

ANNEXE je

RÉSUMÉ DE PRODUIT CARACTÉRISTIQUES

1. NOM DE LA MÉDICINAL PRODUIT

LENAFRA 2,5 mg, gélules

LENAFRA 5 mg, gélules

LENAFRA 7,5 mg, gélules

LENAFRA 10 mg, gélules

LENAFRA 15 mg, gélules

LENAFRA 20 mg, gélules

LENAFRA 25 mg dur gélules

2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

LENAFRA 2.5 mg gélules

Chaque capsule dure contient 2.5 mg de lénalidomide.

Excipient avec connu effet

Chaque gélule contient 36 mg de lactose. LENA FRA 5 mg dur gélules

Chaque dur capsule contient 5 mg de lénalidomide.

Excipient avec connu effet

Chaque gélule contient 33 mg de lactose. LENA FRA 7.5 mg dur gélules

Chaque dur capsule contient 7.5 mg de lénalidomide.

Excipient avec connu effet

Chaque gélule contient 50 mg de lactose. LENA FRA dix mg dur gélules

Chaque dur capsule contient dix mg de lénalidomide.

Excipient avec connu effet

Chaque gélule contient 67 mg de lactose. LENAFLRA 15 mg dur gélules

Chaque dur capsule contient 15 mg de lénalidomide.

Excipient avec connu effet

Chaque gélule contient 100 mg de lactose. LENAFLRA 20 mg dur gélules

Chaque dur capsule contient 20 mg de lénalidomide.

Excipient avec connu effet

Chaque capsule dure contient 134 mg de lactose.

LENAFLRA 25 mg dur gélules

Chaque dur capsule contient 25 mg de lénalidomide.

Excipient avec connu effet

Chaque gélule contient 167 mg de lactose. Pour le liste complète des excipients, voir section 6.1.

3. CLINIQUE PARTICULIERS

3.1 Thérapeutique les indications

Plusieurs myélome

LENAFLRA en monothérapie est indiqué dans le traitement d'entretien des patients adultes atteints de nouvellement diagnostiqué plusieurs myélome qui avoir subi tige autologue cellule transplantation.

LENAFRA en association avec la dexaméthasone ou le bortézomib et la dexaméthasone, ou le melphalan et la prednisone (voir rubrique 4.2), est indiquée pour le traitement des patients avec précédemment non traité plusieurs myélome qui sont pas admissible pour la transplantation.

LENAFRA en association à la dexaméthasone est indiqué dans le traitement de multiples myélome chez l'adulte les patients OMS avoir reçu à moins un avant thérapie.

Myélodysplasique syndrome

LENAFRA comme monothérapie est indiqué pour le traitement de adulte les patients avec transfusion- dépendant anémie exigible à faible- ou risque intermédiaire-1 myélodysplasique syndrome associé avec un suppression isolée 5q anomalie cytogénétique lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inadéquat.

Manteau cellule lymphome

LENAFRA en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de rechute ou de réfractaire manteau cellule lymphome (voir sections 4.4 et 5.1).

Folliculaire lymphome

LENAFRA en association au rituximab (anticorps anti-CD20) est indiqué dans le traitement d'un adulte les patients avec précédemment lymphome folliculaire traité (Grade 1 - 3a).

3.2 Posologie et méthode de l'administration

Le traitement par lénalidomide doit être supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.thérapies.

Pour tous les indications décrit ci-dessous:

- Dose est modifié basé sur clinique et laboratoire résultats (voir section 4.4).
- Des ajustements posologiques, pendant le traitement et la reprise du traitement, sont recommandés pour gérer Thrombocytopenie, neutropénie ou autre toxicité de grade 3 ou 4 jugée être relatif à lénalidomide.
- Dans cas de neutropénie, le utiliser de croissance facteurs dans la prise en charge des patients doit être considéré.
- Si moins de 12 heures se sont écoulées depuis l'oubli d'une dose, le patient peut prendre la dose. Si plus plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'oubli d'une dose à l'heure normale, le patient ne doit pas prendre la dose, mais prends le suivant dose à le normale il est temps ce qui suit jour.

Posologie

Nouvellement diagnostiqué plusieurs myélome (NDMM)

Entretien au lénalidomide chez les patients ayant subi une greffe de cellules souches autologues (ASCT)

L'entretien d'entretien avec le lénalidomide doit être initié après une récupération hématologique adéquate après une ASCT.dans les patients sans preuve de progression. Lénalidomide ne doit pas être commencé si le ANC est $< 1.0 \times 10^9 /L$, et/ou numération plaquettaire sont $< 75 \times 10^9 /L$.

Recommandé dose

La dose initiale recommandée est de 10 mg de lénalidomide par voie orale une fois par jour en continu (du 1 au 28de cycles répétés de 28 jours) administrés jusqu'à progression de la maladie ou intolérance. Après 3 cycles de lénalidomide entretien, la dose peut être augmenté à 15mg oralement une fois par jour si

toléré.

Dose réduction pas

	Départ dose (dix mg)	Si dose augmenté (15 mg) ^{un}
Dose niveau -1	5 mg	dix mg
Dose niveau -2	5 mg (jours 1-21 chaque 28 jours)	5 mg
Dose niveau -3	Pas en vigueur	5 mg (jours 1-21 chaque 28 jours)
	Faire pas de dose ci-dessous 5 mg (jours 1-21 chaque 28 jours)	

^{un} Après 3 cycles de lénalidomide l'entretien, le dose peut être augmenté à 15 mg oralement une fois tous les jours si toléré.

Thrombocytopénie

Quand plaquettes	Recommandé cours
Tombe à $< 30 \times 10^9/L$ Retour à $\geq 30 \times 10^9/L$	Interrompre lénalidomide traitement Reprendre le lénalidomide au niveau de dose -1 une fois tous les jours
Pour chaque subséquent baisse ci-dessous $30 \times 10^9/L$ Retour à $\geq 30 \times 10^9/L$	Interrompre lénalidomide traitement Reprendre le lénalidomide au niveau de dose immédiatement inférieur une fois tous les jours

Absolu neutrophile compter (ANC)-neutropénie

Quand ANC	Recommandé cours ^{un}
Tombe à $< 0,5 \times 10^9/L$ Retour à $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Interrompre lénalidomide traitement Reprendre le lénalidomide au niveau de dose -1 une fois tous les jours
Pour chaque chute ultérieure ci-dessous $< 0,5 \times 10^9/L$ Retour à $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Interrompre lénalidomide traitement Reprendre le lénalidomide au niveau de dose immédiatement inférieur une fois tous les jours

^a À la discrétion du médecin, si la neutropénie est la seule toxicité à n'importe quel niveau de dose, ajouter un facteur de stimulation des colonies de granulocytes.(G-CSF) et maintenir le dose niveau de lénalidomide.

Léналidomide dans combinaison avec dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie dans les patients OMS sont pas admissible pour transplantation

Le traitement par lénalidomide ne doit pas être instauré si le nombre absolu de

neutrophiles (ANC) est $< 1,0 \times 10^9 /L$, et/ou plaquettes les comptes sont $< 50 \times 10^9 /L$.

Recommandé dose

La dose initiale recommandée de lénalidomide est de 25 mg par voie orale une fois par jour les jours 1 à 21 des traitements répétés. 28 jours cycles.

La dose recommandée de dexaméthasone est de 40 mg par voie orale une fois par jour les jours 1, 8, 15 et 22 de cycles répétés de 28 jours. Les patients peuvent poursuivre le traitement par lénalidomide et dexaméthasone jusqu'à la maladie progression ou intolérance.

Dose réduction pas

	Lénalidomide ^a	Dexaméthasone ^{un}
Départ dose	25 mg	40 mg
Dose niveau -1	20 mg	20 mg
Dose niveau -2	15 mg	12 mg
Dose niveau -3	dix mg	8 mg
Dose niveau- 4	5 mg	4 mg
Dose niveau -5	2.5 mg	Pas en vigueur

^a Dose réduction pour les deux médicinal des produits peut être géré indépendamment

□ *Thrombocytopenie*

Quand plaquettes	Recommandé cours
Tombe à $< 25 \times 10^9 /L$	Arrêt lénalidomide dosage pour le reste de cycle ^a
Retour à $\geq 50 \times 10^9 /L$	Diminuer d'un niveau de dose lors du dosage repris à suivant faire du vélo

^a Si une toxicité limitant la dose (DLT) survient > au jour 15 d'un cycle, l'administration du lénalidomide sera interrompue pendant au moins la reste de le actuel 28 jours faire du vélo.

□ *Absolu neutrophile compte (ANC) - neutropénie*

Quand ANC	Recommandé cours ^a
D'abord chutes à $< 0,5 \times 10^9 /L$	Interrompre lénalidomide traitement
Revient à $\geq 1 \times 10^9 /L$ lorsque la neutropénie est la seule toxicité observée	Reprendre le lénalidomide à la dose initiale une fois tous les jours
Revient à $\geq 0,5 \times 10^9 /L$ lorsque cela dépend de la dose hématologique	Reprendre le lénalidomide au niveau de dose -1 une fois tous les jours
toxicités autre que neutropénie	les jours

sont observé

Pour chaque chute ultérieure ci-dessous $< 0,5 \times 10^9 / L$
Retour à $\geq 0,5 \times 10^9 / L$

Interrompre lénalidomide traitement
Reprendre le lénalidomide au niveau de dose immédiatement inférieur une fois tous les jours.

^a À la discrétion du médecin, si la neutropénie est la seule toxicité à n'importe quel niveau de dose, ajouter le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) et maintenir le dose niveau de lénalidomide.

En cas de toxicité hématologique, la dose de lénalidomide peut être réintroduite au niveau de dose immédiatement supérieur. (jusqu'à la dose initiale) après amélioration de la fonction médullaire (pas de toxicité hématologique pendant au moins au moins 2 cycles consécutifs : ANC $\geq 1,5 \times 10^9 / L$ avec une numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9 / L$ au début d'un nouveau faire du vélo).

□ Léналidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone suivi du léналidomide et dexaméthasone jusqu'à la maladie progression dans les patients OMS sont pas admissible pour transplantation

Initial traitement : Léналidomide dans combinaison avec bortézomib et dexaméthasone
Léналidomide dans combinaison avec bortézomib et dexaméthasone doit ne pas être commencé si la ANC est $< 1.0 \times 10^9 / L$, et/ou numération plaquettaire sont $< 50 \times 10^9 / L$.

La dose initiale recommandée est de 25 mg de léналidomide par voie orale une fois par jour, les jours 1 à 14 de chaque période de 21 jours. cycle en association avec le bortézomib et la dexaméthasone. Le bortézomib doit être administré via injection sous-cutanée ($1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ de surface corporelle) deux fois par semaine les jours 1, 4, 8 et 11 de chaque 21-jour. Pour plus d'informations sur la posologie, le calendrier et les ajustements posologiques des médicaments administré avec du léналidomide, voir rubrique 5.1 et le résumé du produit correspondant. Caractéristiques.

En haut à huit 21 jours traitement cycles (24 semaines de initial traitement) sont recommandé.

A continué traitement: Léналidomide dans combinaison avec dexaméthasone jusqu'à progression

Continuer à prendre 25 mg de lénalidomide par voie orale une fois par jour les jours 1 à 21 des cycles répétés de 28 jours en association avec dexaméthasone. Traitement devrait être continué jusqu'à maladie progression ou inacceptable toxicité.

- *Dose réduction pas*

	Lénalidomide ^a
Départ dose	25 mg
Dose niveau -1	20 mg
Dose niveau -2	15 mg
Dose niveau -3	dix mg
Dose niveau- 4	5 mg
Dose niveau -5	2.5 mg

^a Dose réduction pour tous des produits peut être géré indépendamment

- *Thrombocytopenie*

Quand plaquettes	Recommandé cours
Tombe à $< 30 \times 10^9/L$ Retour à $\geq 50 \times 10^9/L$	Interrompre lénalidomide traitement Reprendre le lénalidomide au niveau de dose -1 une fois tous les jours
Pour chaque subséquent baisse ci-dessous $30 \times 10^9/L$ Retour à $\geq 50 \times 10^9/L$	Interrompre lénalidomide traitement Reprendre le lénalidomide au niveau de dose immédiatement inférieur une fois tous les jours

- *Absolu neutrophile compte (ANC) - neutropénie*

Quand ANC	Recommandé cours ^{un}
D'abord chutes à $< 0,5 \times 10^9/L$ Revient à $\geq 1 \times 10^9/L$ lorsque la neutropénie est la seule toxicité observée	Interrompre lénalidomide traitement Reprendre le lénalidomide à la dose initiale une fois tous les jours
Retour à $\geq 0,5 \times 10^9/L$ quand dose-dépendante toxicités hématologiques autres que la neutropénie sont observé	Reprendre le lénalidomide au niveau de dose -1 une fois tous les jours
Pour chaque chute ultérieure ci-dessous $< 0,5 \times 10^9/L$ Retour à $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Interrompre lénalidomide traitement Reprendre le lénalidomide au niveau de dose immédiatement inférieur une fois tous les jours.

^a À la discrétion du médecin, si la neutropénie est la seule toxicité à n'importe quel niveau de dose, ajouter un facteur de stimulation des colonies de granulocytes.(G-CSF) et maintenir le dose niveau de lénalidomide.

- Lénalidomide dans combinaison avec melphalan et prednisone suivi par lénalidomide entretien dans des patients qui sont pas admissible pour transplantation

Lénalidomide le traitement ne doit pas être commencé si l'ANC est $< 1,5 \times 10^9 /L$, et/ou plaquettes compte sont $< 75 \times 10^9 /L$.

Recommandé dose

Le recommandé départ la dose est le lénalidomide 10mg par voie orale une fois par jour les jours 1 à 21 de répété 28 jours cycles pour en haut à 9 cycles, melphalan 0,18 mg/kg oralement sur jours 1 à 4 de répété cycles de 28 jours, prednisone 2 mg/kg par voie orale les jours 1 à 4 de répétition 28 jours cycles. Les patients qui complet 9 cycles ou qui sont incapables de terminer la combinaison thérapie due à une intolérance sont traité par lénalidomide en monothérapie comme suit : 10 mg par voie orale une fois par jour les jours 1 à 21 de répété Cycles de 28 jours donné jusqu'à maladie progression.

□ *Dose réduction pas*

	Lénalidomide	Melphalan	Prednisone
Départ dose	10 mg ^a	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Dose niveau - 1	7.5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Dose niveau - 2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Dose niveau - 3	2.5 mg	Pas en vigueur	0,25 mg/kg

^a Si la neutropénie est la seule toxicité à n'importe quel niveau de dose, ajouter le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) et maintenir le dose niveau de lénalidomide

□ *Thrombocytopenie*

Quand plaquettes	Recommandé cours
Premières chutes à $< 25 \times 10^9 /L$ Retour à $\geq 25 \times 10^9 /L$	Interrompre lénalidomide traitement Reprendre le lénalidomide et le melphalan à la dose niveau 1
Pour chaque subséquent baisse ci-dessous $30 \times 10^9 /L$ Retour à $\geq 30 \times 10^9 /L$	Interrompre lénalidomide traitement Reprendre le lénalidomide au niveau de dose immédiatement

inférieur (dose niveau -2 ou -3) une fois par jour.

