



REVLIMID®

5 mg, 10 mg, 15 mg et 25 mg (légalidomide), gélule

RESUME DES CARACTERISTIQUES PRODUITS

REVLIMID® (lénalidomide) 5 mg, 10 mg, 15 mg, et 25 mg gélules.

FORME ET PRESENTATION : Gélules. Chaque boîte contient trois plaquettes thermoformées en PVC / PCTFE / feuille d'aluminium contenant chacune sept gélules, soit un total de 21 gélules par boîte.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Chaque gélule contient 5 mg (Revlimid 5 mg), 10 mg (Revlimid 10 mg), 15 mg (Revlimid 15 mg), 25 mg (Revlimid 25 mg) de lénalidomide. Excipient : Chaque gélule contient 147 mg (Revlimid 5 mg), 294 mg (Revlimid 10 mg), 289 mg (Revlimid 15 mg), 200 mg (Revlimid 25 mg) de lactose anhydre.

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

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Le traitement doit être instauré et suivi sous la surveillance de médecins expérimentés dans le domaine de la prise en charge du myélome multiple (MM).

Administration : Les gélules de Revlimid doivent être prises chaque jour environ à la même heure. Les gélules ne doivent être ni brisées ni mâchées.

Elles doivent être avalées entières, de préférence avec de l'eau, au cours ou en dehors des repas. 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 manquée ne doit pas être rattrapée.

La dose suivante sera prise à l'heure normale, le lendemain.

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 des cycles récurrents 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.

La posologie est ensuite maintenue ou modifiée en fonction des résultats des examens cliniques et des analyses biologiques.

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.

Le traitement par lénalidomide ne doit pas être initié si la numération des polynucléaires neutrophiles (NPN) 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 $< 30 \times 10^9/l$.

Ajustements de la posologie recommandés en cours de traitement et de reprise du traitement : Il est recommandé d'ajuster la posologie, comme indiqué ci-dessous, pour prendre en charge les neutropénies ou thrombopénies de grade 3 ou 4, ou autres effets toxiques de grade 3 ou 4 jugés en rapport avec le lénalidomide.

Paliers de réduction de la posologie :

Dose initiale	25 mg
Dose 1	15 mg
Dose 2	10 mg
Dose 3	5 mg

Numération plaquettaire : Thrombopénie

Numération plaquettaire	Action recommandée
Première chute à $< 30 \times 10^9/l$	Interrompre le traitement par lénalidomide
Retour à $\geq 30 \times 10^9/l$	Reprendre lénalidomide à la dose 1
Toute nouvelle chute à $< 30 \times 10^9/l$	Interrompre le traitement par lénalidomide
Retour à $\geq 30 \times 10^9/l$	Reprendre lénalidomide à la dose immédiatement inférieure (dose 2 ou 3) en une prise par jour. Ne pas descendre en dessous de 5 mg en une prise par jour.

Numération des polynucléaires neutrophiles (NPN) : Neutropénie

Numération des neutrophiles	Action recommandée
Première chute à $< 0,5 \times 10^9/l$	Interrompre le traitement par légalidomide
Retour à $\geq 0,5 \times 10^9/l$, la neutropénie étant la seule toxicité observée	Reprendre légalidomide à la dose initiale en une prise par jour
Retour à $\geq 0,5 \times 10^9/l$, en cas de toxicités hématologiques dépendantes de la dose autres que la neutropénie	Reprendre légalidomide à la dose 1 en une prise par jour
Toute nouvelle chute à $< 0,5 \times 10^9/l$	Interrompre le traitement par légalidomide
Retour à $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reprendre légalidomide à la dose immédiatement inférieure (dose 1, 2 ou 3) en une prise par jour. Ne pas descendre en dessous de 5 mg en une prise par jour.

En cas de neutropénie, le médecin devra envisager l'utilisation de facteurs de croissance pour la prise en charge du patient.

Population pédiatrique : Il n'y a pas d'expérience chez l'enfant et l'adolescent. Par conséquent, le légalidomide ne doit pas être utilisé en pédiatrie (entre 0 et 17 ans).

Chez le patient âgé : Les effets de l'âge sur les caractéristiques pharmacocinétiques du légalidomide n'ont pas été étudiés. Lors des études cliniques, le légalidomide a été administré à des patients atteints de myélome multiple d'un âge allant jusqu'à 86 ans. Le pourcentage de patients âgés de 65 ans ou plus était sensiblement similaire dans les groupes légalidomide/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. 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.

