines et les artères est augmenté pendant le traitement ;
- si vous présentez des signes d'infection tels que toux ou fièvre ;
- si vous avez ou avez eu dans le passé une infection virale, en particulier hépatite B, varicelle, zona ou infection par le VIH. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin. Le traitement par Revlimid peut provoquer une réactivation du virus chez les patients qui en sont porteurs, entraînant une récurrence de l'infection. Votre médecin doit déterminer si vous avez eu dans le passé une hépatite B.
- si vous avez des problèmes de reins ; votre médecin pourra adapter votre dose de Revlimid ;
- si vous avez des antécédents de crise cardiaque (infarctus du myocarde), si vous avez déjà développé un caillot sanguin ou si vous fumez, si vous avez une pression artérielle élevée (hypertension) ou un taux de cholestérol élevé ;
- si vous avez développé une réaction allergique pendant un traitement par le thalidomide (un autre médicament utilisé dans le traitement du myélome multiple), par exemple éruption cutanée, démangeaisons, gonflement (œdème), vertiges ou difficultés à respirer.
- si vous avez déjà présenté simultanément plusieurs des symptômes suivants : éruption cutanée sur le visage ou éruption cutanée étendue, rougeurs cutanées, fièvre élevée, symptômes ressemblant à ceux de la grippe, augmentation du volume des ganglions lymphatiques (signes de réaction cutanée sévère appelée réaction médicamenteuse accompagnée d'une éosinophilie et de symptômes systémiques [DRESS], voir également la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

Si l'une de ces situations vous concerne, adressez-vous à votre médecin avant de commencer le traitement.

Si vous présentez un SMD, vous pouvez avoir un risque plus élevé de développer une maladie plus avancée appelée leucémie aiguë myéloblastique (LAM). En outre, l'effet de Revlimid sur le risque de développer une LAM n'est pas connu. Votre médecin pourra donc demander des examens afin de

rechercher des signes permettant de mieux prédire la probabilité que vous développiez une LAM pendant votre traitement par Revlimid.

### **Examens et contrôles**

Avant et pendant le traitement par Revlimid, vous ferez régulièrement des analyses de sang car Revlimid peut faire chuter le nombre de cellules sanguines qui contribuent à lutter contre les infections (globules blancs) et de cellules qui font coaguler le sang (plaquettes). Votre médecin vous demandera de faire réaliser une analyse de sang :

- avant le traitement ;
- chaque semaine pendant les 8 premières semaines de traitement ;
- puis au moins une fois par mois par la suite.

### Pour les patients présentant un lymphome à cellules du manteau et prenant Revlimid

Votre médecin vous demandera de faire réaliser une analyse de sang :

- avant le traitement ;
- chaque semaine pendant les 8 premières semaines de traitement (2 cycles) ;
- puis toutes les 2 semaines pendant les cycles 3 et 4 (voir rubrique 3 « Cycle de traitement » pour des informations plus détaillées) ;
- l'analyse de sang sera ensuite effectuée au début de chaque cycle et ;
- au minimum tous les mois.

Votre médecin pourra demander un examen afin de déterminer si vous avez une charge tumorale totale élevée dans tout le corps, y compris dans la moelle osseuse. Cela peut provoquer une maladie dans laquelle la destruction des cellules cancéreuses entraîne des taux anormaux de substances chimiques dans le sang, ce qui peut provoquer une insuffisance rénale (cette maladie est appelée « syndrome de lyse tumorale »).

Votre médecin pourra également vous examiner pour détecter des modifications de votre peau telles que des taches rouges ou des éruptions cutanées.

Votre médecin peut décider d'ajuster la dose de Revlimid que vous prenez ou d'arrêter le traitement en fonction des résultats des analyses de sang et de votre état général. Si vous présentez un myélome multiple récemment diagnostiqué, votre médecin pourra également évaluer votre traitement en fonction de votre âge et des autres maladies que vous présentez déjà.

### **Dons de sang**

Vous ne devez pas faire des dons de sang pendant le traitement et pendant une semaine après la fin du traitement.

### **Enfants et adolescents**

Revlimid ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

### **Patients âgés et patients ayant des troubles rénaux**

Si vous êtes âgé(e) de 75 ans ou plus ou que vous avez des troubles rénaux modérés à sévères, votre médecin effectuera une évaluation attentive avant le début du traitement.