□ *Absolu neutrophile compte (ANC) - neutropénie*

Quand ANC	Recommandé cours ^a
Premières chutes à $< 0,5 \times 10^9 / L^a$ Revient à $\geq 0,5 \times 10^9 / L$ lorsque la neutropénie est la seule toxicité observée	Interrompre légalidomide traitement Reprendre le légalidomide à la dose initiale une fois tous les jours
Revient à $\geq 0,5 \times 10^9 / L$ lorsque cela dépend de la dose toxicités hématologiques autres que la neutropénie observé	Reprendre le légalidomide au niveau de dose -1 une fois tous les jours
Pour chaque chute ultérieure ci-dessous $< 0,5 \times 10^9 / L$ Retour à $\geq 0,5 \times 10^9 / L$	Interrompre légalidomide traitement Reprendre le légalidomide au niveau de dose immédiatement inférieur une fois tous les jours.

a À la discrétion du médecin, si la neutropénie est la seule toxicité à n'importe quel niveau de dose, ajouter un facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) et maintenir le dose niveau de légalidomide.

Plusieurs myélome avec à moins un avant thérapie

Légalidomide le traitement ne doit pas être commencé si le ANC $< 1.0 \times 10^9 / L$, et/ou numération plaquettaire $< 75 \times 10^9 / L$ ou, à charge sur os moelle infiltration par plasmocytes, plaquettes compte $< 30 \times 10^9 / L$.

Recommandé dose

La dose initiale recommandée de légalidomide est de 25 mg par voie orale une fois par jour les jours 1 à 21 des traitements répétés. Cycles de 28 jours. La dose recommandée de dexaméthasone est de 40 mg par voie orale une fois 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 traitement, puis 40 mg une fois par jour jours 1 à 4 chaque 28 jours.

Les médecins prescripteurs doivent évaluer soigneusement la dose de dexaméthasone à utiliser, en tenant compte l'état et la maladie statut de le patient.

Dose réduction pas

Départ dose	25 mg
Dose niveau -1	15 mg
Dose niveau -2	dix mg

Dose niveau -3	5 mg
----------------	------

Thrombocytopénie

Quand plaquettes	Recommandé cours
Premières chutes à $< 30 \times 10^9 / L$ Retour à $\geq 30 \times 10^9 / L$	Interrompre légalidomide traitement CV légalidomide à dose niveau -1
Pour chaque chute ultérieure ci-dessous $30 \times 10^9 / L$ Retour à $\geq 30 \times 10^9 / L$	Interrompre légalidomide traitement Reprendre le légalidomide au niveau de dose immédiatement inférieur (dose niveau 2 ou -3) une fois tous les jours. Faire pas de dose ci-dessous 5 mg une fois par jour.

• *Absolu neutrophile compte (ANC) - neutropénie*

Quand ANC	Recommandé cours ^{un}
Premières chutes à $< 0,5 \times 10^9 / L$ Revient à $\geq 0,5 \times 10^9 / L$ lorsque la neutropénie est la seule toxicité observée	Interrompre légalidomide traitement Reprendre le légalidomide à la dose initiale une fois tous les jours
Retour à $\geq 0,5 \times 10^9 / L$ quand dose-dépendante toxicités hématologiques autres que la neutropénie sont observés	Reprendre le légalidomide au niveau de dose -1 une fois tous les jours
Pour chaque chute ultérieure ci-dessous $< 0,5 \times 10^9 / L$ Retour à $\geq 0,5 \times 10^9 / L$	Interrompre légalidomide traitement CV légalidomide à prochaine dose inférieure niveau (niveau de dose -1, -2 ou -3) une fois par jour. Ne pas dose ci-dessous 5 mg une fois par jour.

^a À la discrétion du médecin, si la neutropénie est la seule toxicité à n'importe quel niveau de dose, ajouter un facteur de stimulation des colonies de granulocytes. (G-CSF) et maintenir le dose niveau de légalidomide.

Myélodysplasique syndrome (MDS)

Légalidomide traitement doit pas être commencé si le ANC $< 0,5 \times 10^9 / L$ et/ou plaquette compte $< 25 \times 10^9 / L$.

Recommandé dose

La dose initiale recommandée de légalidomide est de 10 mg par voie orale une fois par jour les jours 1 à 21 des traitements répétés. 28 jours cycles.

- *Dose réduction pas*

Départ dose	dix mg une fois tous les jours sur jours 1 à 21 chaque 28 jours
Dose niveau -1	5 mg une fois tous les jours sur jours 1 à 28 chaque 28 jours
Dose niveau -2	2.5 mg une fois tous les jours sur jours 1 à 28 chaque 28 jours
Dose niveau -3	2.5 mg chaque autre jour 1 à 28 chaque 28 jours

- *Thrombocytopénie*

Quand plaquettes	Recommandé cours
Chutes à $< 25 \times 10^9 / L$ Retour à $\geq 25 \times 10^9 / L - < 50 \times 10^9 / L$ sur à moins 2 occasions pour ≥ 7 jours ou quand le plaquette compterrécupère à $\geq 50 \times 10^9 / L$ à n'importe lequel temps	Interrompre lénalidomide traitement CV lénalidomide à suivant inférieur dose niveau (dose niveau 1, -2 ou -3)

- *Absolu neutrophile compter (ANC) - neutropénie*

Quand ANC	Recommandé cours
Chutes à $< 0,5 \times 10^9 / L$ Retour à $\geq 0,5 \times 10^9 / L$	Interrompre lénalidomide traitement CV lénalidomide à suivant inférieur dose niveau (dose niveau 1, -2 ou -3)

Arrêt de lénalidomide

Les patients sans à moins un mineure érythroïde réponse dans 4 mois de thérapie initiation, démontré par à moins un 50 % réduction dans transfusion exigences ou, si pas transfusé, un 1 g/dl augmenter dans hémoglobine, devrait cesser lénalidomide traitement.

Manteau cellule lymphome (MCL)

Recommandé dose

Le recommandé départ dose de le lénalidomide est 25 mg oralement une fois tous les jours sur jours 1 à 21 de répété 28 jours cycles.

- *Dose réduction pas*

Départ dose	25 mg une fois tous les jours sur jours 1 à 21, chaque 28 jours
-------------	---

Dose Niveau -1	20 mg une fois tous les jours sur jours 1 à 21, chaque 28 jours
Dose Niveau -2	15 mg une fois tous les jours sur jours 1 à 21, chaque 28 jours
Dose Niveau -3	dix mg une fois tous les jours sur jours 1 à 21, chaque 28 jours
Dose Niveau -4	5 mg une fois tous les jours sur jours 1 à 21, chaque 28 jours
Dose Niveau -5	2.5 mg une fois tous les jours sur jours 1 à 21, chaque 28 jours ¹ 5 mg chaque autre jour sur jours 1 à 21, chaque 28 jours

¹ - Dans des pays où le 2.5 mg capsule est disponible.

- *Thrombocytopénie*

Quand plaquettes	Recommandé cours
Chutes à < 50 X 10 ⁹ /L	Interrompre légalidomide traitement et conduire Effectuer une numération globulaire (CBC) au moins tous les 7 jours
Retour à ≥ 60x 10 ⁹ /L	CV légalidomide à suivant inférieur niveau (dose niveau 1)
Pour chaque subséquent baisse ci-dessous 50 X 10 ⁹ /L	Interrompre légalidomide traitement et conduire le Radio-Canada à moins tous les 7 jours
Retour à ≥ 60 X 10 ⁹ /L	CV légalidomide à suivant inférieur niveau (dose niveau -2, -3, -4 ou -5). Ne pas doser en dessous de la dose niveau 5

- *Absolu neutrophile compter (ANC) - neutropénie*

Quand ANC	Recommandé cours
Chutes à < 1 X 10 ⁹ /L pour à moins 7 jours ou	Interrompre légalidomide traitement et conduire le Radio-Canada à moins tous les 7 jours
Chutes à < 1 X 10 ⁹ /L avec associé fièvre (corp température ≥ 38,5°C) ou	
Chutes à < 0,5 X 10 ⁹ /L	CV légalidomide à suivant inférieur dose niveau (dose niveau -1)
Retour à ≥ 1 X 10 ⁹ /L	

Pour chaque subséquent baisse ci-dessous $1 \times 10^9 /L$ pour à moins 7 jours ou chute à $< 1 \times 10^9 /L$ avec fièvre associée (corps température $\geq 38,5^\circ C$) ou baisse à $< 0,5 \times 10^9 /L$

Interrompre légalidomide traitement

Retour à $\geq 1 \times 10^9 /L$

Reprendre le légalidomide au niveau de dose immédiatement inférieur (dose niveau -2, -3, -4, -5). Faire pas dose ci-dessous dose niveau -5

Folliculaire lymphome (FL)

Légalidomide le traitement doit ne pas être commencé si le ANC est $< 1 \times 10^9 /L$, et/ou plaquettes compter

$< 50 \times 10^9 /L$, sauf si secondaire à lymphome infiltration de os moelle.

Recommandé dose

La dose initiale recommandée de légalidomide est de 20 mg, par voie orale une fois par jour, du 1 au 21 jour. cycles répétés de 28 jours pour un maximum de 12 cycles de traitement. La dose initiale recommandée de rituximabest de 375 mg/m² par voie intraveineuse (IV) chaque semaine au cours du cycle 1 (jours 1, 8, 15 et 22) et le jour 1 de chaque 28-jour cycle pour cycles 2 à 5.

□ *Dose réduction pas*

Départ dose	20 mg une fois tous les jours sur jours 1-21, tous les 28 jours
Dose Niveau -1	15 mg une fois tous les jours sur jours 1-21, tous les 28 jours
Dose Niveau -2	dix mg une fois tous les jours sur jours 1-21, tous les 28 jours
Dose Niveau -3	5 mg une fois tous les jours sur jours 1-21, chaque 28 jours

Pour les ajustements posologiques dus à la toxicité du rituximab, se référer au résumé du produit correspondant.caractéristiques.

□ *Thrombocytopenie*

Quand plaquettes	Recommandé cours
Tombe à $< 50 \times 10^9 /L$	Interrompre le traitement et la conduite au lénalidomide Radio-Canada à moins chaque 7 jours
Retour à $\geq 50 \times 10^9 /L$	Reprendre au niveau de dose inférieur suivant (niveau de dose - 1)
Pour chaque subséquent baisse ci-dessous $50 \times 10^9 /L$	Interrompre le traitement et la conduite au lénalidomide Radio-Canada à moins chaque 7 jours
Retour à $\geq 50 \times 10^9 /L$	Reprendre le lénalidomide au niveau de dose immédiatement inférieur (niveau de dose -2, -3). Ne pas doser en dessous de la dose niveau 3.

□ *Absolu neutrophile compte (ANC) - neutropénie*

Quand ANC	Recommandé cours ^a
Chutes $< 1.0 \times 10^9 /L$ pour au moins 7 jours ou Tombe à $< 1.0 \times 10^9 /L$ avec associé fièvre (corps température $\geq 38,5^\circ C$) ou Tombe à $< 0,5 \times 10^9 /L$	Interrompre le traitement et la conduite au lénalidomide Radio-Canada à moins chaque 7 jours
Retour à $\geq 1,0 \times 10^9 /L$	CV lénalidomide à la prochaine dose inférieure niveau (dose niveau 1)
Pour chaque chute ultérieure en dessous de $1,0 \times 10^9 /L$ pendant au au moins 7 jours ou chute à $< 1,0 \times 10^9 /L$ avec fièvre (corps température $\geq 38,5^\circ C$) ou baisse à $< 0,5 \times 10^9 /L$	Interrompre le traitement et la conduite au lénalidomide Radio-Canada à moins chaque 7 jours
Retour à $\geq 1,0 \times 10^9 /L$	Reprendre le lénalidomide à la dose immédiatement inférieure niveau (dose niveau -2, -3). Faire pas de dose ci-dessous dose niveau 3

^a À le médecin discrétion, si neutropénie est le seulement toxicité à n'importe lequel dose niveau, ajouter G-CSF

Manteau cellule lymphome (MCL) ou folliculaire lymphome (FL)

Tumeur lyse syndrome (TLS)

Tous les patients doivent recevoir une prophylaxie TLS (allopurinol, rasburicase ou équivalent selon les directives de l'établissement).directives) et être bien hydraté (par voie orale) pendant la première semaine du premier cycle ou pendant une période plus longue si cela est cliniquement indiqué. Pour surveiller le TLS, les patients doivent faire l'objet d'un panel de chimie établi chaque semaine pendant la première cycle et comme cliniquement indiqué.

Le lénalidomide peut être poursuivi (maintenir la dose) chez les patients présentant un SLT en laboratoire ou un score clinique de grade 1. TLS, ou à la discrétion du médecin, réduisez la dose d'un niveau et continuez le lénalidomide. Vigoureux une hydratation intraveineuse doit être fournie et une prise en charge médicale appropriée selon les directives locales.soins standard, jusqu'à la correction des anomalies électrolytiques. Un traitement par rasburicase peut être nécessaire pour réduire hyperuricémie. Hospitalisation du patient volonté être chez le médecin discrétion.

Chez les patients présentant un TLS clinique de grade 2 à 4, interrompre le lénalidomide et obtenir un examen chimique hebdomadaire ou selon les indications cliniques. Une hydratation intraveineuse vigoureuse doit être fournie et un traitement médical approprié selon à le locale standard de soins, jusqu'à correction d'électrolyte anomalies.

Le traitement par rasburicase et l'hospitalisation seront à la discrétion du médecin. Lorsque le TLS décide de Grade 0, redémarrage lénalidomide à suivant dose plus faible par médecin discrétion (voir section 4.4).

Tumeur éclater réaction

À la discrétion du médecin, le lénalidomide peut être poursuivi chez les patients présentant une tumeur de grade 1 ou 2. réaction de fusée éclairante (TFR) sans interruption ni modification. À la discrétion du médecin, un traitement par médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), corticostéroïdes à

durée limitée et/ou narcotiques des analgésiques peuvent être administrés. Chez les patients présentant un ISF de grade 3 ou 4, suspendre le traitement par lénalidomide et initier un traitement par AINS, corticostéroïdes et/ou analgésiques narcotiques. Lorsque l'ISF résout à \leq Note 1, redémarrage lénalidomide traitement à le même dose niveau pour le repos de le faire du vélo. Les patients peuvent être traités pour la gestion des symptômes conformément aux directives pour le traitement de grade 1 et 2. ISF (voir paragraphe 4.4).

Tous les indications

Pour les autres toxicités de grade 3 ou 4 jugées liées au lénalidomide, le traitement doit être arrêté et n'a repris au niveau de dose inférieur suivant que lorsque la toxicité est devenue \leq Grade 2 en fonction du médecin discrétion.

L'interruption ou l'arrêt du traitement par le lénalidomide doit être envisagé en cas d'éruption cutanée de grade 2 ou 3. Lénalidomide doit être abandonné pour angio-œdème, anaphylactique réaction, Grade 4 éruption cutanée, exfoliant ou une éruption bulleuse, ou en cas de syndrome de Stevens-Johnson (SJS), de nécrolyse épidermique toxique (NET) ou de médicaments Une réaction avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) est suspectée et ne doit pas être reprise. suivant arrêt depuis ces réactions.

Spécial populations

Pédiatrique population

LENAFRA devrait pas être utilisé dans enfants et adolescents depuis naissance à moins que 18 années parce que de sécurité préoccupations (voir section 5.1).

Âgé

Les données pharmacocinétiques actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2. Le lénalidomide a été utilisé dans essais cliniques chez des patients atteints de myélome multiple jusqu'à 91 ans, dans les syndromes myélodysplasiques patients jusqu'à 95 ans et chez les patients atteints de

lymphome à cellules du manteau jusqu'à 88 ans (voir rubrique 5.1).

Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une fonction rénale diminuée, des précautions doivent être prises en matière de dosage. sélection et il serait prudent surveiller rénal fonction.

Nouvellement diagnostiqué plusieurs myélome : patients qui sont non Eligible pour transplantation

Les patients âgés de 75 ans et plus atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué doivent être soigneusement évalués. avant traitement est considéré (voir section 4.4).