Utilisation chez l'insuffisant rénal : Le légalidomide est essentiellement excrété par les reins. Le choix de la posologie devra donc 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'insuffisance rénale légère.

Les ajustements de posologie suivants sont recommandés en début de traitement en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère ou en cas d'insuffisance rénale terminale.

Fonction rénale (ClCr)	Ajustement de la posologie
Insuffisance rénale modérée ($30 \leq \text{ClCr} < 50 \text{ ml/min}$)	10 mg en une prise par jour*
Insuffisance rénale sévère (ClCr $< 30 \text{ ml/min}$, ne nécessitant pas de dialyse)	15 mg un jour sur deux**
Insuffisance rénale terminale (IRT) (ClCr $< 30 \text{ ml/min}$, nécessitant une dialyse)	5 mg en une prise par jour. Les jours de dialyse, la dose doit être administrée après la dialyse

- 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.** La dose pourra être augmentée à 10 mg en une prise par jour si le patient tolère le traitement.

Utilisation chez l'insuffisant hépatique : L'utilisation du légalidomide chez l'insuffisant hépatique n'a pas fait l'objet d'études formelles et aucune adaptation de la posologie particulière ne peut être recommandée.

CONTRE-INDICATIONS : Femmes enceintes. Femmes susceptibles de procréer, à moins que toutes les conditions requises par le programme de prévention de la grossesse soient remplies. Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :

Mise en garde relative à la 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.

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 susceptible 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*, ménopause précoce confirmée par un gynécologue spécialisé, salpingo-ovariectomie bilatérale ou hystérectomie, génotype XY, syndrome de Turner, agénésie utérine (* l'aménorrhée faisant suite au traitement d'un cancer ne suffit pas à exclure un risque de grossesse).

Information des patients : Chez la femme susceptible 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 jusque 4 semaines après la fin de celui-ci ;
- même en cas d'aménorrhée, toute femme susceptible de procréer doit suivre toutes les mesures de contraception efficaces ;
- elle doit être en mesure de respecter des mesures de contraception efficaces ;
- 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 devoir débuter 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 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. A titre de précaution, tous les hommes traités par lénalidomide doivent :

- comprendre les risques tératogènes attendus en cas de rapport sexuel avec une femme enceinte ou susceptible de procréer ;
- comprendre qu'il est nécessaire d'utiliser des préservatifs en cas de rapport sexuel avec une femme enceinte ou susceptible de procréer.

Pour les femmes susceptibles 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 susceptibles 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 contraceptif 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 l'association lénalidomide et dexaméthasone, l'utilisation de pilules œstroprogestatives n'est pas recommandée.

Si la patiente est sous pilule œstroprogestative, elle devra utiliser une autre méthode contraceptive, c'est-à-dire une des méthodes 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.

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 susceptibles de procréer, sous la responsabilité d'un médecin comme indiqué ci-dessous.

Cette obligation s'applique également aux femmes susceptibles 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 susceptibles 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.

Chez l'homme : 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.

A titre de précaution, et en tenant compte de l'allongement du temps d'élimination dans les populations particulières telles que les patients insuffisants rénaux, tous les hommes traités par lénalidomide doivent donc utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement, si leur partenaire est enceinte ou susceptible de procréer et n'utilise pas de méthode contraceptive y compris en cas d'interruption des prises, et pendant 1 semaine à l'issue du traitement.

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.

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 : Afin d'aider les professionnels de santé à éviter toute exposition fœtale au lénalidomide, le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché leur fournira des documents renforçant les mises en garde relatives à la tératogénicité attendue du lénalidomide, proposant des conseils pour la mise en place d'une contraception préalable au traitement et fournissant des explications sur les tests de grossesse nécessaires.

Des informations complètes concernant le risque tératogène attendu du lénalidomide et les mesures contraceptives strictes définies par le programme de prévention des grossesses doivent être données par le médecin aux femmes susceptibles de procréer et, le cas échéant, aux hommes.