### **Autres médicaments et Revlimid**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, car Revlimid peut modifier la façon dont certains médicaments agissent. De même, certains autres médicaments peuvent modifier la façon dont Revlimid agit.

En particulier, prévenez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- certains médicaments utilisés pour éviter une grossesse tels que les contraceptifs oraux, car ils pourraient ne plus être efficaces ;
- certains médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques, tels que la digoxine ;

- certains médicaments utilisés pour fluidifier le sang, tels que la warfarine.

## **Grossesse, allaitement et contraception – Informations pour les femmes et les hommes**

### **Grossesse**

#### Pour les femmes prenant Revlimid

- Vous ne devez pas prendre Revlimid si vous êtes enceinte, car un effet nocif de ce médicament est attendu pour l'enfant à naître.
- Vous ne devez pas devenir enceinte pendant que vous prenez Revlimid. Vous devez donc utiliser un moyen de contraception efficace si vous êtes une femme en âge de devenir enceinte (voir la section « Contraception » ci-dessous).
- En cas de grossesse pendant votre traitement par Revlimid, vous devez arrêter le traitement et informer immédiatement votre médecin.

#### Pour les hommes prenant Revlimid

- Si votre partenaire devient enceinte pendant que vous prenez Revlimid, vous devez informer votre médecin immédiatement. Il est recommandé que votre partenaire consulte un médecin.
- Vous devez également utiliser un moyen de contraception efficace (voir la section « Contraception » ci-dessous).

### **Allaitement**

Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez Revlimid car on ignore si Revlimid passe dans le lait maternel.

### **Contraception**

#### Pour les femmes prenant Revlimid

Avant de débuter le traitement, vérifiez auprès de votre médecin si vous êtes en âge de devenir enceinte, même si cela vous semble improbable.

Si vous êtes en âge de devenir enceinte :

- vous devrez réaliser un test de grossesse sous le contrôle de votre médecin (avant le traitement, toutes les 4 semaines pendant le traitement et 4 semaines après la fin du traitement) sauf s'il est confirmé que les trompes de Fallope ont été sectionnées et oblitérées afin d'empêcher les ovules d'arriver dans l'utérus (stérilisation tubaire) ;

ET

- vous devrez utiliser une méthode de contraception efficace. Cette contraception doit être débutée 4 semaines avant le début du traitement, poursuivie pendant toute la durée du traitement et durant 4 semaines encore après l'arrêt du traitement. Votre médecin vous conseillera sur les moyens de contraception adaptés à votre cas.

#### Pour les hommes prenant Revlimid

Revlimid passe dans le sperme humain. Si votre partenaire est enceinte ou susceptible de le devenir et qu'elle n'utilise pas un moyen de contraception efficace, vous devez utiliser des préservatifs pendant le traitement et pendant une semaine après la fin du traitement, même si vous avez subi une vasectomie.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est déconseillé de conduire ou d'utiliser des machines si vous ressentez des étourdissements, une fatigue, de la somnolence, des vertiges ou si votre vision est trouble après avoir pris Revlimid.

### **Revlimid contient du lactose**

Revlimid contient du lactose. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.



### **3. Comment prendre Revlimid**

Revlimid doit vous être prescrit par un médecin expérimenté dans le traitement du myélome multiple, des SMD ou du LCM.

- Dans le traitement des patients atteints de myélome multiple qui ne peuvent pas recevoir de greffe de moelle osseuse ou qui ont reçu d'autres traitements auparavant, Revlimid est utilisé avec d'autres médicaments (voir la rubrique 1 « Dans quel cas Revlimid est-il utilisé ? »).
- Dans le traitement des patients atteints de myélome multiple qui ont reçu une greffe de moelle osseuse ou des patients atteints de SMD ou de LCM, Revlimid est utilisé seul.

Veillez toujours à prendre Revlimid en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Si vous prenez Revlimid en association avec d'autres médicaments, reportez-vous aux notices de ces médicaments pour plus d'informations sur leur utilisation et leurs effets.

#### **Cycle de traitement**

Revlimid est pris certains jours de périodes de 4 semaines (28 jours).