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

Aucun ajustement posologique n'est proposé chez les patients âgés de plus de 75 ans traités par lénalidomide en combinaison avec du melphalan et de la prednisone.

Chez les patients âgés de 75 ans et plus atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et ayant reçu lénalidomide, il y avait une incidence plus élevée d'effets indésirables graves et d'effets indésirables ayant conduit à à traitement arrêt.

Le traitement combiné au lénalidomide a été moins bien toléré chez les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué plus de 75 ans par rapport à la population plus jeune. Ces patients ont arrêté à un rythme plus élevé dû à l'intolérance (événements indésirables de grade 3 ou 4 et événements indésirables graves), par rapport au les patients < 75 ans.

Plusieurs myélome : patients avec à moins un avant thérapie

Le pourcentage de patients atteints de myélome multiple âgés de 65 ans ou plus n'était pas significativement différent entre les groupes lénalidomide/dexaméthasone et placebo/dexaméthasone. Aucune différence globale en matière de sécurité ou une efficacité a été observée entre ces patients et des patients plus jeunes, mais une plus grande prédisposition aux personnes âgées ne peut pas être exclue.

Myélodysplasique syndrome

Pour myélodysplasique syndrome les patients traité avec lénalidomide, Non dans l'ensemble différence dans sécurité et efficacité était observé entre les patients vieillissant sur 65 et des patients plus jeunes.

Manteau cellule lymphome

Pour les patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau traités par lénalidomide, aucune différence globale en termes de sécurité et efficacité était observé entre les patients vieillissant 65 années ou sur par rapport avec les patients vieillissant sous 65 années de âge.

Folliculaire lymphome

Pour les patients atteints de lymphome folliculaire traités par lénalidomide en association avec le rituximab, le taux de négatif événements est similaire pour les patients âgés 65 ans ou sur comparé à les patients sous 65 années de l'âge. Non dans l'ensemble différence dans efficacité était observé entre le deux âge groupes.

Les patients avec rénal déficience

Le lénalidomide est principalement excrété par les reins ; patients présentant des degrés plus élevés d'insuffisance rénale peuvent avoir une tolérance altérée au traitement (voir rubrique 4.4). Des précautions doivent être prises dans le choix de la dose et surveillance de rénal la fonction est conseillée.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère et un myélome multiple syndromes myélodysplasiques, lymphome à cellules du manteau ou lymphome folliculaire. La dose suivante des ajustements sont recommandés au début du traitement et tout au long du traitement pour les patients atteints de modéré ou grave altération rénale fonction ou phase terminale de la maladie rénale.

Il n'existe aucune expérience d'essai de phase 3 sur l'insuffisance rénale terminale (IRT) (CLcr < 30 ml/min, exigeant dialyse).

Plusieurs myélome

Rénal fonction (CLcr)	Dose ajustement
Modéré rénale déficience (30 ≤ CLcr < 50 ml/min)	dix mg une fois quotidiennement ¹
Grave rénale déficience (CLcr < 30 ml/min, pas exigeant dialyse)	7.5 mg une fois quotidiennement ² 15 mg chaque autre jour
Insuffisance rénale terminale (IRT) (CLcr < 30 ml/min, exigeant dialyse)	5 mg une fois par jour. En dialyse jours, la dose devrait être administré suivant dialyse.

¹ La dose peut être augmentée à 15 mg une fois par jour après 2 cycles si le patient ne répond pas au traitement et tolère le traitement.

² Dans des pays où le 7.5 mg capsule est disponible.

Myélodysplasique syndrome

Rénal fonction (CLcr)	Dose ajustement	
Modéré rénale déficience (30 ≤ CLcr < 50 ml/min)	Départ dose	5 mg une fois tous les jours (jours 1 à 21 de répété 28 jours cycles)
	Dose niveau -1*	2.5 mg une fois tous les jours (jours 1 à 28 de répété 28 jours cycles)
	Dose niveau -2*	2.5 mg une fois chaque autre jour (jours 1 à 28 de répété 28 jours cycles)
Grave rénale déficience (CLcr < 30 mL/min, pas exigeant)	Départ dose	2.5 mg une fois tous les jours (jours 1 à 21 de répété 28 jours cycles)

dialyse)	Dose niveau -1*	2.5 mg chaque autre jour (jours 1 à 28 de répété 28 jours cycles)
	Dose niveau -2*	2.5 mg deux fois un semaine (jours 1 à 28 de répété 28 jours cycles)
Fin Scène Rénal Maladie (IRT) (CLcr < 30 mL/min, exigeant dialyse) Sur dialyse jours, le dose devrait être administré suivant dialyse.	Départ dose	2.5 mg une fois tous les jours (jours 1 à 21 de répété 28 jours cycles)
	Dose niveau -1*	2.5 mg chaque autre jour (jours 1 à 28 de répété 28 jours cycles)
	Dose niveau -2*	2.5 mg deux fois un semaine (jours 1 à 28 de répété 28 jours cycles)

* Recommandé dose réduction pas pendant traitement et redémarrage de traitement à gérer Grade 3 ou 4 neutropénie ou thrombocytopénie, ou autre Grade 3 ou 4 toxicité jugé à être en rapport à lénalidomide, comme décrit au-dessus de.

Manteau cellule lymphome

Rénal fonction (CLcr)	Dose ajustement (jours 1 à 21 de répété 28 jours cycles)
Modéré rénal déficience (30 ≤ CLcr < 50 ml/min)	dix mg une fois quotidiennement ¹

Severe renal impairment (CLcr < 30 mL/min, not requiring dialysis)	7.5 mg once daily ² 15 mg every other day
End Stage Renal Disease (ESRD) (CLcr < 30 mL/min, requiring dialysis)	5 mg once daily. On dialysis days, the dose should be administered following dialysis.

¹ Le dose peut être escaladé à 15 mg une fois tous les jours après 2 cycles si patient est pas répondre à traitement et est tolérant le traitement.

² Dans des pays où le 7.5 mg capsule est disponible.

Folliculaire lymphome

Rénal fonction (CLcr)	Dose ajustement (jours 1 à 21 de répétition 28 jours cycles)
Modéré rénal déficience (30 ≤ CLcr < 60 ml/min)	dix mg une fois par jour ^{1, 2}
Grave rénal déficience (CLcr < 30 ml/min, pas exigeant dialyse)	5 mg une fois tous les jours
Insuffisance rénale terminale (IRT) (CLcr < 30 ml/min,	5 mg une fois par jour. En dialyse jours, la dose

exigeant dialyse)	doit être administré suivant dialyse.
-------------------	--

¹ Le dose peut être escaladé vers 15 mg une fois tous les jours après 2 cycles si le patient a thérapie tolérée.

² Pour les patients recevant une dose initiale de 10 mg, en cas de réduction de dose pour gérer une neutropénie ou une thrombocytopénie de grade 3 ou 4, ou autre grade 3 ou 4. Toxicité jugée liée au lénalidomide ne pas doser en dessous de 5 mg tous les deux jours ou de 2,5 mg une fois tous les jours.

Après le début du traitement par le lénalidomide, une modification ultérieure de la posologie du lénalidomide dans le traitement rénal affaibli les patients devrait être basé sur patient individuel traitement tolérance, comme décrit au-dessus de.

Les patients avec hépatique déficience

Le lénalidomide n'a pas été formellement étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique et il existe des Non spécifique dose recommandations.

Méthode de l'administration

Usage oral.

Les gélules de LENAFA doivent être prises par voie orale à peu près au même moment que l'horaire prévu. Les gélules ne doivent pas être ouvertes, cassées ou mâchées. Les gélules doivent être avalées entier, de préférence avec de l'eau, soit avec ou sans nourriture.

Il est recommandé d'appuyer uniquement sur une extrémité de la gélule pour la retirer ainsi du blister. réduire le risque de capsule déformation ou rupture.

3.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à le actif substance ou pour n'importe lequel de le excipients répertoriés dans section 6.1.
- Femmes OMS sont enceinte.

- Femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions de la prévention de la grossesse sont remplies Programme sont remplies (voir rubriques 4.4 et 4.6).

3.4 Spécial avertissements et précautions pour utilisation

Lorsque le lénalidomide est administré en association avec d'autres médicaments, les Résumé de Caractéristiques du produit doit être consulté avant initiation de traitement.

Grossesse avertissement

Le lénalidomide est structurellement apparenté à la thalidomide. La thalidomide est un actif tératogène humain connu substance qui provoque de graves malformations congénitales potentiellement mortelles. Lénalidomide induit chez le singe malformations similaires à celles décrites avec la thalidomide (voir rubriques 4.6 et 5.3). Si le lénalidomide est prise pendant grossesse, un tératogène effet de lénalidomide dans les humains sont attendu.

Les conditions du programme de prévention de la grossesse doivent être remplies pour toutes les patientes, sauf en cas de est des preuves fiables que le patient ne fait pas avoir des enfants potentiel.

Critères pour femme de non-procréation potentiel

Une patiente ou la partenaire féminine d'un patient de sexe masculin est considérée comme ayant le potentiel de procréer. sauf si elle se rencontre à moins un des le suivant critères:

- Âge \geq 50 ans et aménorrhée naturelle depuis \geq 1 an (aménorrhée suite à un traitement anticancéreux ou pendant allaitement maternel n'exclut pas maternité potentiel) .
- Prématuré ovarien échec confirmé par un gynécologue spécialiste
- Précédent bilatéral salpingo-ovariectomie, ou hystérectomie
- XY génotype, Tourneur syndrome, utérin agénésie.

Conseils

Pour les femmes en âge de procréer, le lénalidomide est contre-indiqué à moins que tous les éléments suivants ne soient rencontrés :

- Elle comprend le attendu tératogène risque à le à naître enfant
- Elle comprend la nécessité d'une contraception efficace, sans interruption, pendant au moins 4 semaines avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et au moins 4 semaines après le Fin de traitement
- Même si une femme en âge de procréer souffre d'aménorrhée, elle doit suivre tous les conseils concernant efficace la contraception
- Elle devrait être capable de se conformer avec efficace contraceptif mesures
- Elle est informée et comprend les conséquences potentielles d'une grossesse et la nécessité de rapidement consulter si il y a un risque de grossesse
- Elle comprend la nécessité de commencer le traitement dès que le lénalidomide est dispensé. suivant une grossesse négative test
- Elle comprend la nécessité et accepte de subir un test de grossesse au moins toutes les 4 semaines. sauf en cas de tubaire confirmé stérilisation
- Elle reconnaît qu'elle comprend les dangers et les précautions nécessaires associés à le utilisation de lénalidomide.

Chez les patients de sexe masculin prenant du lénalidomide, les données pharmacocinétiques ont démontré que le lénalidomide est présent dans le sperme humain à des niveaux extrêmement faibles pendant le traitement et est indétectable dans le sperme humain 3 jours après l'arrêt du médicament chez le sujet sain (voir rubrique 5.2). Par mesure de précaution et en prenant en tenant compte des populations particulières présentant un temps d'élimination prolongé, telles que l'insuffisance rénale, toutes masculines les patients prise le lénalidomide doit rencontrer le suivant conditions:

- Comprendre le risque tératogène attendu en cas d'activité sexuelle avec une femme enceinte ou une femme de maternité potentiel
- Comprendre la nécessité d'utiliser un préservatif si vous avez des relations sexuelles avec une femme enceinte ou une femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace (même si l'homme a subi une vasectomie), pendant le traitement et pendant au moins 7 jours après les interruptions de traitement et/ou cessation de traitement.
- Comprenez que si sa partenaire tombe enceinte pendant qu'il prend du lénalidomide ou peu de temps après avoir arrêté de prendre du lénalidomide, il doit en informer son médecin traitant immédiatement et qu'il est recommandé d'orienter la partenaire féminine vers un médecin spécialisé ou expérimenté dans tératologie pour évaluation et conseils.

Le prescripteur doit assurer que pour femme de maternité potentiel:

- La patiente respecte les conditions du programme de prévention des grossesses, notamment confirmation que elle a un adéquat niveau de compréhension
- Le patient a reconnu les susmentionnées conditions.

La contraception

Femmes de la procréation le potentiel doit être utilisé à au moins une efficace méthode de la contraception pour à moins

4 semaines avant le traitement, pendant le traitement et jusqu'à au moins 4 semaines après le traitement par lénalidomide et même en cas d'interruption du traitement sauf si le patient s'engage à une abstinence absolue et continue confirmée mensuellement. Si elle n'est pas établie sous contraception efficace, la patiente doit être référée à un professionnel de la santé dûment formé pour obtenir des conseils en matière de contraception afin que la contraception peut être initiée.

Le suivant peut être considéré être des exemples de méthodes appropriées de la contraception:

- Implant

- Libération de lévonorgestrel intra-utérin système (SIU)
- Médroxyprogestérone acétate dépôt
- Tubal stérilisation
- Rapports sexuels uniquement avec un partenaire masculin vasectomisé ; la vasectomie doit être confirmée par deux négatifs analyses de sperme
- Ovulation inhibiteur progestérone uniquement pilules (c'est à dire désogestrel)

En raison du risque accru de thromboembolie veineuse chez les patients atteints de myélome multiple prenant lénalidomide en association, et dans une moindre mesure chez les patients atteints de myélome multiple, myélodysplasique syndrome et manteau cellule lymphome prise lénalidomide en monothérapie, combiné oral les pilules contraceptives sont pas recommandé (voir aussi section 4.5).

Si une patiente utilise actuellement une contraception orale combinée, elle doit passer à l'une des méthodes efficaces énumérées ci-dessus. Le risque de thromboembolie veineuse persiste pendant 4 à 6 semaines après l'arrêt de la contraception orale combinée. L'efficacité des stéroïdes contraceptifs peut être réduite pendant co-traitement avec dexaméthasone (voir section 4.5).

Les implants et les systèmes intra-utérins libérant du lévonorgestrel sont associés à un risque accru de infection au moment de l'insertion et saignements vaginaux irréguliers. Les antibiotiques prophylactiques doivent être considéré particulièrement chez les patients atteints de neutropénie.

Les dispositifs intra-utérins libérant du cuivre ne sont généralement pas recommandés en raison des risques potentiels de infection au moment de l'insertion et perte de sang menstruel qui peut compromettre les patients avec neutropénie ou thrombocytopénie.

Grossesse essai

Selon la pratique locale, les tests de grossesse médicalement supervisés avec une sensibilité minimale de 25 mUI/mL doivent être effectués pour

les femmes en âge de procréer, comme indiqué ci-dessous. Ce exigence comprend femmes de maternité potentiel OMS pratique absolu et continu abstinence. Idéalement, les tests de grossesse, la délivrance d'une ordonnance et la délivrance devraient avoir lieu en même temps.jour. La délivrance du lénalidomide aux femmes en âge de procréer doit avoir lieu dans les 7 jours suivant laordonnance.

Avant à départ traitement

Un test de grossesse médicalement supervisé doit être réalisé lors de la consultation, lorsque le lénalidomide est prescrit, ou dans les 3 jours précédant la visite chez le prescripteur une fois que le patient a été utiliser une contraception efficace pendant au moins 4 semaines. Le test doit garantir que la patiente n'est pas enceinte quand elle commence le traitement avec lénalidomide.

Suivi et fin de traitement

UN médicalement supervisé grossesse test devrait être répété à au moins tous les 4 semaines, y compris à moins 4 semaines après la fin du traitement, sauf en cas de stérilisation tubaire confirmée. Ces grossessesles tests doivent être effectués le jour de la visite de prescription ou dans les 3 jours précédant la visite au prescripteur.

Supplémentaire précautions

Il convient de demander aux patients de ne jamais donner ce médicament à une autre personne et de restituer tout inutilisé capsules à leur pharmacien à le Fin de traitement pour sûr élimination.