Autres mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

- *Affections cardiovasculaires.*
- *Infarctus du myocarde.* Des cas d'infarctus du myocarde ont été rapportés chez les patients recevant du lénalidomide, notamment chez ceux qui présentent des facteurs de risque connus. 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).
- *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) et de thrombo-embolie artérielle (essentiellement infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral). 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 lénalidomide et 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* : L'association du lénalidomide et de la dexaméthasone chez les patients atteints de myélome multiple est associée à une incidence accrue des 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). Les patients devront être informés de la nécessité de signaler rapidement tout épisode fébrile. Une diminution de la dose pourra être nécessaire.

En cas de neutropénie, le médecin devra envisager l'utilisation de facteurs de croissance.

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). 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 en cas de traitement concomitant susceptible d'induire des saignements.

Une diminution de la dose de lénalidomide pourra être nécessaire.

Un hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire, numération plaquettaire, hémoglobémie et hématokrite, doit être réalisé en début de traitement, ainsi que de façon hebdomadaire pendant les 8 premières semaines du traitement par le lénalidomide, puis une fois par mois, afin de dépister les éventuelles cytopénies.

Les principales réactions de toxicité du lénalidomide pouvant limiter la dose utilisée sont la neutropénie et la thrombopénie.

L'administration concomitante de lénalidomide et d'autres myélosuppresseurs ne doit donc être entreprise qu'avec précaution.

- **Insuffisance rénale** : Le lénalidomide est essentiellement éliminé par les reins. Chez les patients ayant une insuffisance rénale, la posologie devra être adaptée et il est recommandé de surveiller la fonction rénale chez les patients présentant une insuffisance rénale.
- **Fonction thyroïdienne** : Des cas d'hypothyroïdie ayant été rapportés, un contrôle de la fonction thyroïdienne devra être envisagé.
- **Neuropathie périphérique** : Le lénalidomide est structurellement proche du thalidomide, qui est connu pour entraîner des neuropathies périphériques sévères. A l'heure actuelle, le potentiel neurotoxique du lénalidomide ne peut être exclu en cas d'administration prolongée.
- **Syndrome de lyse tumorale** : Le lénalidomide ayant une activité antinéoplasique, des complications de type syndrome de lyse tumorale peuvent survenir. Les patients présentant des risques de syndrome de lyse tumorale sont ceux qui ont une charge tumorale élevée avant le traitement. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et les précautions appropriées doivent être prises.
- **Réactions allergiques** : Des cas de réaction allergique/réactions d'hypersensibilité ont été rapportées. 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 lénalidomide et le thalidomide a été rapportée dans la littérature.
- **Réactions cutanées sévères** : Des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et de syndrome de Lyell ont été rapportés. Le traitement par le lénalidomide doit être arrêté en cas d'éruption érythémateuse ou bulleuse ou de suspicion d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'un syndrome de Lyell. Le traitement ne doit pas être repris après la résolution de ces réactions. Une interruption ou l'arrêt du traitement par lénalidomide 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 lénalidomide.
- **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 (maladies héréditaires rares).
- **Gélules non utilisées** : Les patients doivent être avertis qu'ils ne doivent jamais donner leur médicament à quelqu'un d'autre et qu'ils doivent rapporter les gélules non utilisées à leur pharmacien en fin de traitement.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS 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 myélome multiple prenant du lénalidomide en association avec de la dexaméthasone.

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.

D'après les résultats des études *in vitro* du métabolisme chez l'être humain, le lénalidomide n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450.

L'administration de lénalidomide avec des médicaments inhibant les enzymes du cytochrome P450 ne devrait pas entraîner d'interactions médicamenteuses métaboliques chez l'être humain.

Les études *in vitro* ne mettent en évidence aucun effet inhibiteur du lénalidomide sur les enzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A.

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 existerait 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 du lénalidomide à 10 mg/jour a accru l'exposition plasmatique à la digoxine (0,5 mg, dose unique) de 14 % à IC 90 % (intervalle de confiance) [0,52–28,2 %].

On ignore si les effets seraient différents dans un contexte thérapeutique (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.

FECONDITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

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.

Par conséquent, un effet tératogène du lénalidomide est attendu et l'utilisation du lénalidomide au cours de la grossesse est contre-indiquée.

Les femmes susceptibles de procréer doivent recourir à une méthode de contraception efficace.

En cas de survenue d'une grossesse chez une femme traitée par 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 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.