- Chaque période de 28 jours est appelée un « cycle de traitement ».
- Selon le jour du cycle, vous prendrez un ou plusieurs médicaments. Certains jours toutefois, vous ne prendrez aucun des médicaments.
- Après avoir terminé chaque cycle de 28 jours, vous devrez commencer un nouveau « cycle » pendant les 28 jours suivants.

#### **Dose de Revlimid**

Avant le début du traitement, votre médecin vous dira :

- quelle dose de Revlimid vous devez prendre ;
- quelle dose des autres médicaments vous devez prendre en association avec Revlimid le cas échéant ;
- quels jours de votre cycle de traitement vous devez prendre chaque médicament.

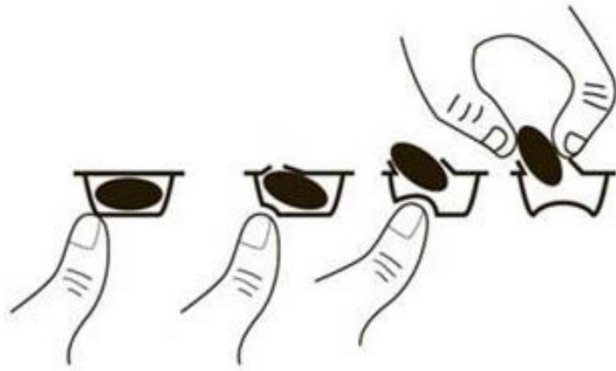
#### **Comment et quand prendre Revlimid ?**

- Vous devez avaler les gélules entières, de préférence avec de l'eau.
- N'ouvrez pas les gélules, ne les cassez pas et ne les mâchez pas. Si la poudre d'une gélule de Revlimid ouverte entre en contact avec la peau, lavez immédiatement et abondamment la peau au savon et à l'eau.
- Les gélules peuvent être prises au cours ou en dehors des repas.
- Vous devez prendre Revlimid à peu près à heure fixe les jours prévus de chaque cycle.

#### **Comment prendre Revlimid ?**

Pour sortir la gélule de la plaquette :

- appuyez seulement sur une extrémité de la gélule pour la pousser à travers la pellicule d'aluminium ;
- n'exercez pas de pression sur le centre de la gélule car cela peut provoquer sa rupture.



### **Durée du traitement par Revlimid**

Revlimid est utilisé en suivant des cycles de traitement d'une durée de 28 jours chacun (voir la section « Cycle de traitement » ci-dessus). Vous devez poursuivre les cycles de traitement jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter.

### **Si vous avez pris plus de Revlimid que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de Revlimid que d'après votre ordonnance, prévenez immédiatement votre médecin.

### **Si vous oubliez de prendre Revlimid**

Si vous avez oublié de prendre Revlimid à l'heure habituelle et

- si moins de 12 heures se sont écoulées - prenez la gélule immédiatement.
- si plus de 12 heures se sont écoulées - ne prenez pas la gélule. Prenez la gélule suivante à l'heure habituelle.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, Revlimid peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables sont classés par catégories de fréquence de la façon suivante :

### **Effets indésirables graves, pouvant affecter plus de 1 patient sur 10 (très fréquents)**

Revlimid peut diminuer le nombre des globules blancs qui sont des cellules luttant contre les infections, ainsi que celui des cellules sanguines qui contribuent à faire coaguler le sang (les plaquettes), ce qui peut entraîner des problèmes de saignements, comme des saignements de nez et des hématomes (« bleus »).

Revlimid peut également entraîner la formation de caillots sanguins dans les veines (thrombose).

Par conséquent, **vous devez prévenir votre médecin immédiatement** si vous ressentez les symptômes suivants :

- Fièvre, frissons, mal de gorge, toux, aphtes ou autres symptômes d'infection, y compris dans le sang (sepsis)
- Saignement ou bleu en l'absence de blessure
- Douleur dans la poitrine ou la jambe
- Essoufflement

### **Autres effets indésirables**

Il est important de noter qu'un faible nombre de patients peut développer d'autres types de cancers et il est possible que ce risque soit majoré en cas de traitement par Revlimid. Par conséquent, votre médecin devra évaluer attentivement le bénéfice et le risque s'il vous prescrit Revlimid.