Les patients ne doivent pas donner de sang, de sperme ou de spermatozoïdes pendant le traitement (y compris pendant la dose). interruptions) et pendant au moins 7 jours suivant arrêt du lénalidomide.

Les professionnels de santé et les soignants doivent porter des gants

jetables lors de la manipulation du blister ou ducapsule.

Les femmes enceintes ou soupçonnées de l'être ne doivent pas manipuler la plaquette ou la capsule.(voir paragraphe 6.6).

Éducatif matériaux, prescrire et distribution restrictions

Afin d'aider les patientes à éviter l'exposition fœtale au lénalidomide, l'autorisation de mise sur le marché le titulaire fournira du matériel pédagogique aux professionnels de la santé pour renforcer les avertissements concernant la tératogénicité attendue du lénalidomide, pour fournir des conseils sur la contraception avant que le traitement ne soit commencé et à fournir des conseils sur la nécessité de procéder à des tests de grossesse. Le prescripteur doit informer l'homme et les patientes du risque tératogène attendu et des mesures strictes de prévention de la grossesse comme spécifié dans le programme de prévention de la grossesse et fournir aux patientes les soins appropriés brochure pédagogique, carte patient et/ou outil équivalent conformément à la réglementation nationale mise en œuvre système de carte patient. Un système national de distribution contrôlée a été mis en œuvre en collaboration avec chaque autorité nationale compétente. Le système de distribution contrôlée comprend l'utilisation d'un carte patient et/ou outil équivalent pour les contrôles de prescription et/ou de délivrance, et la collecte des des données détaillées relatives à l'indication afin de suivre de près l'utilisation hors AMM au sein du territoire national. territoire. Idéalement, les tests de grossesse, la délivrance d'une ordonnance et la délivrance devraient avoir lieu en même temps. jour. La délivrance du lénalidomide aux femmes en âge de procréer doit avoir lieu dans les 7 jours suivant lasur ordonnance et suite à un résultat négatif à un test de grossesse médicalement supervisé. Prescriptions pour les femmes en âge de procréer peuvent bénéficier d'une durée de traitement maximale de 4 semaines selon les schémas posologiques approuvés (voir rubrique 4.2) et les prescriptions pour tous les autres patients peuvent être pour un maximum durée de traitement de 12 semaines.

Autre avertissements spéciaux et précautions pour utilisation

Myocardique infarctus

Un infarctus du myocarde a été rapporté chez des patients recevant du lénalidomide, en particulier chez ceux présentant connu risque facteurs et dans le d'abord 12 mois quand utilisé dans combinaison avec dexaméthasone. Les patients présentant des facteurs de risque connus – y compris des antécédents de thrombose – doivent être étroitement surveillés, et des mesures doivent être prises pour tenter de minimiser tous les facteurs de risque modifiables (par exemple, le tabagisme, l'hypertension et la hyperlipidémie).

Veineux et artériel thromboembolique événements

Chez les patients atteints de myélome multiple, l'association du lénalidomide et de la dexaméthasone est associée avec un risque accru de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde à prédominance et embolie pulmonaire). Le risque de thromboembolie veineuse a été observé dans une moindre mesure avec lénalidomide dans association avec le melphalan et la prednisone.

Dans les patients avec plusieurs myélome, myélodysplasique syndrome et manteau cellule lymphome, traitement avec lénalidomide en monothérapie était associé avec un inférieur risque de veineux thromboembolie (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire principalement) que chez les patients présentant de multiples myélome traité avec lénalidomide dans combinaison thérapie (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Chez les patients atteints de myélome multiple, l'association du lénalidomide et de la dexaméthasone est associée avec un risque accru de thromboembolie artérielle (principalement infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) et a été observé dans une moindre mesure avec le lénalidomide en

association avec melphalan et prednisone. Le risque de thromboembolie artérielle est plus faible chez les patients présentant de multiples myélome traité par légalidomide en monothérapie que chez les patients atteints de myélome multiple traités par légalidomide dans thérapie combinée.

Par conséquent, les patients présentant des facteurs de risque connus de thromboembolie – y compris des antécédents de thrombose – doivent être étroitement surveillés. Des mesures doivent être prises pour tenter de minimiser tous les facteurs de risque modifiables (par ex. tabagisme, hypertension et hyperlipidémie). Administration concomitante d'agents érythropoïétiques ou précédent histoire de thromboembolique les événements peuvent augmenter également thrombotique risque dans ces patients.

Par conséquent, les agents érythropoïétiques ou d'autres agents susceptibles d'augmenter le risque de thrombose, tels que traitement hormonal substitutif, doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de myélome multiple recevant légalidomide avec dexaméthasone. Une concentration d'hémoglobine supérieure à 12 g/dl devrait entraîner arrêt de érythropoïétique agents.

Il est conseillé aux patients et aux médecins d'être attentifs aux signes et symptômes de thromboembolie. Les patients doivent être informés qu'ils doivent consulter un médecin s'ils développent des symptômes tels qu'un manque de puissance, respiration, douleur thoracique, gonflement des bras ou des jambes. Les médicaments antithrombotiques prophylactiques doivent être recommandé, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque thrombotiques supplémentaires. La décision à prendre des mesures prophylactiques antithrombotiques doivent être prises après une évaluation minutieuse d'un individu les patients sous-jacent risque facteurs.

Si le patient présente des événements thromboemboliques, le traitement doit être interrompu et un traitement anticoagulant a commencé. Une fois le

patient stabilisé sous traitement anticoagulant et que toutes les complications de l'événement thromboembolique ont été prises en charge, le traitement par lénalidomide peut être repris à la dose initiale en fonction d'une évaluation du bénéfice et du risque. Le patient doit continuer anticoagulation thérapeutique pendant le cours de traitement au lénalidomide.

Pulmonaire hypertension

Des cas d'hypertension pulmonaire, dont certains mortels, ont été rapportés chez des patients traités par lénalidomide. Les patients doivent être évalués à la recherche de signes et de symptômes d'affections cardio-pulmonaires sous-jacentes. maladie avant à initier et pendant traitement par lénalidomide.

Neutropénie et thrombocytopénie

Les principales toxicités limitant la dose du lénalidomide comprennent la neutropénie et la thrombocytopénie. Une numération globulaire complète, y compris numération globulaire blanche avec numération différentielle, numération plaquettaire, hémoglobine, et hématocrite devrait être effectué à ligne de base, chaque semaine pour le d'abord 8 semaines de lénalidomide traitement et mensuel après à moniteur pour cytopénies. Dans manteau cellule lymphome patients, le dispositif de surveillance devrait être toutes les 2 semaines aux cycles 3 et 4, puis au début de chaque faire du vélo.

Dans le lymphome folliculaire, le schéma de surveillance doit être hebdomadaire pendant les 3 premières semaines du cycle 1 (28 jours), toutes les 2 semaines pendant les cycles 2 à 4, puis au début de chaque cycle par la suite. Une dose interruption et/ou une réduction de dose peut être requis (voir la section 4.2).

En cas de neutropénie, le médecin doit envisager l'utilisation de facteurs de croissance dans la prise en charge du patient. Les patients devraient être avisés à promptement rapport fébrile épisodes.

Il est conseillé aux patients et aux médecins d'être attentifs aux signes et symptômes de saignement, notamment pétéchies et épistaxis, en particulier

chez les patients recevant en concomitance des médicaments susceptibles de induire saignement (voir rubrique 4.8, Hémorragique troubles).

La co-administration du lénalidomide avec d'autres agents myélosuppresseurs doit être entreprise avec prudence.

□ Myélome multiple nouvellement diagnostiqué : patients ayant subi une ASCT et traités par lénalidomide entretien

Les effets indésirables du CALGB 100104 comprenaient des événements rapportés après l'administration d'une dose élevée de melphalan et ASCT (HDM/ASCT) ainsi que les événements de la période de traitement d'entretien. Une deuxième analyse événements identifiés survenus après le début du traitement d'entretien. Dans l'IFM 2005-02, l'effet défavorable réactions étaient depuis le traitement d'entretien période seulement.

Dans l'ensemble, une neutropénie de grade 4 a été observée à une fréquence plus élevée dans le traitement d'entretien au lénalidomide. bras par rapport aux bras d'entretien placebo dans les 2 études évaluant l'entretien d'entretien au lénalidomide chez les patients NDMM ayant subi une ASCT (32,1 % vs 26,7 % [16,1 % vs 1,8 % après le début du entretien traitement] dans CALGB 100104 et 16,4 % contre 0,7 % dans IFM 2005-02, respectivement).

Depuis le traitement EI de neutropénie menant à lénalidomide arrêt étaient signalé dans 2,2 % des patients dans CALGB 100104 et 2,4 % des patients dans IFM 2005-02, respectivement. Niveau 4 une neutropénie fébrile a été rapportée à des fréquences similaires dans les bras d'entretien avec lénalidomide par rapport aux bras d'entretien placebo dans les deux études (0,4 % contre 0,5 % [0,4 % contre 0,5 % après le début du traitement d'entretien] dans CALGB 100104 et 0,3 % contre 0 % dans IFM 2005-02, respectivement). Il convient de conseiller aux patients de signaler rapidement les épisodes fébriles, une interruption du traitement et/ou la dose. réduction peut être requis (voir section 4.2).

Une thrombocytopenie de grade 3 ou 4 a été observée à une fréquence plus élevée dans le traitement d'entretien au lénalidomide. bras par rapport aux bras d'entretien placebo dans les études évaluant l'entretien d'entretien au lénalidomide chez Patients NDMM ayant subi une ASCT (37,5 % contre 30,3 % [17,9 % contre 4,1 % après le début du entretien traitement] dans CALGB

100104 et 13,0 % contre 2,9 % en IFM 2005-02, respectivement).

Il est conseillé aux patients et aux médecins d'être attentifs aux signes et symptômes de saignement, notamment pétéchies et épistaxes, en particulier chez les patients recevant en concomitance des médicaments susceptibles de induire saignement (voir rubrique 4.8, Hémorragique troubles).

□ Myélome multiple nouvellement diagnostiqué : patients non éligibles à une greffe traités avec lénalidomide dans combinaison avec bortézomib et dexaméthasone

Une neutropénie de grade 4 a été observée à une fréquence plus faible avec le lénalidomide en association avec bras bortézomib et dexaméthasone (RVd) par rapport au bras comparateur Rd (2,7 % contre 5,9 %) l'étude SWOG S0777. Une neutropénie fébrile de grade 4 a été rapportée à des fréquences similaires dans le RVd bras et bras Rd (0,0 % contre 0,4 %). Il faut conseiller aux patients de signaler rapidement les épisodes fébriles ; un interruption du traitement et/ou réduction de dose peut être requis (voir section 4.2).

Une thrombocytopenie de grade 3 ou 4 a été observée à une fréquence plus élevée dans le groupe RVd que dans le groupe Chemin comparateur bras (17,2 % contre 9,4 %).

□ Myélome multiple nouvellement diagnostiqué : patients non éligibles à une greffe traités avec lénalidomide dans combinaison avec faible dose de dexaméthasone

Une neutropénie de grade 4 a été observée dans les bras lénalidomide en association avec la dexaméthasone. dans une moindre mesure que dans le bras comparateur (8,5 % dans les groupes Rd [traitement continu] et Rd18 [traitement pendant 18 cycles de quatre semaines] contre 15 % dans le bras melphalan/prednisone/thalidomide, voir paragraphe 4.8). Les épisodes de neutropénie fébrile de grade 4 étaient cohérents avec ceux du bras comparateur (0,6 % chez les patients traités par lénalidomide/dexaméthasone

Rd et Rd18 contre 0,7 % dans le groupe melphalan/prednisone/thalidomide bras, voir section 4.8).

Une thrombocytopénie de grade 3 ou 4 a été observée dans une moindre mesure dans les bras Rd et Rd18 que dans le groupe bras comparateur (8.1 % contre 11,1 %, respectivement).

□ Myélome multiple nouvellement diagnostiqué : patients non éligibles à une greffe traités avec lénalidomide dans combinaison avec du melphalan et prednisone

L'association du lénalidomide avec le melphalan et la prednisone dans les essais cliniques sur des patients nouvellement diagnostiqués Les patients atteints de myélome multiple sont associés à une incidence plus élevée de neutropénie de grade 4 (34,1 % chez bras melphalan, prednisone et lénalidomide suivi par lénalidomide [MPR+R] et melphalan, prednisone et lénalidomide suivis par un placebo [MPR+p] patients traités contre 7,8 % dans Traité MPP+p les patients; voir section 4.8). Grade 4 fébrile neutropénie épisodes étaient observé

rarement (1,7 % chez les patients traités par MPR+R/MPR+p contre 0,0 % chez les patients traités par MPp+p ;voir section 4.8).

L'association du lénalidomide au melphalan et à la prednisone chez les patients atteints de myélome multiple est associée à une incidence plus élevée de thrombocytopénie de grade 3 et 4 (40,4 % chez MPR+R/MPR+p traité les patients, par rapport avec 13.7 % dans Patients traités par MPp+p ; voir section 4.8).

□ Plusieurs myélome : les patients avec à au moins un thérapie antérieure

L'association du lénalidomide et de la dexaméthasone chez les patients atteints de myélome multiple présentant au moins un un traitement antérieur est associé à une incidence plus élevée de neutropénie de grade 4 (5,1 % chez Patients traités par lénalidomide/dexaméthasone contre 0,6 % chez les patients traités par placebo/dexaméthasoneles patients; voir rubrique 4.8).

Des épisodes de neutropénie fébrile de grade 4 ont été rarement observés (0,6 % chez Patients traités par lénalidomide/dexaméthasone contre 0,0 % chez les patients traités par placebo/dexaméthasone les patients; voir paragraphe 4.8).

L'association du lénalidomide et de la dexaméthasone chez les patients atteints de myélome multiple est associée à une incidence plus élevée de thrombocytopénie de grade 3 et 4 (respectivement 9,9 % et 1,4 %) traité au lénalidomide/dexaméthasone patients contre 2,3 % et 0,0 % dans traité par placebo/dexaméthasone les patients; voir section 4.8).

□ Myélodysplasique syndrome

Léналidomide traitement dans myélodysplasique syndrome les patients est associé avec un plus haut incidence de Neutropénie et thrombocytopénie de grade 3 et 4 par rapport aux patients sous placebo (voir rubrique 4.8).

□ Manteau cellule lymphome

Le traitement par lénalidomide chez les patients atteints de lymphome à cellules du manteau est associé à une incidence plus élevée de Grade 3 et 4 neutropénie comparé à les patients sur le contrôle bras (voir section 4.8).

□ Folliculaire lymphome

L'association du lénalidomide avec le rituximab chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire est associée à un incidence plus élevée de neutropénie de grade 3 ou 4 par rapport aux patients du bras placebo/rituximab. La neutropénie fébrile et la thrombocytopénie de grade 3 ou 4 ont été plus fréquemment observées chez les bras lénalidomide/rituximab (voir rubrique 4.8).

Thyroïde troubles

Cas de l'hypothyroïdie et cas de l'hyperthyroïdie avoir a été signalé. Contrôle optimal de des comorbidités influençant la fonction thyroïdienne sont recommandées avant le début du traitement. Référence et en cours surveillance de thyroïde fonction est recommandée.

Périphérique neuropathie

Le lénalidomide est structurellement apparenté à la thalidomide, connue pour induire de graves neuropathie. Aucune augmentation de la neuropathie périphérique n'a été observée avec le lénalidomide en association avec la dexaméthasone ou le melphalan et la prednisone ou le lénalidomide en monothérapie ou avec long terme utiliser de lénalidomide pour le traitement de nouvellement diagnostiqué plusieurs myélome.