A titre de précaution, et en tenant compte de l'allongement du temps d'élimination dans les populations particulières telles que les patients insuffisants rénaux, tous les hommes traités par lénalidomide doivent donc utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement, si leur partenaire est enceinte ou susceptible de procréer et n'utilise pas de méthode de contraceptive y compris en cas d'interruption des prises, et pendant 1 semaine à l'issue du traitement.

Allaitement : On ignore si le lénalidomide est excrété dans le lait maternel.

L'allaitement doit donc être interrompu pendant le traitement par le lénalidomide.

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES : Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Le lénalidomide pourrait avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Des cas de fatigue, vertiges, somnolences 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.

EFFETS INDESIRABLES : Lors de deux essais de phase III contrôlés par placebo, 353 patients atteints de myélome multiple ont été traités par l'association légalidomide/dexaméthasone tandis que 351 ont reçu l'association placebo/dexaméthasone.

La durée médiane de traitement de l'étude a été significativement plus longue (44,0 semaines) dans le groupe légalidomide/dexaméthasone que dans le groupe placebo/dexaméthasone (23,1 semaines).

Cette différence a été attribuée à un pourcentage d'arrêt de traitement moins important chez les patients traités par légalidomide/dexaméthasone (39,7 %) par rapport aux patients traités par placebo/dexaméthasone (70,4 %) lié à une progression moins importante de la maladie.

Parmi les patients traités par légalidomide/dexaméthasone, 325 (92 %) ont présenté au moins un effet indésirable, contre 288 (82 %) des patients dans le groupe placebo/dexaméthasone.

Les effets indésirables les plus graves ont été : les accidents thrombo-emboliques veineux (thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires), les neutropénies de grade 4.

Les effets indésirables les plus fréquents et significativement plus fréquents dans le groupe légalidomide/dexaméthasone par rapport au groupe placebo/dexaméthasone ont été la neutropénie (39,4 %), la fatigue (27,2 %), l'asthénie (17,6 %), la constipation (23,5 %), les crampes musculaires (20,1 %), la thrombopénie (18,4 %), l'anémie (17,0 %), les diarrhées (14,2 %) et les éruptions cutanées (10,2 %).

Les effets indésirables observés chez les patients ayant reçu l'association légalidomide/dexaméthasone sont présentés ci-dessous, classés par systèmes d'organes et par 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 ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ;
- peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) ;
- rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) ;
- très rare ($< 1/10.000$, cas isolés compris).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans la plupart des cas, aucune différence significative n'a été notée en termes d'incidence des effets indésirables entre les deux groupes de traitement.

Seuls les effets indésirables distingués par le signe * ont été observés significativement plus fréquemment dans le groupe légalidomide/dexaméthasone par rapport au groupe placebo/dexaméthasone.

Les effets indésirables suivants ont été observés dans les essais cliniques et après la mise sur le marché : le signe † indique les cas rapportés depuis la commercialisation.

Infections et infestations :

- Fréquent : pneumonie*, infection des voies respiratoires inférieures, zona, *Herpès Simplex*, infections urinaires, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, candidose buccale, infection fongique buccale.
- Peu fréquent : choc septique, méningite, sepsis neutropénique, sepsis, sepsis à *Escherichia*, sepsis à *Clostridium difficile*, bactériémie à *Enterobacter*, endocardite subaiguë, bronchopneumonie, pneumonie lobaire, pneumonie bactérienne, pneumonie à pneumocoque, pneumonie à *Pneumocystis carinii*, pneumonie atypique, bronchite aiguë, infection respiratoire, zona ophtalmique, névralgie post-zona, infection de la prostate, broncho-sinusite, candidose œsophagienne, bursite infectieuse, érysipèle, cellulite, abcès dentaire, sinusite chronique, furoncle, éruption pustuleuse, infection de l'oreille, infection fongique, candidose génitale, infection à *Candida*, grippe, teigne, infection fongique du pied, verrues anales.

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

- Peu fréquent : épithélioma baso-cellulaire, glioblastome multiforme.
- Rare : syndrome de lyse tumorale.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Très fréquent : anémie*, neutropénie*, thrombopénie*, troubles hémorragiques.
- Fréquent : neutropénie fébrile, pancytopénie, leucopénie*, lymphopénie*.
- Peu fréquent : granulocytopénie, anémie hémolytique, anémie hémolytique auto-immune, hémolyse, hypercoagulation, coagulopathie, monocytopénie, leucocytose, lymphadénopathie.