Effets indésirables **très fréquents** (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10) :

- chute du nombre de globules rouges, ce qui peut provoquer une anémie entraînant fatigue et faiblesse
- constipation, diarrhée, nausées, rougeur de la peau, éruptions cutanées, vomissements, crampes musculaires, douleurs musculaires, douleurs osseuses, douleurs articulaires, fatigue, gonflement généralisé, y compris gonflement des bras et des jambes
- fièvre et symptômes grippaux, notamment fièvre, douleur musculaire, maux de tête, douleur dans l'oreille et frissons
- engourdissement, fourmillements ou sensation de brûlure de la peau, douleurs aux mains ou aux pieds, vertiges, tremblements, modifications du goût
- douleur dans la poitrine irradiant vers les bras, le cou, la mâchoire, le dos ou l'estomac, sueur et essoufflement, nausées ou vomissements, pouvant être les signes d'une crise cardiaque (infarctus du myocarde)
- perte de l'appétit
- faible taux de potassium dans le sang
- douleur dans la jambe (pourrait être un signe de thrombose), douleur dans la poitrine ou essoufflement (peut être un signe de la présence de caillots de sang dans les poumons, appelée embolie pulmonaire)
- infections de tous types
- infection des poumons et des voies respiratoires hautes, essoufflement
- vision trouble
- opacification de l'œil (cataracte)
- troubles rénaux
- modification d'une protéine présente dans le sang qui peut provoquer un gonflement des artères (vascularite)
- augmentation du taux de sucre dans le sang (diabète)
- maux de tête
- peau sèche
- douleur gastrique
- modifications de l'humeur, troubles du sommeil

Effets indésirables **fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- infection des sinus qui entourent le nez
- saignement des gencives, de l'estomac ou des intestins
- augmentation de la douleur, de la taille de la tumeur, rougeur autour de la tumeur
- augmentation de la pression artérielle ou baisse de la pression artérielle, battements de cœur lents, rapides ou irréguliers
- coloration plus foncée de la peau
- éruptions cutanées, fissures sur la peau, présence de squames sur la peau ou peau qui pèle
- urticaire, démangeaisons, augmentation de la transpiration, déshydratation
- inflammation, douleur dans la bouche, bouche sèche, difficulté à avaler
- brûlures d'estomac
- augmentation ou diminution de la quantité d'urine (pouvant être le symptôme d'une insuffisance rénale), présence de sang dans les urines
- essoufflement, en particulier au moment de s'allonger (pouvant être le symptôme d'une insuffisance cardiaque)
- difficulté à avoir une érection
- accident vasculaire cérébral, évanouissement
- faiblesse musculaire
- gonflement des articulations
- changements du taux d'hormones thyroïdiennes dans le sang, baisse des taux de calcium, de phosphate ou de magnésium dans le sang
- dépression
- surdité

- anomalies des analyses biologiques du foie
- troubles de l'équilibre, difficulté à se mouvoir
- bourdonnements dans les oreilles (acouphènes)
- surcharge en fer
- soif excessive
- confusion
- mal de dents
- perte de poids

Effets indésirables **peu fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- saignements dans le crâne
- problèmes de circulation
- perte de vision
- perte de désir sexuel (libido)
- urine émise en quantité importante avec douleur osseuse et faiblesse, pouvant être des signes d'une maladie des reins (syndrome de Fanconi)
- douleur abdominale, ballonnement ou diarrhée, pouvant être des signes d'inflammation du gros intestin (appelée colite ou caecite)
- production d'urine beaucoup plus importante ou beaucoup plus faible qu'habituellement, pouvant être le signe d'une forme d'affection rénale (appelée nécrose tubulaire rénale)
- modifications de la couleur de la peau, sensibilité à la lumière du soleil
- certains types de cancers de la peau
- urticaire, éruptions cutanées, gonflement des yeux, de la bouche ou du visage, difficultés à respirer ou démangeaisons, pouvant être des signes de réaction allergique

Effets indésirables **rares** (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- réaction allergique grave qui peut débiter sous forme d'éruption sur une zone de la peau mais peut évoluer rapidement vers un décollement de la peau s'étendant de façon très grave à tout le corps (syndrome de Stevens-Johnson et/ou nécrolyse épidermique toxique [syndrome de Lyell])
- syndrome de lyse tumorale – Des complications métaboliques peuvent survenir pendant le traitement du cancer et même parfois sans traitement. Ces complications sont causées par les produits de dégradation des cellules cancéreuses qui sont détruites. Elles peuvent inclure : des modifications du bilan sanguin ; des taux élevés de potassium, de phosphore, d'acide urique et de faibles taux de calcium entraînant des modifications de la fonction rénale et du rythme cardiaque, des convulsions et dans certains cas le décès.

**Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée à partir des données disponibles) :

- Douleur soudaine ou douleur légère allant en s'intensifiant, dans le haut de l'estomac et (ou) dans le dos, persistant plusieurs jours et pouvant s'accompagner de nausées, vomissements, fièvre et d'un pouls rapide. Ces symptômes peuvent être dus à l'inflammation du pancréas.
- Respiration sifflante, essoufflement ou toux sèche, pouvant être le signe de l'inflammation du tissu pulmonaire.
- Coloration jaune de la peau, des membranes ou des yeux (ictère ou « jaunisse »), selles claires, urines sombres, démangeaisons de la peau, éruption cutanée, douleur au niveau de l'estomac ou ballonnements, qui peuvent être des symptômes d'atteinte du foie (affection hépatique).
- De rares cas de destruction du tissu musculaire (douleur, faiblesse ou gonflement musculaires) pouvant entraîner des troubles rénaux (« rhabdomyolyse ») ont été observés, dont certains lorsque Revlimid est administré avec une statine (un type de médicament utilisé pour faire diminuer le taux de cholestérol).
- Affection de la peau causée par l'inflammation de petits vaisseaux sanguins, accompagnée de douleurs articulaires et de fièvre (vascularite leucocytoclasique).
- Perforation de la paroi de l'estomac ou de l'intestin. Cela peut entraîner une infection très grave. Informez votre médecin si vous présentez des douleurs d'estomac intenses, de la fièvre, des nausées, des vomissements, du sang dans les selles ou des modifications des selles.

- Infections virales, y compris zona (une maladie virale qui provoque une éruption cutanée douloureuse avec des vésicules) et récurrence de l'hépatite B (qui peut provoquer un jaunissement de la peau et du blanc de l'œil, des urines foncées, des douleurs dans le côté droit de l'abdomen, une fièvre et des nausées ou vomissements).
- Eruption cutanée étendue, fièvre élevée, augmentation des enzymes hépatiques, anomalies du sang (éosinophilie), augmentation du volume des ganglions lymphatiques et autres symptômes touchant d'autres organes (réaction médicamenteuse accompagnée d'une éosinophilie et de symptômes systémiques également appelée syndrome de DRESS ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse). Si vous présentez ces symptômes, arrêtez le traitement par le lévaldomide et contactez immédiatement votre médecin ou un professionnel de santé (voir également rubrique 2).
- Rejet d'une transplantation d'organe solide (tel qu'un rein, le cœur).

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Revlimid**

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou a été ouvert.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Rappelez les gélules non utilisées à votre pharmacien. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Revlimid**

Revlimid 2,5 mg gélules :

- La substance active est le lévaldomide. Chaque gélule contient 2,5 mg de lévaldomide.
- Les autres composants sont :
  - contenu des gélules : lactose anhydre (voir rubrique 2), cellulose microcristalline, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium
  - enveloppe des gélules : gélatine, dioxyde de titane (E171), carmin indigo (E132) et oxyde de fer jaune (E172)
  - encre d'impression : gomme laque, propylèneglycol, hydroxyde de potassium et oxyde de fer noir (E172).

Revlimid 5 mg gélules :

- La substance active est le lévaldomide. Chaque gélule contient 5 mg de lévaldomide.
- Les autres composants sont :
  - contenu des gélules : lactose anhydre (voir rubrique 2), cellulose microcristalline, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium
  - enveloppe des gélules : gélatine et dioxyde de titane (E171)
  - encre d'impression : gomme laque, propylèneglycol, hydroxyde de potassium et oxyde de fer noir (E172).

Revlimid 7,5 mg gélules :

- La substance active est le lénalidomide. Chaque gélule contient 7,5 mg de lénalidomide.
- Les autres composants sont :
  - contenu des gélules : lactose anhydre (voir rubrique 2), cellulose microcristalline, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium
  - enveloppe des gélules : gélatine, dioxyde de titane (E171) et oxyde de fer jaune (E172)
  - encre d'impression : gomme laque, propylèneglycol, hydroxyde de potassium et oxyde de fer noir (E172).