L'association du lénalidomide avec le bortézomib intraveineux et la dexaméthasone dans de multiples Les patients atteints de myélome sont associés à une fréquence plus élevée de neuropathie périphérique. La fréquence était plus faible lorsque le bortézomib était administré par voie sous-cutanée. Pour plus d'informations, voir la section 4.8. et le RCP pour bortézomib.

Tumeur éclater réaction et tumeur lyse syndrome

Étant donné que le lénalidomide a une activité antinéoplasique, les complications du syndrome de lyse tumorale (TLS) peut se produire. Des cas de TLS et de réaction de poussée tumorale (TFR), y compris des cas mortels, ont été rapportés. (voir rubrique 4.8). Les patients à risque de TLS et de TFR sont ceux qui présentaient une charge tumorale élevée avant traitement. Prudence devrait être exercé quand présentation ces les patients à lénalidomide. Ces les patients doivent être surveillés de près, en particulier pendant le premier cycle ou l'augmentation de la dose, et des mesures appropriées doivent être prises. précautions pris.

□ Manteau cellule lymphome

Une surveillance et une évaluation minutieuses de l'ISF sont recommandées. Patients atteints d'un lymphome à cellules élevées du manteauIndex Pronostique International (MIPI) au moment du diagnostic ou maladie volumineuse (au moins une lésion ≥ 7 cm dans le diamètre le plus long) au départ peut présenter un risque d'ISF. La réaction de poussée tumorale peut imiter progression de la maladie (PD). Les patients des études MCL-002 et MCL-001 ayant présenté des symptômes de grade 1 et 2 ISF ont été traités avec des corticostéroïdes, des AINS et/ou des analgésiques narcotiques pour la prise en charge de l'ISF symptômes. La décision de prendre des mesures thérapeutiques contre l'ISF doit être prise après un examen clinique minutieux. évaluation de le individuel patient (voir rubriques 4.2 et 4.8).

□ Folliculaire lymphome

Une surveillance et une évaluation minutieuses de l'ISF sont recommandées. La poussée tumorale peut imiter la MP. Les patients qui ont présenté un ISF de grade 1 et 2 ont été traités par des corticostéroïdes, des AINS et/ou des narcotiques. analgésiques pour la gestion des symptômes du TFR. La décision de prendre des mesures thérapeutiques pour l'ISF devrait être fait après une clinique minutieuse évaluation de le patient individuel (voir sections 4.2 et 4.8).

Un suivi et une évaluation minutieux du TLS sont recommandés. Les patients doivent être bien hydratés et recevoir une prophylaxie TLS, en plus des panels de chimie hebdomadaires pendant le premier cycle ou plus, selon cliniquement indiqué (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Tumeur fardeau

□ Manteau cellule lymphome

Lénalidomide est pas recommandé pour le traitement de les patients avec haut tumeur fardeau si alternative les options de traitement sont disponible.

Tôt la mort

Dans étude MCL-002 là était dans l'ensemble un apparent augmenter dans tôt (dans 20 semaines) décès. Les patients avec haut tumeur fardeau à ligne de base sont à augmenté risque de tôt la mort, là étaient 16/81 (20 %) tôt décès dans le bras lénalidomide et 2/28 (7 %) décès précoces dans le bras témoin. Dans les 52 semaines correspondant Les figures étaient 32/81 (40 %) et 28/06 (21 %) (Voir section 5.1).

Négatif événements

Dans l'étude MCL-002, au cours du cycle de traitement 1, 11 patients sur 81 (14 %) présentant une charge tumorale élevée ont été retiré depuis thérapie dans le lénalidomide bras contre. 1/28 (4 %) dans le contrôle groupe. Le principal raison pour traitement retrait pour les patients présentant une charge tumorale élevée au cours du cycle de traitement 1 dans le lénalidomide bras était négatif événements, 7/11 (64 %).

Les patients présentant une charge tumorale élevée doivent donc être étroitement surveillés pour déceler les effets indésirables (voir Section 4.8), y compris des signes de réaction de poussée tumorale (TFR). Veuillez vous référer à la rubrique 4.2 pour la posologie. ajustements pour l'ISF. Une charge tumorale élevée était définie comme au moins une lésion ≥ 5 cm de diamètre ou 3 lésions ≥ 3 cm.

Allergique réactions et grave peau réactions

Cas de allergique réactions incluant angio-œdème, anaphylactique réaction et cutanée sévère des réactions, notamment SJS, TEN et DRESS, ont été rapportées chez des patients traités par lénalidomide. (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés des signes et symptômes de ces réactions par leur prescripteurs et doivent être informés de consulter immédiatement un médecin s'ils développent ces symptômes. Le lénalidomide doit être arrêté en cas d'œdème de Quincke, de réaction anaphylactique, d'éruption exfoliative ou bulleuse, ou si SJS, TEN ou DRESS est suspecté et ne doit pas être repris après l'arrêt de ces traitements. L'interruption ou l'arrêt du traitement par le lénalidomide doit être envisagé pour d'autres formes de problèmes cutanés. réaction selon la gravité. Patients ayant déjà eu des réactions allergiques pendant le traitement par la thalidomide doit être étroitement surveillée, car il existe une éventuelle réaction croisée entre la lénalidomide et la thalidomide a été rapportée dans la littérature. Patients ayant des antécédents d'éruptions cutanées sévères associées à thalidomide traitement ne devrait pas recevoir du lénalidomide.

Deuxième primaire tumeurs malignes

Une augmentation des deuxièmes tumeurs malignes primaires (SPM) a été observée dans des essais cliniques menés précédemment. patients atteints de myélome traités recevant du lénalidomide/dexaméthasone (3,98 pour 100 années-personnes) par rapport aux témoins (1,38 pour 100 années-personnes). Les SPM non invasifs comprennent des cellules basales ou squameuses cancers cellulaires de la peau. La plupart des SPM invasifs étaient solides tumeur tumeurs malignes.

Dans les essais cliniques menés auprès de patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqués et non éligibles à une greffe, un facteur 4,9 une augmentation du taux d'incidence des SPM hématologiques (cas de LMA, SMD) a été observée chez les patients recevant du lénalidomide en association avec du melphalan et de la prednisone jusqu'à progression (1,75 pour 100 années-personnes) par rapport avec melphalan dans combinaison

avec prednisone (0,36 par 100 années-personnes).

Une augmentation de 2,12 fois du taux d'incidence des SPM de tumeurs solides a été observée chez les patients recevant lénalidomide (9 cycles) en association avec le melphalan et la prednisone (1,57 pour 100 années-personnes) par rapport avec melphalan dans combinaison avec prednisone (0,74 par 100 années-personnes).

Chez les patients recevant du lénalidomide en association avec de la dexaméthasone jusqu'à progression ou pendant 18 mois, le taux d'incidence hématologique des SPM (0,16 pour 100 personnes-années) n'a pas augmenté par rapport à thalidomide dans combinaison avec melphalan et prednisone (0,79 par 100 années-personnes).

Une augmentation de 1,3 fois du taux d'incidence des SPM de tumeurs solides a été observée chez les patients recevant lénalidomide en association avec la dexaméthasone jusqu'à progression ou pendant 18 mois (1,58 pour 100 années-personnes) par rapport à la thalidomide en association avec le melphalan et la prednisone (1,19 pour 100 années-personnes).

Chez les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et recevant du lénalidomide en association avec bortézomib et dexaméthasone, le taux d'incidence hématologique des SPM était de 0,00 à 0,16 pour 100 personnes.années et le incidence taux de solide tumeur SPM était 0,21 – 1,04 par 100 années-personnes.

Le risque accru de tumeurs malignes primaires secondaires associé au lénalidomide est également pertinent dans le contexte de la NDMM après transplantation de cellules souches. Bien que ce risque ne soit pas encore entièrement caractérisé, il devrait être gardé à l'esprit lorsque l'on considère et en utilisant lénalidomide dans ce paramètre.

Le taux d'incidence des hémopathies malignes, notamment les tumeurs malignes AML, MDS et à cellules B (y compris le lymphome de Hodgkin), était de 1,31 pour 100 années-personnes pour les groupes légalidomide et de 0,58 pour 100 années-personnes pour les bras placebo (1,02 pour 100 années-personnes pour les patients exposés à légalidomide après ASCT et 0,60 pour 100 années-personnes pour les patients non exposés au légalidomide après ASCT). Le taux d'incidence des SPM de tumeurs solides était de 1,36 pour 100 années-personnes pour le légalidomide. et 1,05 pour 100 années-personnes pour les bras placebo (1,26 pour 100 années-personnes pour les patients exposés au légalidomide après ASCT et 0,60 pour 100 années-personnes pour les patients non exposés au légalidomide après ASCT).

Le risque de survenue de SPM hématologique doit être pris en compte avant d'instaurer le traitement. avec le légalidomide, soit en association avec le melphalan, soit immédiatement après une dose élevée melphalan et ASCT. Les médecins doivent évaluer soigneusement les patients avant et pendant le traitement en utilisant standard cancer dépistage pour apparition de SPM et instituer traitement comme indiqué.

Progression à aigu myéloïde leucémie dans faible- et risque intermédiaire-1 MDS

□ Caryotype

Les variables de base, notamment la cytogénétique complexe, sont associées à la progression vers la LMA chez sujets OMS sont transfusion dépendant et avoir un Del (5q) anomalie. Dans un combiné analyse de deux essais cliniques de le légalidomide dans les syndromes myélodysplasiques à risque faible ou intermédiaire 1, les sujets présentant une cytogénétique complexe présentaient le risque cumulé estimé sur 2 ans le plus élevé progression à LBC (38,6 %). Le estimé 2 ans taux de progression à LBC dans les patients avec un L'anomalie Del (5q) isolée était de 13,8 %, contre 17,3 % pour les patients avec Del (5q) et un supplémentaire cytogénétique anomalie.

En conséquence, le rapport bénéfice/risque du légalidomide lorsque le SMD est associé à Del (5q) et complexe cytogénétique est inconnu.

□ TP53 statut

Une mutation TP53 est présente chez 20 à 25 % des patients atteints de SMD Del 5q à faible risque et est associée à un plus haut risque de progression vers une leucémie myéloïde aiguë (LAM). Dans une analyse post-hoc d'une étude clinique procès de légalidomide dans les syndromes myélodysplasiques à risque faible ou intermédiaire 1 (MDS-004), la durée estimée à 2 ans Le taux de progression vers la LAM était de 27,5 % chez les patients présentant une positivité pour IHC-p53 (1 % niveau seuil de fort coloration nucléaire, en utilisant l'évaluation immunohistochimique de la protéine p53 comme substitut de la mutation TP53 statut) et 3,6 % chez les patients avec une négativité IHC-p53 (p=0,0038) (voir section 4.8)

Progression à autre tumeurs malignes dans manteau cellule lymphome

Dans le lymphome à cellules du manteau, la LMA, les tumeurs malignes à cellules B et le cancer de la peau autre que le mélanome (NMSC) sont identifiés des risques.

Deuxième primaire tumeurs malignes dans folliculaire lymphome

Dans une étude sur le LNHi en rechute/réfractaire incluant des patients atteints de lymphome folliculaire, aucun risque accru de GPS dans le légalidomide/rituximab bras, par rapport à le placebo/rituximab bras, était observé.

Des SPM hématologiques de LMA sont survenues chez 0,29 pour 100 années-personnes dans le bras légalidomide/rituximab contre 0,29 pour 100 années-personnes chez les patients recevant un placebo/rituximab. Le taux d'incidence des SPM hématologiques et des tumeurs solides (à l'exclusion des cancers de la peau autres que le mélanome) étaient de 0,87 pour 100 années-personnes dans le bras légalidomide/rituximab, contre 1,17 pour 100 années-personnes chez les patients recevoir placebo/rituximab avec un suivi médian

de 30.59 mois (plage 0,6 à 50,9 mois).

Les cancers de la peau autres que le mélanome constituent des risques identifiés et comprennent les carcinomes épidermoïdes de la peau ou cellule basale carcinomes.

Les médecins doivent surveiller les patients pour détecter le développement de SPM. Les avantages potentiels de le lénalidomide et le risque de SPM doivent être pris en compte lors de l'examen d'un traitement par lénalidomide.

Hépatique troubles

Hépatique échec, y compris mortel cas, a été rapporté chez des patients traité avec du lénalidomide dans thérapie combinée : insuffisance hépatique aiguë, hépatite toxique, hépatite cytolytique, hépatite cholestatique et des hépatites mixtes cytolytiques et cholestatiques ont été rapportées. Les mécanismes des maladies graves induites par les médicaments l'hépatotoxicité reste inconnue bien que, dans certains cas, une maladie hépatique virale préexistante, élevée ligne de base foie des enzymes, et peut-être traitement avec les antibiotiques pourraient être risque facteurs.

Anormal foie fonction essais étaient communément signalé et étaient en général asymptomatique et réversible en cas d'interruption du traitement. Une fois les paramètres revenus à la valeur initiale, un traitement à une dose plus faible peut être considéré.

Le lénalidomide est excrété par les reins. Il est important d'ajuster la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale afin d'éviter des taux plasmatiques susceptibles d'augmenter le risque d'effets hématologiques plus élevés. réactions ou hépatotoxicité. Une surveillance de la fonction hépatique est recommandée, particulièrement en cas de antécédents ou infection

hépatique virale concomitante ou lorsque le lénalidomide est associé à un médicament des produits connu pour être associé à dysfonctionnement hépatique.

Infection avec ou sans neutropénie

Les patients atteints de myélome multiple sont susceptibles de développer des infections, notamment une pneumonie. Un taux plus élevé de infections ont été observées avec le lénalidomide en association avec la dexaméthasone qu'avec le MPT chez patients atteints de NDMM non éligibles à une greffe et bénéficiant d'un traitement d'entretien au lénalidomide par rapport au placebo chez les patients atteints de NDMM ayant subi une ASCT. Infections de grade ≥ 3 survenus dans un contexte de neutropénie chez moins d'un tiers des patients. Patients avec risque facteurs pour infections devrait être de près surveillé. Tous les patients devrait être informé chercher médical

attention immédiate dès les premiers signes d'infection (par exemple, toux, fièvre, etc.), permettant ainsi une intervention précoce.gestion pour réduire gravité.

Viral réactivation

Des cas de réactivation virale ont été rapportés chez des patients recevant du lénalidomide, notamment des cas graves.cas de zona ou hépatite B virus (VHB) réactivation.

Quelques de la cas de viral réactivation avait un fatal résultat.

Certains cas de réactivation du zona ont entraîné un zona disséminé, une méningite zona ou zona ophtalmique nécessitant un arrêt temporaire ou un arrêt définitif du traitementle traitement avec lénalidomide et antiviral adéquat traitement.

Une réactivation de l'hépatite B a été rarement rapportée chez des patients recevant du lénalidomide et présentant déjà été infecté par le virus de l'hépatite B. Certains de ces cas ont évolué vers une situation aiguë insuffisance hépatique entraînant l'arrêt du lénalidomide et un traitement antiviral adéquat. HépatiteLe statut du virus B doit être établi avant de commencer le traitement par lénalidomide. Pour les patients qui test positif pour l'infection par le VHB, consultation avec un médecin expert dans le traitement de l'hépatite B est recommandée. Des précautions doivent être prises lorsque le lénalidomide est utilisé chez des patients précédemment infecté avec le VHB, y compris les patients OMS sont anti-HBc positif mais AgHBs négatif.

Ces patients doivent être étroitement surveillés pour détecter les signes et symptômes d'une infection active par le VHB.tout au long de la thérapie.