Affections du système immunitaire :

- Peu fréquent : hypogammaglobulinémie acquise.
- Rare : réaction d'hypersensibilité.

Affections endocriniennes :

- Fréquent : syndrome cushingoïde.
- Peu fréquent : suppression de la fonction surrénale, insuffisance surrénalienne, hypothyroïdie acquise, élévation et diminution de la TSH, hirsutisme.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquent : hyperglycémie, anorexie, hypocalcémie, hypokaliémie, déshydratation, hypomagnésémie, rétention hydrique.
- Peu fréquent : acidose métabolique, diabète, hyponatrémie, hypercalcémie, hyperuricémie, hypo-albuminémie, cachexie, syndrome de glissement, goutte, hypophosphatémie, hyperphosphatémie, augmentation de l'appétit.

Affections psychiatriques :

- Très fréquent : insomnie.
- Fréquent : confusion mentale, hallucinations, dépression, agressivité, agitation, altération de l'humeur, anxiété, nervosité, irritabilité, changements d'humeur.
- Peu fréquent : troubles psychotiques, hypomanie, troubles de la perception, modifications de l'état mental, troubles du sommeil, rêves anormaux, humeur dépressive, labilité de l'affect, apathie, perte de libido, cauchemars, modification de la personnalité, crises de panique, fébrilité.

Affections du système nerveux :

- Fréquent : accident vasculaire cérébral, syncope, neuropathie périphérique, neuropathie, neuropathie sensorielle périphérique, vertiges, agueusie, dysgueusie, paresthésie, céphalées, tremblements*, hypo-esthésie*, somnolence, troubles de la mémoire.
- Peu fréquent : hémorragie intra-crânienne, thrombose du sinus veineux intracrânien, accident vasculaire cérébral thrombotique, ischémie cérébrale, accident ischémique transitoire, leuco-encéphalopathie, neurotoxicité, polyneuropathie, neuropathie périphérique motrice, dysesthésie, aphonie, dysphonie, troubles de l'attention, ataxie, troubles de l'équilibre, vertiges positionnels, sensations de brûlure, algie radiculaire cervicale, dyskinésie, hyperesthésie, dysfonction motrice, syndrome myasthénique, paresthésie buccale, hyperactivité psychomotrice, anosmie.

Affections oculaires :

- Fréquent : vision trouble, cataracte, diminution de l'acuité visuelle, augmentation de la sécrétion lacrymale.
- Peu fréquent : cécité, artériosclérose rétinienne, thrombose veineuse rétinienne, kératite, troubles de la vision, œdème de la paupière, conjonctivite, prurit oculaire, congestion oculaire, irritation de l'œil, sécheresse oculaire.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

- Fréquent : vertige.
- Peu fréquent : surdité, hypo-acousie, acouphènes, douleur auriculaire, prurit auriculaire.

Affections cardiaques :

- *Fréquent* : fibrillation auriculaire, palpitations, infarctus du myocarde.
- *Peu fréquent* : insuffisance cardiaque congestive, œdème pulmonaire, insuffisance valvulaire cardiaque, flutter auriculaire, arythmie, trigéminisme ventriculaire, bradycardie, tachycardie, allongement de l'intervalle QT, tachycardie sinusale.

Affections vasculaires :

- *Fréquent* : thrombose veineuse profonde*, thrombose veineuse des membres, hypotension*, hypertension, hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices, ecchymoses.
- *Peu fréquent* : collapsus circulatoire, thrombose, ischémie, ischémie périphérique, claudication intermittente, phlébite, pâleur, pétéchies, hématome, syndrome post-phlébitique, thrombophlébite, thrombophlébite superficielle.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- *Fréquent* : embolie pulmonaire, dyspnée*, dyspnée à l'effort, bronchite, toux, pharyngite, rhinopharyngite, enrouement, hoquet, épistaxis.
- *Peu fréquent* : bronchopneumopathie, asthme, détresse respiratoire, congestion pulmonaire, douleur pleurale, congestion nasale, augmentation des sécrétions de la gorge, laryngite, congestion sinusienne, douleur sinusale, rhinorrhée, gorge sèche.
- *Fréquence indéterminée* : pneumopathie interstitielle[†]

Affections gastro-intestinales :