Revlimid 10 mg gélules :

- La substance active est le lénalidomide. Chaque gélule contient 10 mg de lénalidomide.
- Les autres composants sont :
  - contenu des gélules : lactose anhydre (voir rubrique 2), cellulose microcristalline, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium
  - enveloppe des gélules : gélatine, dioxyde de titane (E171), carmin indigo (E132) et oxyde de fer jaune (E172)
  - encre d'impression : gomme laque, propylèneglycol, hydroxyde de potassium et oxyde de fer noir (E172).

Revlimid 15 mg gélules :

- La substance active est le lénalidomide. Chaque gélule contient 15 mg de lénalidomide.
- Les autres composants sont :
  - contenu des gélules : lactose anhydre (voir rubrique 2), cellulose microcristalline, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium
  - enveloppe des gélules : gélatine, dioxyde de titane (E171) et carmin indigo (E132)
  - encre d'impression : gomme laque, propylèneglycol, hydroxyde de potassium et oxyde de fer noir (E172).

Revlimid 20 mg gélules :

- La substance active est le lénalidomide. Chaque gélule contient 20 mg de lénalidomide.
- Les autres composants sont :
  - contenu des gélules : lactose anhydre (voir rubrique 2), cellulose microcristalline, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium
  - enveloppe des gélules : gélatine, dioxyde de titane (E171), carmin indigo (E132) et oxyde de fer jaune (E172)
  - encre d'impression : gomme laque, propylèneglycol, hydroxyde de potassium et oxyde de fer noir (E172).

Revlimid 25 mg gélules :

- La substance active est le lénalidomide. Chaque gélule contient 25 mg de lénalidomide.
- Les autres composants sont :
  - contenu des gélules : lactose anhydre (voir rubrique 2), cellulose microcristalline, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium
  - enveloppe des gélules : gélatine et dioxyde de titane (E171)
  - encre d'impression : gomme laque, propylèneglycol, hydroxyde de potassium et oxyde de fer noir (E172).

### **Comment se présente Revlimid et contenu de l'emballage extérieur**

Les gélules de 2,5 mg de Revlimid sont bleu-vert/blanches et portent l'inscription « REV 2.5 mg ». Les gélules sont fournies dans des boîtes. Chaque boîte contient une ou trois plaquette(s) contenant chacune sept gélules, soit un total de 7 ou 21 gélules par boîte.

Les gélules de 5 mg de Revlimid sont blanches et portent l'inscription « REV 5 mg ». Les gélules sont fournies dans des boîtes. Chaque boîte contient une ou trois plaquette(s) contenant chacune sept gélules, soit un total de 7 ou 21 gélules par boîte.

Les gélules de 7,5 mg de Revlimid sont jaune pâle/blanches et portent l'inscription « REV 7.5 mg ». Les gélules sont fournies dans des boîtes. Chaque boîte contient trois plaquettes contenant chacune sept gélules, soit un total de 21 gélules par boîte.

Les gélules de 10 mg de Revlimid sont bleu-vert/jaune pâle et portent l'inscription « REV 10 mg ». Les gélules sont fournies dans des boîtes. Chaque boîte contient une ou trois plaquettes contenant chacune sept gélules, soit un total de 7 ou 21 gélules par boîte.

Les gélules de 15 mg de Revlimid sont bleu pâle/blanches et portent l'inscription « REV 15 mg ». Les gélules sont fournies dans des boîtes. Chaque boîte contient une ou trois plaquettes contenant chacune sept gélules, soit un total de 7 ou 21 gélules par boîte.

Les gélules de 20 mg de Revlimid sont bleu-vert/bleu pâle et portent l'inscription « REV 20 mg ». Les gélules sont fournies dans des boîtes. Chaque boîte contient trois plaquettes contenant chacune sept gélules, soit un total de 21 gélules par boîte.

Les gélules de 25 mg de Revlimid sont blanches et portent l'inscription « REV 25 mg ». Les gélules sont fournies dans des boîtes. Chaque boîte contient trois plaquettes contenant chacune sept gélules, soit un total de 21 gélules par boîte.

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Pays-Bas

**Fabricant**

Penn Pharmaceutical Services Limited  
Tafarnaubach Industrial Estate  
Tredegar, Gwent NP22 3AA  
Royaume-Uni

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Royaume-Uni

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'information**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.