Nouvellement diagnostiqué plusieurs myélome les patients

Il y avait un taux plus élevé d'intolérances (événements indésirables de grade 3 ou 4, événements indésirables graves, arrêt) chez les patients âgés de > 75 ans, stade ISS III, ECOG PS \leq 2 ou CLcr < 60 mL/min lorsque le lénalidomide est administré en association. Les patients doivent être soigneusement évalués quant à leur capacité à tolérer le lénalidomide en association, en tenant compte de l'âge, du stade III de l'ISS, de l'ECOG PS \leq 2 ou CLcr < 60 mL/min (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Cataracte

Des cas de cataracte ont été rapportés avec une fréquence plus élevée chez les patients recevant du lénalidomide en association avec de la dexaméthasone, en particulier en cas d'utilisation prolongée. Surveillance régulière de la capacité visuelle est recommandée.

Progressive multifocal leucoencéphalopathie (PML)

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), y compris des cas mortels, ont été rapportés avec du lénalidomide. Une LEMP a été signalée plusieurs mois à plusieurs années après le début du traitement par lénalidomide. Des cas ont généralement été rapportés chez des patients prenant de la dexaméthasone ou du traitement antérieur par une autre chimiothérapie immunosuppressive. Les médecins doivent surveiller les patients à intervalles réguliers et doit prendre en compte la LEMP dans le diagnostic différentiel chez les patients atteints de aggravation des symptômes neurologiques, des signes ou symptômes cognitifs ou comportementaux. Les patients devraient également il leur est conseillé d'informer leur partenaire ou leurs soignants de leur traitement, car ils peuvent remarquer des symptômes que le patient n'est pas conscient de.

L'évaluation de la LEMP doit reposer sur un examen neurologique, une imagerie par résonance magnétique de analyse du cerveau et du liquide céphalo-rachidien pour détecter l'ADN du virus JC (JCV) par réaction en chaîne par polymérase (PCR) ou une biopsie cérébrale avec test de dépistage du JCV.

Une PCR JCV négative n'exclut pas la LEMP. Supplémentaires suivi et évaluation peut être justifié si Non alternative le diagnostic peut être établi.

Si une LEMP est suspectée, le traitement ultérieur doit être suspendu jusqu'à ce que la LEMP ait été exclue. Si PML est confirmé, le lénalidomide doit être en permanence interrompu.

Lactose intolérance

Les gélules de LENAFA contiennent du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares de l'intolérance au galactose, le déficit total en lactase ou la malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce produit.médicament.

4.5 Interaction avec autre médicaments et autre formes d'interaction

Agents érythropoïétiques ou autres agents susceptibles d'augmenter le risque de thrombose, tels que les hormones traitement substitutif, doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de myélome multiple recevant du lénalidomide.avec dexaméthasone (voir sections 4.4 et 4.8).

Oral contraceptifs

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec les contraceptifs oraux. Le lénalidomide n'est pas une enzyme inducteur. Dans une étude *in vitro* sur des hépatocytes humains, le lénalidomide, à diverses concentrations testées n'a pas induit le CYP1A2, le CYP2B6, le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP3A4/5. Par conséquent, l'induction mène une diminution de l'efficacité des médicaments, y compris des contraceptifs hormonaux, n'est pas attendue si le lénalidomide est administré seul. Cependant, la dexaméthasone est connue pour être un effet faible à modéré. inducteur du CYP3A4 et est susceptible d'affecter également d'autres enzymes ainsi que des transporteurs. Ce n'est peut-être pas le cas

exclu que l'efficacité des contraceptifs oraux puisse être réduite pendant le traitement. Des mesures efficaces à éviter la grossesse doivent être prises (voir sections 4.4 et 4.6).

Warfarine

La co-administration de plusieurs doses de 10 mg de légalidomide n'a eu aucun effet sur la dose unique. pharmacocinétique de la R- et S-warfarine. La co-administration d'une dose unique de 25 mg de warfarine n'a eu aucun effet. effet sur la pharmacocinétique du légalidomide. Cependant, on ne sait pas s'il existe une interaction lors d'une utilisation clinique (traitement concomitant par dexaméthasone). La dexaméthasone est un faible à modérer l'inducteur enzymatique et son effet sur la warfarine est inconnu. Surveillance étroite de la warfarine concentration est conseillé pendant le traitement.

Digoxine

L'administration concomitante avec 10 mg de légalidomide une fois par jour a augmenté l'exposition plasmatique de digoxine (0,5 mg, dose unique) de 14 % avec un IC à 90 % (intervalle de confiance) [0,52 %-28,2 %]. Ce n'est pas savoir si l'effet sera différent lors de l'utilisation clinique (doses de légalidomide plus élevées et traitement concomitant par dexaméthasone). Il est donc nécessaire de surveiller la concentration de digoxine. informé pendant traitement au légalidomide.

Statines

Il existe un risque accru de rhabdomyolyse lorsque les statines sont administrées avec le légalidomide, qui peut être simplement additif. Une surveillance clinique et biologique renforcée est justifiée notamment pendant la période premières semaines de traitement.

Dexaméthasone

La co-administration de doses uniques ou multiples de dexaméthasone (40 mg une fois par jour) n'a aucun effet clinique. effet pertinent sur le dose multiple pharmacocinétique de lénalidomide (25 mg une fois par jour).

Interactions avec P-glycoprotéine (P-gp) inhibiteurs

In vitro, le lénalidomide est un substrat de la P-gp, mais n'est pas un inhibiteur de la P-gp. Co-administration de plusieurs doses de quinidine, un puissant inhibiteur de la P-gp (600 mg, deux fois par jour) ou de la P-gp modérée inhibiteur/substrat temsirolimus (25 mg) a Non cliniquement pertinent effectuer sur le pharmacocinétique de lénalidomide (25 mg). La co-administration de lénalidomide ne modifie pas la pharmacocinétique de temsirolimus.

4.6 La fertilité, grossesse et lactation

En raison de son potentiel tératogène, le lénalidomide doit être prescrit dans le cadre d'un programme de prévention de la grossesse. Programme (voir section 4.4), sauf s'il existe des preuves fiables que le patient n'a pas maternité potentiel.

Femmes de la procréation potentiel / La contraception dans mâles et les femelles

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace. Si la grossesse survient dans une femme traitée par lénalidomide, le traitement doit être arrêté et la patiente doit être orientée vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour évaluation et conseil. Si la grossesse survient dans un partenaire d'un patient de sexe masculin prenant du lénalidomide, il est recommandé d'orienter la partenaire féminine vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour évaluation et des

conseils.

Le lénalidomide est présent dans le sperme humain à des niveaux extrêmement faibles pendant le traitement et est indétectable dans le sperme humain 3 jours après l'arrêt de la substance chez le sujet sain (voir rubrique 5.2). Comme une précaution et en tenant compte des populations particulières à temps d'élimination prolongé telles que les reins. déficience, tous les patients de sexe masculin prenant du lénalidomide doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement, pendant l'interruption du traitement et pendant 1 semaine après l'arrêt du traitement si leur partenaire est enceinte ou de maternité potentiel et n'a pas la contraception.

Grossesse

Le lénalidomide est structurellement apparenté à la thalidomide. La thalidomide est un actif tératogène humain connu substance que provoque de graves dangers pour la vie naissance défauts.

Le lénalidomide a induit chez le singe des malformations similaires à celles décrites avec la thalidomide (voir paragraphe 5.3). Par conséquent, un effet tératogène du lénalidomide est attendu et le lénalidomide est contre-indiqué pendant grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement maternel

On ne sait pas si le lénalidomide est excrété dans le lait maternel.

L'allaitement maternel doit donc être abandonné pendant thérapie avec du lénalidomide.

La fertilité

Une étude de fertilité chez des rats recevant des doses de lénalidomide allant

jusqu'à 500 mg/kg (environ 200 à 500 fois la (doses humaines de 25 mg et 10 mg, respectivement, basées sur la surface corporelle) n'ont produit aucun effet indésirable. effets sur la fertilité et non parental toxicité.

4.7 Effets sur capacité conduire et utiliser Machines

Le lénalidomide a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Fatigue, des étourdissements, une somnolence, des vertiges et une vision floue ont été rapportés avec l'utilisation de lénalidomide. Donc, prudence est recommandé en conduisant ou en fonctionnement Machines.

4.8 Indésirable effets

Résumé de le sécurité profil

Myélome multiple nouvellement diagnostiqué : patients ayant subi une ASCT et traités par lénalidomide entretien

Une approche conservatrice a été appliquée pour déterminer les effets indésirables du CALGB 100104. les effets indésirables décrits dans le tableau 1 comprenaient les événements rapportés après HDM/ASCT ainsi que les événements de la période de traitement d'entretien. Une deuxième analyse qui a identifié les événements survenus après le début du traitement d'entretien suggère que les fréquences décrites dans le tableau 1 peuvent être supérieures à effectivement observés pendant la période de traitement d'entretien. Dans IFM 2005-02, les effets indésirables étaient depuis la maintenance traitement période seulement.

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

□ Pneumonie (10,6 % ; combiné terme) de IFM 2005-02

□ Poumon infection (9,4 % [9.4 % après le commencer d'entretien traitement]) depuis CALGB 100104

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

Dans l'étude CALGB 100104, les effets indésirables observés plus fréquemment avec le lénalidomide d'entretien que le placebo étaient la neutropénie (79,0 % [71,9 % après le début du traitement d'entretien traitement]), thrombocytopénie (72,3 % [61,6 %]), diarrhée (54,5 % [46,4 %]), éruption cutanée (31,7 % [25,0 %]), supérieur respiratoire tract infection (26,8 % [26,8 %]), fatigue (22,8 % [17,9 %]), leucopénie (22,8 % [18,8 %]) et anémie (21,0 % [13,8 %]).

Patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une greffe recevant du lénalidomide dans combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone

Dans l'étude SWOG S0777, les effets indésirables graves observés plus fréquemment (≥ 5 %) avec lénalidomide en association avec le bortézomib intraveineux et la dexaméthasone qu'avec le lénalidomide dans combinaison avec la dexaméthasone étaient :

□ Hypotension (6,5 %), poumon infection (5,7 %), déshydratation (5,0 %)

Les effets indésirables observés plus fréquemment avec le lénalidomide en association au bortézomib et dexaméthasone que avec lénalidomide dans combinaison avec dexaméthasone étaient: Fatigue (73,7 %), périphérique neuropathie (71,8 %), thrombocytopénie (57,6 %), constipation (56,1 %), hypocalcémie (50,0 %).

Myélome multiple nouvellement diagnostiqué : patients non éligibles à une greffe traités avec lénalidomide dans combinaison avec faible dose de dexaméthasone

Les effets indésirables graves observés plus fréquemment ($\geq 5\%$) avec lénalidomide dans combinaison avec de la dexaméthasone à faible dose (Rd et Rd18) qu'avec le melphalan, la prednisone et la thalidomide (MPT) étaient:

- Pneumonie (9,8 %)
- Rénal échec (y compris aigu) (6,3 %)

Les effets indésirables observés plus fréquemment avec Rd ou Rd18 qu'avec le MPT étaient : diarrhée (45,5 %), fatigue (32,8 %), maux de dos (32,0 %), asthénie (28,2 %), insomnie (27,6 %), éruption cutanée (24,3 %), diminution appétit (23,1 %), toux (22,7 %), fièvre (21,4 %), et spasmes musculaires (20,5 %).

Myélome multiple nouvellement diagnostiqué : patients non éligibles à une greffe traités avec lénalidomide dans combinaison avec melphalan et prednisone

Les effets indésirables graves observés plus fréquemment ($\geq 5\%$) avec le melphalan, la prednisone et lénalidomide suivi d'un traitement d'entretien au lénalidomide (MPR+R) ou de melphalan, prednisone et lénalidomide suivi d'un placebo (MPR+p) que le melphalan, la prednisone et le placebo suivis de placebo (MPp+p) étaient:

- Fébrile neutropénie (6,0 %)
- Anémie (5,3 %)

Les effets indésirables observés plus fréquemment avec MPR+R ou MPR+p qu'avec MPp+p étaient : neutropénie (83,3 %), anémie (70,7 %), thrombocytopénie (70,0 %), leucopénie (38,8 %), constipation (34,0 %), diarrhée (33,3 %), éruption cutanée (28,9 %), fièvre (27,0 %), œdème périphérique (25,0 %), toux (24,0 %), diminution de l'appétit (23,7 %), et l'asthénie (22,0 %).

Plusieurs myélome : patients avec à moins un avant thérapie

Dans deux études de phase 3 contrôlées par placebo, 353 patients atteints de myélome multiple ont été exposés à la combinaison de lénalidomide/dexaméthasone et 351 à la combinaison de placebo/dexaméthasone.

Les effets indésirables les plus graves observés plus fréquemment avec la combinaison de lénalidomide/dexaméthasone que la combinaison de placebo/dexaméthasone étaient :

- Veineux thromboembolie (profond thrombose veineuse, pulmonaire embolie) (voir section 4.4)
- Grade 4 neutropénie (voir section 4.4).

Les effets indésirables observés, plus fréquents avec le lénalidomide et la dexaméthasone que le placebo et la dexaméthasone dans les essais cliniques groupés sur le myélome multiple (MM-009 et MM-010) étaient la fatigue (43,9 %), la neutropénie (42,2 %), la constipation (40,5 %), la diarrhée (38,5 %), muscle crampe (33,4 %), anémie (31,4 %), thrombocytopénie (21,5 %), et éruption cutanée (21,2 %).

Myélodysplasique syndrome

Le profil de sécurité de lénalidomide dans les patients avec myélodysplasique syndrome est basé sur des données depuis un total de 286 patients issus d'une étude de phase 2 et d'une étude de phase 3 (voir rubrique 5.1). Dans la phase 2, tous les 148 patients étaient sous traitement par lénalidomide. Dans l'étude de phase 3, 69 patients étaient sous lénalidomide 5 mg, 69 patients sous lénalidomide 10 mg et 67 patients sous placebo au cours de l'étude, en double aveugle.

La plupart des réactions négatives se produisent pendant les 16 premières semaines de thérapie avec lénalidomide. Les réactions négatives sérieuses incluent :

- Veineux thromboembolie (profond veine thrombose, pulmonaire embolie) (voir paragraphe 4.4)
- Grade 3 ou 4 neutropénie, fébrile neutropénie et Grade 3 ou 4 thrombocytopénie (voir section 4.4).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés et survenus plus fréquemment avec le lénalidomide par rapport au bras de contrôle dans

le phase 3 étude étaient neutropénie (76,8 %), thrombocytopénie (46,4 %), diarrhée (34,8 %), constipation (19,6 %), nausée (19,6 %), prurit (25,4 %), éruption cutanée (18.1 %), fatigue (18,1%) et muscle spasmes (16,7%).

Manteau cellule lymphome

Le dans l'ensemble sécurité profil de lénalidomide dans les patients avec manteau cellule lymphome est basé sur données depuis

254 patients d'une étude randomisée et contrôlée de phase 2 MCL-002

(voir rubrique 5.1). En plus, négatif médicament réactions depuis favorable étude MCL-001 avoir a été inclus dans tableau 3.

Le sérieux négatif réactions observé plus fréquemment dans étude MCL-002 (avec un différence de à moins 2 pourcentage points) dans le lénalidomide bras comparé à le contrôle bras étaient:

- Neutropénie (3,6 %)
- Pulmonaire embolie (3,6 %)
- Diarrhée (3,6 %)

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec le lénalidomide bras par rapport avec le contrôle bras dans étude MCL-002 étaient 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 étude MCL-002 là était dans l'ensemble un apparent augmenter dans tôt (dans 20 semaines) décès. Les patients avec haut tumeur fardeau à ligne de base sont à augmenté risque de tôt la mort, 16/81 (20 %) tôt décès dans le lénalidomide bras et 2/28 (7 %) tôt décès dans le contrôle bras. Dans 52 semaines correspondant Les figures étaient 32/81 (39,5 %) et 28/06 (21 %) (voir section 5.1).