- *Très fréquent* : constipation, diarrhées, nausées, prise et perte de poids.
- *Fréquent* : vomissements, dyspepsie, douleur abdominale supérieure, gastrite, distension abdominale, douleur abdominale, stomatite, bouche sèche, flatulences, rectorragie.
- *Peu fréquent* : saignement gingival, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie hémorroïdaire, ulcère gastro-duodénal hémorragique, œsophagite, syndrome de reflux gastro-œsophagien, colite, inflammation du caecum, gastro-duodénite, aptyalisme, proctite, gastro-entérite, douleur œsophagienne, dysphagie, odynophagie, gêne épigastrique, stomatite aphteuse, chéilite, glossodynie, gingivite, ulcération labiale, ulcération linguale, douleur buccale, mal de dents, sensibilité des dents, hypo-esthésie buccale, douleur labiale, langue saburrale.
- *Fréquence indéterminée* : pancréatite[†].

Affections hépatobiliaires :

- *Peu fréquent* : perturbation du bilan hépatique, élévation du taux d'alanine aminotransférase, élévation du taux d'aspartate aminotransférase, élévation du taux de bilirubine sanguine.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané.

- *Très fréquent* : éruption cutanée*.
- *Fréquent* : œdème facial, dessèchement cutané, prurit*, érythème, folliculite, hyperpigmentation cutanée, exanthème, hypersudation, sueurs nocturnes, alopecie.
- *Peu fréquent* : érythème noueux, urticaire, œdème de Quincke[†], eczéma, érythrodermie, éruption érythémateuse, éruption prurigineuse, éruption papuleuse, hyperkératose, fissures cutanées, acné, dermatite acnéiforme, lichen scléreux, escarre de décubitus, pigmentation labiale, prurigo, acné rosacée, réaction de photosensibilité, dermatite séborrhéique, sensations de brûlure cutanée, desquamation cutanée, anomalie de la coloration cutanée.
- *Rare* : syndrome de Stevens-Johnson[†], syndrome de Lyell[†].

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

- *Très fréquent* : crampes musculaires*, faiblesse musculaire.
- *Fréquent* : myopathie cortisonique, myopathie, myalgie, arthralgie, douleur dorsale, douleur osseuse, douleur des membres, douleur dans la paroi thoracique, œdème périphérique.

- Peu fréquent : ostéonécrose, atrophie musculaire, amyotrophie, douleur dans le pied, spasmes musculaires, douleur musculo-squelettique, crampes nocturnes, douleur à l'aîne, douleur dans la mâchoire, douleurs cervicales, spondylite, raideur articulaire, gonflement articulaire, raideur musculo-squelettique, gêne dans les membres, déformation des orteils, gonflement localisé.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Fréquent : insuffisance rénale, hématurie.
- Peu fréquent : insuffisance rénale aiguë, miction fréquente, nécrose tubulaire rénale, cystite, rétention urinaire, dysurie, syndrome de Fanconi acquis, incontinence urinaire, polyurie, élévation de l'urée sanguine, élévation de la créatinine sanguine, nycturie.

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Fréquent : dysfonctionnement érectile, gynécomastie, métrorragie, douleur au niveau des mamelons.

Affections congénitales, familiales et génétiques :

- Peu fréquent : anomalie chromosomique.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration.

- Très fréquent : fatigue*, asthénie*, œdème périphérique.
- Fréquent : pyrexie, frissons, inflammation des muqueuses, œdème, léthargie, malaise.
- Peu fréquent : hyperpyrexie, douleur thoracique, oppression thoracique, douleur, difficulté à marcher, démarche anormale, soif, sensation de poids sur la poitrine, sensation de refroidissement, sensation de nervosité, état grippal, masse sous-mandibulaire, chutes, retard de cicatrisation.

Investigations :

- Peu fréquent : prolongation du temps de Quick, prolongation du temps de céphaline activée, augmentation de l'INR (*International Normalised Ratio*), élévation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine, augmentation du taux de protéine C réactive, positivité des anticorps anti-Cytomégalo*virus*.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :

- Fréquent : contusion.
- Peu fréquent : complication de plaie.

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).

SURDOSAGE : On ne dispose d'aucune expérience spécifique de la prise en charge d'un surdosage en lénalidomide chez les patients atteints de myélome multiple, bien que certains patients des études d'évaluation de doses aient été exposés à des doses allant jusqu'à 50 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.