Pendant traitement faire du vélo 1, 11/81 (14 %) les patients avec haut tumeur fardeau étaient retiré depuis thérapie dans le lénalidomide bras contre. 1/28 (4

%) dans le contrôle groupe. Le principal raison pour traitement retrait pour les patients avec une charge tumorale élevée au cours du cycle de traitement 1 dans le bras légalidomide était défavorable événements, 7/11 (64 %). Une charge tumorale élevée était définie comme au moins une lésion \geq 5 cm de diamètre ou 3 lésions \geq 3 cm.

Folliculaire lymphome

Le profil de sécurité global du légalidomide en association avec le rituximab chez les patients ayant déjà le lymphome folliculaire traité est basé sur les données de 294 patients d'une étude de phase 3 randomisée et contrôlée. étude NHL-007. De plus, les effets indésirables des médicaments issus de l'étude complémentaire NHL-008 ont été inclus dans Tableau 5.

Les effets indésirables graves observés le plus fréquemment (avec une différence d'au moins 1 pourcentage) point) dans l'étude NHL-007 dans le bras légalidomide/rituximab comparé au bras placebo/rituximab étaient:

- Fébrile neutropénie (2,7 %)
- Pulmonaire embolie (2,7 %)
- Pneumonie (2,7 %)

Dans l'étude NHL-007, les effets indésirables observés plus fréquemment sous légalidomide/rituximab par rapport au bras placebo/rituximab (avec une fréquence au moins 2 % plus élevée entre les bras) étaient neutropénie (58,2 %), diarrhée (30,8 %), leucopénie (28,8 %), constipation (21,9 %), toux (21,9 %) et fatigue (21,9 %).

Tabulé liste de négatif réactions

Les effets indésirables observés chez les patients traités par légalidomide sont répertoriés ci-dessous par système d'organe. classe et fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant gravité. Fréquences sont défini comme : très commun (\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 < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), nonconnu (ne peut pas être estimé à partir de la disponible données).

Les effets indésirables ont été inclus dans la catégorie appropriée dans le tableau ci-dessous selon le plus élevé fréquence observé dans n'importe quel de la clinique principale essais.

Tabulé résumé pour monothérapie dans MM

Le tableau suivant est dérivé des données recueillies au cours des études NDMM chez des patients ayant subi une ASCT traitée avec un entretien au lénelidomide. Les données n'ont pas été ajustées selon les une durée de traitement plus longue dans les bras contenant du lénelidomide s'est poursuivie jusqu'à progression de la maladie contre le placebo les bras dans le pivot plusieurs études sur le myélome (voir paragraphe 5.1).

Tableau 1. Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques menés chez des patients atteints de myélome multiple traités par lénelidomide thérapie d'entretien

Organe système Classe/Préfére Terme	Tous ADR/Fréquence	Grade 3-4 ADR/Fréquence
Infections et Infestations	<u>Très commun</u> Pneumonie \diamond^a , Supérieure infection des voies respiratoires, Infection neutropénique, Bronchite \diamond , Grippe \diamond , Gastro-entérite \diamond , Sinusite, Rhinopharyngite,	<u>Très commun</u> Pneumonie \diamond^a , Neutropénique infection <u>Commun</u> Sepsis \diamond^b , Bactériémie, Poumon infection \diamond , voies respiratoires inférieures infection bactérienne des voies respiratoires, Bronchite

	Rhinite <u>Commun</u> Infection \diamond , Voies urinaires infection $\diamond, *$, voies respiratoires inférieures tract infection, Poumon infections \diamond	\diamond , Grippe \diamond , Gastro-entérite \diamond , zona \diamond , Infection \diamond
Système Organe Classe/Préfére Terme	Tous ADR/Fréquence	Grade 3-4 ADR/Fréquence
Tumeurs bénignes, Malin et Non spécifié (y compris kystes et polypes)	<u>Commun</u> Myélodysplasique syndrome $\diamond, *$	
Système sanguin et lymphatique Troubles	<u>Très commun</u> Neutropénie [^] \diamond , fébrile neutropénie [^] \diamond , Thrombocytopénie [^] \diamond , Anémie, Leucopénie \diamond , Lymphopénie	<u>Très commun</u> Neutropénie [^] \diamond , fébrile neutropénie [^] \diamond , Thrombopénie [^] \diamond , Anémie, Leucopénie \diamond , Lymphopénie <u>Commun</u> Pancytopénie \diamond
Métabolisme et Nutrition Troubles	<u>Très commun</u> Hypokaliémie	<u>Commun</u> Hypokaliémie, Déshydratation
Nerveux Système Troubles	<u>Très commun</u> Paresthésie <u>Commun</u> Périphérique neuropathie	<u>Commun</u> Mal de tête
Vasculaire Troubles	<u>Commun</u> Pulmonaire embolie $\diamond, *$	<u>Commun</u> Profond veine thrombose [^] \diamond, d

Respiratoire, Thoracique et Troubles médiastinaux	<u>Très commun</u> Toux <u>Commun</u> Dyspnée [◇] , Rhinorrhée	<u>Commun</u> n Dyspné e [◇]
Gastro-intestinal Troubles	<u>Très commun</u> Diarrhée, Constipation, Abdominal douleur, Nausée <u>Commun</u> Vomissements, douleurs abdominales supérieur	<u>Commun</u> Diarrhée, Vomissement, Nausée
Hépatobiliaire Troubles	<u>Très commun</u> Foie anormal fonction essais	<u>Commun</u> Foie anormal fonction essais
Peau et Sous-cutané Tissu Troubles	<u>Très commun</u> Éruption cutanée, Sec peau	<u>Commun</u> Éruption cutanée, Prurit
Appareil locomoteur et Conjonctif Tissu Troubles	<u>Très commun</u> Muscle spasmes <u>Commun</u> Myalgie, Appareil locomoteur douleur	
Troubles généraux et Administration Site Conditions	<u>Très commun</u> Fatigue, Asthénie, Pyrexie	<u>Commun</u> Fatigue, Asthénie

[◇] Négatif réactions signalé comme sérieux dans clinique essais dans les patients avec NDMM OMS avait subi ASCT

* S'applique trop sérieux négatif médicament réactions seulement

[^] Voir section 4.8 description de effet indésirable sélectionné réactions

^{un} terme d'EI combiné « Pneumonie » inclut les PT suivants : Bronchopneumonie, pneumonie lobaire,

Pneumocystis jirovecipneumonie, Pneumonie, Pneumonie klebsiella, Pneumonie légionelle, Pneumonie mycoplasémique, Pneumonie pneumocoque, Pneumonie streptocoque, Pneumonie viral, Poumon désordre, Pneumopathie
^b "État septique" combiné AE terme comprend le suivant PT : Bactérien état septique, Pneumocoque état septique, Septique choc, Staphylocoque état septique

^c Le terme EI combiné « Neuropathie périphérique » comprend les termes privilégiés (PT) suivants : Neuropathie périphérique, Périphériquesensoriel neuropathie, Polyneuropathie

^d Le terme EI combiné « Thrombose veineuse profonde » inclut les PT suivants : Thrombose veineuse profonde, Thrombose, thrombose

Tabulé résumé pour combinaison thérapie dans MM

Le tableau suivant est dérivé des données recueillies au cours des études sur le myélome multiple avec thérapie combinée. Les données n'ont pas été ajustées en fonction de la durée plus longue du traitement dans les bras contenant du lénalidomide ont été poursuivis jusqu'à progression de la maladie par rapport aux bras comparateurs dans le groupe études pivots sur le myélome multiple (voir rubrique 5.1).

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

Système Organe Classe / Préfére Terme	Tous ADR/Fréquence	Grade 3-4 ADR/Fréquence
Infections et Infestations	<p><u>Très commun</u> Pneumonie ^{◇,◇◇}, Voies respiratoires supérieures infection [◇], bactérienne, virale et fongique infections (y compris opportunistes) infections) [◇], Rhinopharyngite, Pharyngite, Bronchite [◇], Rhinite</p> <p><u>Commun</u> Sepsis ^{◇,◇◇}, Infection pulmonaire ^{◇◇}, Voies urinaires infection ^{◇◇},</p>	<p><u>Commun</u> Pneumonie ^{◇,◇◇}, Bactérienne, virale et infections fongiques (y compris infections opportunistes) [◇], Cellulite [◇], Sepsis ^{◇,◇◇}, Poumon infection ^{◇◇}, Bronchite [◇], Infection des voies respiratoires ^{◇◇}, Infection</p>

	Sinusite [◇]	des voies urinaires ^{◇◇} , Entérocolite infectieux
Tumeurs Bénin, Malin et Non spécifié (y compris des kystes et polype s)	<u>Rare</u> Carcinome basocellulaire ^{^,◇} , Peau épidermoïdecancer ^{^,◇,*}	<u>Commun</u> Leucémie myéloïde aiguë [◇] , Myélodysplasique syndrome [◇] , Carcinome épidermoïde de peau [^] ^{,◇,**} <u>Rare</u> Leucémie aiguë de type T [◇] , Basal cellule carcinome ^{^,◇} , Tumeur lyse syndrome
Du sang et Lympha tique Système Trouble s	<u>Très commun</u> Neutropénie ^{^,◇,◇◇} , Thrombopénie ^{^,◇,◇◇} , Anémie [◇] , Trouble hémorragique [^] , Leucopénie, Lymphopénie <u>Commun</u> Fébrile neutropénie ^{^,◇} , Pancytopénie [◇] <u>Rare</u> Hémolyse, hémolytique auto- immune anémie, Hémolytique	<u>Très commun</u> Neutropénie ^{^,◇,◇◇} , Thrombocytopénie ^{^,◇,◇◇} ,Anémie [◇] , Leucopénie, Lymphopénie <u>Commun</u> Neutropénie fébrile [^] [◇] , Pancytopénie [◇] , hémolytique anémie <u>Rare</u> Hypercoagulation, Coagulopathie

	anémie	
Système immunitaire Troubles	<u>Rare</u> Hypersensibilité^	
Endocrine Troubles	<u>Commun</u> Hypothyroïdie	
Métabolisme et Nutrition Troubles	<u>Très commun</u> Hypokaliémie $\diamond, \diamond\diamond$, Hyperglycémie, Hypoglycémie, Hypocalcémie \diamond , Hyponatrémie \diamond , Déshydratation $\diamond\diamond$, Diminué appétit $\diamond\diamond$, Poids diminué <u>Commun</u> Hypomagnésémie, hyperuricémie, Hypercalcémie +	<u>Commun</u> Hypokaliémie $\diamond, \diamond\diamond$, Hyperglycémie, Hypocalcémie \diamond , Diabète sucré \diamond , Hypophosphatémie, Hyponatrémie \diamond , Hyperuricémie, Goutte, Déshydratation $\diamond\diamond$, Diminution appétit $\diamond\diamond$, Poids diminué
Organe système Classe / Préféré Terme	Tous ADR/Fréquence	Grade 3-4 ADR/Fréquence
Psychiatrique Troubles	<u>très commun</u> Dépression, Insomnie <u>Rare</u> Perte de libido	<u>Commun</u> Dépression, Insomnie

<p>Système nerveux Troubles</p>	<p><u>Très commun</u> Neuropathies périphériques $\diamond\diamond$, Paresthésie, Vertiges $\diamond\diamond$, Tremblement, Dysgueusie, Mal de tête</p> <p><u>Commun</u> Ataxie, troubles de l'équilibre, syncope $\diamond\diamond$, Névralgie, Dysesthésie</p>	<p><u>Très commun</u> Périphérique neuropathies $\diamond\diamond$</p> <p><u>Commun</u> Accident vasculaire cérébral \diamond, Vertiges $\diamond\diamond$, Syncope $\diamond\diamond$, Névralgie</p> <p><u>Rare</u> Hémorragie intracrânienne[^], Accident ischémique transitoire, Cérébral ischémie</p>
<p>Œil Troubles</p>	<p><u>Très commun</u> Cataractes, Flou vision</p> <p><u>Commun</u> Visuel réduit acuité</p>	<p><u>Commun</u> Cataracte</p> <p><u>Rare</u> Cécité</p>
<p>Oreille et Labyrinthe Troubles</p>	<p><u>Commun</u> Surdité (Y compris hypoacousie), Acouphène</p>	
<p>Cardiaque Troubles</p>	<p><u>Commun</u> Un procès fibrillation $\diamond,\diamond\diamond$, Bradycardie</p> <p><u>Rare</u> Arythmie, allongement de l'intervalle QT, auriculaire battement, Extrasystoles ventriculaires</p>	<p><u>Commun</u> Infarctus du myocarde (y compris aiguë)[^] \diamond, Fibrillation auriculaire $\diamond,\diamond\diamond$, Insuffisance cardiaque congestive \diamond, Tachycardie, Cardiaque échec $\diamond,\diamond\diamond$, Myocardique ischémie \diamond</p>

<p>Vasculaire Troubles</p>	<p><u>Très commun</u> Événement thromboembolique veineux^, thrombose veineuse profonde à prédominance et pulmonaire embolie^ ,^{◊,◊◊}, Hypotension ◊◊</p> <p><u>Commun</u> Hypertension, Ecchymose^</p>	<p><u>Très commun</u> Événements thromboemboliques veineux ^,veine principalement profonde thrombose et pulmonaire embolie^ ,^{◊,◊◊}</p> <p><u>Commun</u> Vascularite, hypotension ◊◊, Hypertension</p> <p><u>Rare</u> Ischémie, ischémie périphérique, Sinus veineux intracrânien thrombose</p>
<p>Respiratoire, Thoracique et Médiastinal Troubles</p>	<p><u>Très commun</u> Dyspnée ◊,◊◊, Épistaxis^, Toux</p> <p><u>Commun</u> Dyspho nie</p>	<p><u>Commun</u> Respiratoire détresse ◊, Dyspnée ◊,◊◊, Douleur pleurétique ◊◊, Hypoxie ◊◊</p>
<p>Organe système Classe / Préfé Terme</p>	<p>Tous ADR/Fréquence</p>	<p>Grade 3-4 ADR/Fréquence</p>

<p>Gastro-intestinal Troubles</p>	<p><u>Très commun</u> Diarrhée ^{◇,◇◇}, Constipation [◇], Abdominale douleur ^{◇◇}, Nausée, Vomissements ^{,◇◇}, Dyspepsie, Sec bouche, stomatite</p> <p><u>Commun</u> Hémorragie gastro-intestinale (y compris hémorragie rectale, hémorroïdaire hémorragie, hémorragie d'ulcère gastroduodénal et gingival saignement)^{^,◇◇}, Dysphagie</p> <p><u>Rare</u> Colite, Cécite</p>	<p><u>Commun</u> Gastro-intestinal hémorragie^{^,◇,◇◇}, Intestin grêle obstruction ^{◇◇}, Diarrhée ^{◇◇}, Constipation [◇], Douleurs abdominales ^{◇◇}, Nausée, Vomissements ^{◇◇}</p>
<p>Hépatobiliaire Troubles</p>	<p><u>Très commun</u> L'alanine aminotransférase a augmenté, Aspartate aminotransférase augmenté</p> <p><u>Commun</u> Lésion hépatocellulaire ^{◇◇}, Foie anormal fonction essais [◇], Hyperbilirubinémie</p> <p><u>Rare</u> Hépatique échec [^]</p>	<p><u>Commun</u> Cholestase [◇], Hépatotoxicité, Lésion hépatocellulaire ^{◇◇}, Alanine l'aminotransférase a augmenté, Foie anormal fonction essais [◇]</p> <p><u>Rare</u> Hépatique échec [^]</p>