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES :

Classe pharmacothérapeutique : immunomodulateur.

Code ATC : L04 AX04.

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 fœtale d'hémoglobine par les cellules souches hématopoïétiques CD34+, et inhibe la production des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α et IL-6, par exemple) par les monocytes.

Etudes cliniques : 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 sans progression (*time to progression*, TTP).

Au total, 353 patients ont été évalués dans le cadre de l'étude MM-009, 177 dans le groupe lénalidomide/dexaméthasone et 176 dans le groupe placebo/dexaméthasone et, au total, 351 patients ont été évalués dans le cadre de l'étude MM-010, 176 dans le groupe lénalidomide/dexaméthasone et 175 dans le groupe placebo/dexaméthasone.

Lors des deux études, les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales des patients étaient comparables dans les deux groupes (lénalidomide/dexaméthasone et placebo/dexaméthasone).

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 lénalidomide/dexaméthasone 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 lénalidomide/dexaméthasone ont également été significativement supérieurs à ceux du groupe placebo/dexaméthasone 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/dexaméthasone puissent bénéficier du traitement par l'association lénalidomide/dexaméthasone.

Une analyse de l'efficacité après un suivi prolongé a été menée avec un suivi médian de 130,7 semaines.

Le tableau 1 récapitule les résultats relatifs 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 lénalidomide/dexaméthasone (N = 353) contre 20,1 semaines (IC à 95 % : 17,7–20,3) chez les patients traités par placebo/dexaméthasone (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 lénalidomide/dexaméthasone contre 20,0 semaines (IC à 95 % : 16,1–20,1) chez les patients traités par placebo/dexaméthasone.

La durée médiane de traitement a été de 44,0 semaines (min. : 0,1 ; max. : 254,9) dans le bras lénalidomide/dexaméthasone, et de 23,1 semaines (min. : 0,3 ; max. : 238,1) dans le bras placebo/dexaméthasone.

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 lénalidomide/dexaméthasone que dans le groupe placebo/dexaméthasone.

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 lénalidomide/dexaméthasone contre 136,4 semaines (IC à 95 % : 113,1–161,7) chez les patients ayant reçu l'association placebo/dexaméthasone.

Bien que 170 des 351 patients randomisés dans le groupe placebo/dexaméthasone aient finalement reçu le traitement par 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 lénalidomide/dexaméthasone par comparaison avec l'association placebo/dexaméthasone (*hazard ratio* = 0,833 ; IC à 95 % : 0,687–1,009 ; *p* = 0,045).

Tableau 1 : 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, le 23 juillet 2008 et le 2 mars 2008)

Critère d'évaluation	lén/dex (N = 353)	placebo/dex (N = 351)	
Délai avant événement			Hazard ratio [IC à 95 %], p^a
Temps sans progression médian [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 %	
Taux de réponse			Odds ratio [IC à 95 %], p^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 χ^2 corrigé en fonction de la continuité.

Etude exploratoire

Une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, a été menée auprès de 445 patients atteints de myélome multiple récemment diagnostiqué ;

222 patients ont été randomisés dans le groupe lénalidomide / faible dose de dexaméthasone et 223 dans le groupe lénalidomide / dose standard de dexaméthasone.

Les patients randomisés dans le groupe lénalidomide / dose standard de dexaméthasone ont reçu 25 mg de lénalidomide par jour, du jour 1 au jour 21 des cycles de 28 jours plus 40 mg de dexaméthasone par jour les jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 de chaque cycle de 28 jours, pendant les quatre premiers cycles.

Les patients randomisés dans le groupe lénalidomide / faible dose de dexaméthasone ont reçu 25 mg de lénalidomide par jour, les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours et une faible dose de dexaméthasone, 40 mg/jour les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours.

Dans le groupe lénalidomide / faible dose de dexaméthasone, 20 patients (9,1 %) ont eu au moins une interruption de traitement contre 65 patients (29,3 %) dans le groupe lénalidomide / dose standard de dexaméthasone.

Une analyse *à postériori* a montré que dans la population de patients atteints d'un myélome multiple récemment diagnostiqué, avec un suivi médian de 72,3 semaines, la mortalité observée dans le groupe lénalidomide / faible dose de dexaméthasone (6,8 % (15/220)) était plus faible que celle dans le groupe lénalidomide / dose standard de dexaméthasone (19,3 % (43/223)).

Cependant, avec un suivi plus long, la différence de survie globale en faveur de la faible dose de dexaméthasone a tendance à diminuer. Ces résultats doivent être interprétés avec précaution dans la mesure où la population de patients diffère de celle correspondant à l'indication autorisée.

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES : Le lénalidomide présente un atome de carbone asymétrique et peut donc exister sous les formes optiquement actives S(-) et R(+).

Le lénalidomide est produit sous la forme d'un mélange racémique.

De façon générale, le lénalidomide est plus soluble dans les solvants organiques mais la solubilité maximale est observée avec une solution tampon de HCl 0,1 N.

Absorption : Chez les volontaires sains, le lénalidomide est rapidement absorbé après administration orale; les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre 0,625 et 1,5 heures après la prise.

L'ingestion concomitante d'aliments n'a pas d'incidence sur le niveau d'absorption.

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 %.

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 22,7 % et 29,2 % chez les patients atteints de myélome multiple 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.

Métabolisme et excrétion : Les études *in vitro* ne mettent en évidence aucun effet inhibiteur du lénalidomide sur les enzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A du cytochrome.

La majorité du lénalidomide est éliminée sous forme inchangée par excrétion rénale.

La contribution de l'excrétion rénale à la clairance totale chez un sujet à la fonction rénale normale était de 65 % - 85 %.

Une augmentation de la demi-vie d'élimination a été observée lorsque la dose est accrue, passant de 3 heures environ pour 5 mg à 9 heures environ pour des doses de 400 mg (les doses plus élevées fourniraient, pense-t-on, une meilleure estimation de la $t_{1/2}$).

Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en 4 jours.

Les analyses pharmacocinétiques menées chez les insuffisants rénaux indiquent que la clairance totale du médicament décroît proportionnellement à l'affaiblissement des fonctions rénales (< 50 ml/min), ce qui entraîne une augmentation de l'ASC.

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 insuffisants rénaux.

Les ajustements posologiques recommandés en cas d'insuffisance rénale sont décrits dans la rubrique « posologie ».

Les analyses pharmacocinétiques basées sur les études consacrées au myélome multiple indiquent que le lénalidomide est rapidement absorbé quelle que soit la posologie, les concentrations plasmatiques maximales étant observées entre 0,5 et 4,0 heures après administration les jours 1 et 28.

Chez les patients atteints de myélome multiple, la C_{max} et l'ASC augmentent proportionnellement à la dose suite à l'administration de doses uniques ou multiples.

L'exposition, chez les patients atteints de myélome multiple, est légèrement supérieure en termes de C_{max} et d'ASC par comparaison avec les volontaires sains de sexe masculin, le rapport clairance/biodisponibilité des médicaments étant inférieur chez les patients atteints de myélome multiple par rapport aux volontaires sains (environ 200 ml/min contre 300 ml/min).

Cette observation est cohérente avec l'altération des fonctions rénales accompagnant les myélomes multiples, laquelle pourrait être la conséquence de l'âge des patients (âge moyen de 58 ans contre 29 pour les volontaires sains) et de leur maladie.

DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES : Une étude sur le développement embry-fœtal a été menée chez des singes ayant reçu du 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 le médicament 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 été également 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 tube 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 la comparaison des ASC.

Les études de la mutagénicité *in vitro* (mutation bactérienne, lymphocytes humains, lymphomes de souris, cellules d'embryon de hamster syrien transformées) et *in vivo* (test de micronoyau 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 menées précédemment 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'une action directe. Des altérations des tissus mous et du squelette chez le fœtus ont également été observées aux doses de 10 et 20 mg/kg/jour.

DUREE ET PRECAUTIONS DE CONSERVATION : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION : Tout médicament non utilisé doit être rapporté à un pharmacien.

NUMEROS D'AMM :

- Revlimid 5 mg : EU/1/07/391/001 ;
- Revlimid 10 mg : EU/1/07/391/002
- Revlimid 15 mg : EU/1/07/391/003
- Revlimid 25 mg : EU/1/07/391/004

DATE D'AMM : AMM du 14 juin 2007, mise à jour le **29 novembre 2010**.

TITULAIRE DE L'AMM : Celgene Europe Limited, Royaume-Uni.