<p>La peau et Sous-cutané Tissu Troubles</p>	<p><u>Très commun</u> Éruptions cutanées ^{◇◇}, Prurit</p> <p><u>Commun</u> Urticaire, Hyperhidrose, Peau sèche, Peau hyperpigmentation, Eczéma, Érythème</p> <p><u>Rare</u> Éruption médicamenteuse avec éosinophilie et systémique symptômes ^{◇◇}, décoloration de la peau, Photosensibilité réaction</p>	<p><u>Comm</u> <u>un</u> Érupti ons cutané es ^{◇◇}</p> <p><u>Rare</u> Éruption médicamenteuse avec éosinophilie et systémique symptômes ^{◇◇}</p>
<p>Appareil locomoteur et Connectif Tissu Troubles</p>	<p><u>Très commun</u> Faiblesse musculaire ^{◇◇}, Spasmes musculaires, Os douleur [◇], Tissu musculo-squelettique et conjonctif douleur et inconfort (y compris le dos douleur ^{◇,◇◇}), Douleur dans les extrémités, Myalgie, Arthralgie [◇]</p> <p><u>Commun</u> Articulatio n gonflemen t</p>	<p><u>Commun</u> Faiblesse musculaire ^{◇◇}, Douleurs osseuses [◇], Musculo-squelettique et conjonctif douleur et inconfort des tissus (y compris dos douleur ^{◇,◇◇})</p> <p><u>Rare</u> Articulatio n gonflemen t</p>

Rénal et Urinaire Troubles	<u>Très commun</u> Rénal échec (y compris aigu) ^{◇,◇◇} <u>Commun</u> Hématurie [^] , rétention urinaire, urinaireincontinence <u>Rare</u> Acquis Fanconi syndrome	<u>Rare</u> Rénal tubulaire nécrose
Organe système Classe / Préféré Terme	Tous ADR/Fréquence	Grade 3-4 ADR/Fréquence
Reproducteur Système et Sein Troubles	<u>Commun</u> Érectile dysfonctionnement	
Général Troubles et Administration Site Conditions	<u>Très commun</u> Fatigue ^{◇,◇◇} , Œdème (y compris périphériqueœdème), Pyrexie ^{◇,◇◇} , Asthénie, Grippecomme le syndrome de la maladie (y compris la fièvre, toux , myalgie, douleurs musculo-squelettiques, mal de tête et rigueurs) <u>Commun</u> Poitrine douleur ^{◇,◇◇} , Léthargie	<u>Très commun</u> Fatigue ^{◇,◇◇} <u>Commun</u> Œdème périphérique, fièvre ^{◇,◇◇} ,Asthénie
Enquêtes	<u>Très commun</u> Sang alcalin phosphatase augmenté <u>Commun</u> C-réactif protéine augmenté	

Blessure, Empoisonnement et De procédure Complications	<u>Commun</u> Automne, Contusion^	
---	--------------------------------------	--

∞∞ Indésirable réactions signalé comme sérieux dans clinique essais dans les patients avec NDMM OMS avait reçu lénalidomide dans combinaison avec bortézomib et dexaméthasone

^ Voir section 4.8 description de choisi négatif réactions

◇ Effets indésirables rapportés comme graves dans les essais cliniques chez des patients

atteints de myélome multiple traités par lénalidomide combinaison avec la dexaméthasone, ou avec melphalan et prednisone

+ S'applique trop sérieux négatif médicament réactions seulement

* Un cancer épidermoïde de la peau a été rapporté dans des essais cliniques

chez des patients atteints de myélome préalablement traités

lénalidomide/dexaméthasone par rapport à contrôles

** Un carcinome épidermoïde de la peau a été signalé lors d'un essai clinique mené chez

des patients atteints d'un myélome nouvellement diagnostiqué avec

lénalidomide/dexaméthasone par rapport à contrôles

Tabulé résumé depuis monothérapie

Le suivant les tables sont dérivé depuis données rassemblé pendant le principal études dans monothérapie pour myélodysplasique syndrome et manteau cellule lymphome.

Tableau 3. ADR signalé dans clinique essais dans les patients avec myélodysplasique syndrome traité avec lénelidomide#

Système Organe Classe /Préfére Terme	Tous ADR/Fréquence	Grade 3-4 ADR/Fréquence
Infections et Infestation s	<u>Très commun</u> Bactérien, viral et fongique infections(y compris opportuniste infections) ◊	<u>Très commun</u> Pneumonie ◊ <u>Commun</u> Bactérien, viral et fongique infections (y compris les infections opportunistes) ◊, Bronchite
Sang et Lymphatique Système Troubles	<u>Très commun</u> Thrombocytopénie ^{^,◊} , Neutropénie ^{^,◊} , Leucopénie	<u>Très commun</u> Thrombocytopénie ^{^,◊} , Neutropénie ^{^,◊} , Leucopénie <u>Commun</u> Fébrile neutropénie ^{^,◊}
Endocrine Troubles	<u>Très commun</u> Hypothyroïdie	

Métabolisme et Nutrition Troubles	<u>Très commun</u> Diminué appétit <u>Commun</u> Fer surcharge, Poids diminué	<u>Commun</u> Hyperglycémie ◊, Diminué appétit
Psychiatrique Troubles		<u>Commun</u> Modifié humeur ◊,-
Nerveux Système Troubles	<u>Très commun</u> Vertiges, Mal de tête <u>Commun</u> Paresthésie	
Cardiaque Troubles		<u>Commun</u> Aigu myocardique infarctus^ ◊ , Un procès fibrillation ◊, Insuffisance cardiaque ◊
Vasculaire Troubles	<u>Commun</u> Hypertension, Hématome	<u>Commun</u> Veineux thromboembolique événements, principalement profond veine thrombose et pulmonaire embolie^ ◊
Respiratoire, Thoracique et Médiastinal Troubles	<u>Très commun</u> Épistaxis^	
Gastro-intestinal Troubles	<u>Très commun</u> Diarrhée ◊, Douleurs abdominales (y compris supérieur), Nausée, Vomissement, Constipation <u>Commun</u> Sec bouche, Dyspepsie	<u>Commun</u> Diarrhée ◊, Nausée, Mal aux dents
Hépatobiliaire Troubles	<u>Commun</u> Anormal foie fonction essais	<u>Commun</u> Anormal foie fonction essais
Peau et Sous-cutané Tissu Troubles	<u>Très commun</u> éruptions cutanées, Sec Peau, Prurit	<u>Commun</u> éruptions cutanées, Prurit
Appareil locomoteur et Tissu conjonctif Troubles	<u>Très commun</u> Muscle spasmes, Appareil locomoteur douleur (y compris dos douleur ◊ et douleur dans extrémité), Arthralgie, Myalgie	<u>Commun</u> Mal de dos ◊

Rénal et Urinaire Troubles		<u>Commun</u> <u>Rénal</u> échec \diamond
Général Troubles et Site administratif Conditions	<u>Très commun</u> Fatigue, Périphérique œdème, Grippe comme le syndrome de la maladie (y compris la fièvre, toux, pharyngite, myalgie, musculo-squelettique douleur, mal de tête)	<u>Comm</u> <u>un</u> Pyrexie
Blessure, Empoisonnement et De procédure Complications		<u>Comm</u> <u>un</u> Autom ne

[^]voir section 4.8 description de choisis négatifs réactions

\diamond Négatif événements signalé comme sérieux dans myélodysplasique syndrome clinique essais

-Modifié humeur était signalé comme un commun sérieux négatif événement dans le myélodysplasique syndrome phase 3 étude; il n'était pas signalé comme un Grade 3 ou 4 négatif événement

Algorithme appliqué pour inclusion dans le RCP: Tous ADR capturé par le phase 3 étude algorithme sont inclus dans le UERCP. Pour ces ADR, une vérification complémentaire de la fréquence des EIM captés par l'algorithme de l'étude de phase 2 était entrepris et, si la fréquence de l'ADR dans le phase 2 étude était plus haut que dans le phase 3 étude, l'événement était inclus dans le UE RCP à la fréquence il s'est produit dans le phase 2 étude.

Algorithme appliqué pour myélodysplasique syndrome :

- Myélodysplasique syndrome phase 3 étude (en double aveugle sécurité population, différence entre lénalidomide 5/10 mg et placebo par initial dosage régime se produisant à moins 2 sujets)
 - Tous apparus en cours de traitement négatifs événements avec $\geq 5\%$ de sujets dans lénalidomide et à moins 2% différence dans proportion entre lénalidomide et placebo
 - Tous apparus en cours de traitement Grade 3 ou 4 négatifs événements dans 1% de sujets dans lénalidomide et à moins 1% de différence dans proportion entre le lénalidomide et placebo
 - Tous apparus en cours de traitement sérieux négatifs événements dans 1% de sujets dans lénalidomide et à moins 1% différence dans proportion entre le lénalidomide et placebo
- Myélodysplasique syndrome phase 2 étude
 - Tous apparus en cours de traitement négatifs événements avec $\geq 5\%$ de lénalidomide traités sujets
 - Tous apparus en cours de traitement Grade 3 ou 4 événements indésirables dans 1% de lénalidomide traités sujets
 - Tous apparus en cours de traitement sérieux négatifs événements dans 1% de lénalidomide traités sujets

Tableau 4. ADR signalé dans clinique essais dans les patients avec manteau cellule lymphome traité avec légalidomide

Organe système Classe / Préfére Terme	Tous ADR/Fréquence	Grade 3-4 ADR/Fréquence
Infections et Infestations	<p><u>Très commun</u> Infections bactériennes, virales et fongiques (y compris les infections opportunistes) ◊ , Rhinopharyngite, Pneumonie ◊</p> <p><u>Comm un</u> Sinusite</p>	<p><u>Commun</u> Infections bactériennes, virales et fongiques (y compris les infections opportunistes) ◊ ,Pneumonie ◊</p>
Tumeurs Bénin, Malin et Non spécifié (y compris kystes et polypes)	<p><u>Commun</u> Tumeur éclater réaction</p>	<p><u>Commun</u> Tumeur éclater réaction, Squameux peau cancer^ ◊, Basal cellule carcinome^ ◊</p>
Du sang et Lymphatique Système Troubles	<p><u>Très commun</u> Thrombopénie^, Neutropénie^ ◊, Leucopénie ◊, Anémie ◊</p> <p><u>Commun</u> Fébrilè neutropénie^ ◊</p>	<p><u>Très commun</u> Thrombopénie^, Neutropénie^ ◊, Anémie ◊</p> <p><u>Commun</u> Fébrilè neutropénie^ ◊, Leucopénie ◊</p>
Métabolisme et Nutrition Troubles	<p><u>Très commun</u> Diminué appétit, Poids diminué, Hypokaliémie</p>	<p><u>Commun</u> Déshydratation ◊, Hyponatrémie, Hypocalcémie</p>

	<u>Commun</u> Déshydratation ◊	
Psychiatrique Troubles	<u>Commun</u> Insomnie	
Système nerveux Troubles	<u>Commun</u> Dysgueésie, Mal de tête, neuropathie périphérique	<u>Commun</u> Périphérique sensoriel neuropathie, Léthargie
Oreille et Labyrinthe Troubles	<u>Commun</u> vertige	
Cardiaque Troubles		<u>Commun</u> Myocardique infarctus (y compris aigu) ^{^,◊} , Cardiaque échec
Vasculaire Troubles	<u>Commun</u> Hypotension ◊	<u>Commun</u> Profond veine thrombose ◊, pulmonaire embolie ^{^,◊} , Hypotension ◊
Respiratoire, Thoracique et Médiastinal Troubles	<u>Très commun</u> Dyspnée ◊	<u>Commun</u> Dyspnée ◊
Organe système Classe / Préféré Terme	Tous ADR/Fréquence	Grade 3–4 ADR/Fréquence
Gastro-intestinal Troubles	<u>Très commun</u> Diarrhée ◊, Nausées ◊, Vomissements ◊, Constipation <u>Commun</u> Douleurs abdominales	<u>Commun</u> Diarrhée ◊, Abdominal douleur ◊, Constipation

	◇	
La peau et Sous-cutané Tissu Troubles	<u>Très commun</u> Éruptions cutanées (y compris dermatite allergique), Prurit <u>Commun</u> Nuit des sueurs, Sec peau	<u>Comm</u> <u>un</u> Érupti ons cutané es
Appareil locomoteur et Conjonctif Tissu Troubles	<u>Très commun</u> Muscle spasmes, Dos douleur <u>Commun</u> Arthralgie, Douleur dans extrémité, Muscléfaiblesse ◇	<u>Commun</u> Dos douleur, Musclé faiblesse ◇, Arthralgie, Douleur dans extrémité
Rénal et Urinaire e Troubles		<u>Commun</u> Insuffisan ce rénale ◇
Général Troubles et Administration Site Conditions	<u>Très commun</u> Fatigue, Asthénie ◇, Périphérique œdème, Syndrome de syndrome grippal (y compris fièvre ◇, toux) <u>Comm</u> <u>un</u> Des frisson s	<u>Commun</u> Pyrexie ◇, Asthénie ◇, Fatigue

^voir section 4.8 description de choisi négatif réactions

◇Négatif événements signalé comme sérieux dans manteau cellule lymphome clinique essaisAlgorithme appliqué pour manteau cellule lymphome :

- Manteau cellule lymphome contrôlé phase 2 étude
 - Tous apparu en cours de traitement négatif événements avec $\geq 5\%$ de sujets dans lénalidomide bras et à moins 2% différence dans proportion entre le lénalidomide et contrôle bras
 - Tous apparu en cours de traitement Grade 3 ou 4 négatif événements dans $\geq 1\%$ de sujets dans lénalidomide bras et à moins 1,0% différence dans proportion entre lénalidomide et contrôle bras

- Tous Sérieux apparus en cours de traitement négatifs événements dans $\geq 1\%$ de sujets dans le bras légalidomide et à moins 1,0% différence dans la proportion entre le bras légalidomide et le bras contrôle
- Manteau cellulaire lymphome célibataire bras phase 2 étude
 - Tous apparus en cours de traitement négatifs événements avec $\geq 5\%$ de sujets
 - Tous Grade 3 ou 4 apparus en cours de traitement négatifs événements signalés dans 2 ou plus de sujets
 - Tous Sérieux apparus en cours de traitement négatifs événements signalés dans 2 ou plus de sujets

Tabulé résumé pour combinaison thérapie en Floride

Le tableau suivant est dérivé des données recueillies lors des principales études (NHL-007 et NHL-008) en utilisant légalidomide dans combinaison avec rituximab pour patients avec folliculaire lymphome.

Tableau 5 : Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques menés chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire traités par légalidomide dans combinaison avec rituximab

Classe d'organes système / Préféré Terme	Tous ADR/Fréquence	Grade 3-4 ADR/Fréquence
Infections et Infestation s	<u>Très commun</u> Supérieur respiratoire tract infection <u>Commun</u> Pneumonie \diamond , grippe, bronchite, Sinusite, Urinaire tract infection	<u>Commun</u> Pneumonie \diamond , Sepsis \diamond , Poumon infection, bronchite, Gastro-entérite, sinusite, urinaire tract infection, Cellulite \diamond

Système Organe Classe / Préférré Terme	Tous ADR/Fréquence	Grade 3-4 ADR/Fréquence
Tumeurs bénignes, Malin et Non spécifié (y compris kystes et polypes)	<u>Très commun</u> Tumeur éclater^ <u>Commun</u> Carcinome épidermoïde dePeau ^, ^,+	<u>Commun</u> Basal carcinome cellulaire^ ,^
Sang et Lymphatique Troubles du système	<u>Très commun</u> Neutropénie^ ^, Anémie ^, Thrombopénie^, Leucopénie ** Lymphopénie ***	<u>Très commun</u> Neutropéni e^ ^, <u>Commun</u> Anémie ^, Thrombopénie^, Neutropénie fébrile ^, Pancytopénie, Leucopénie **, Lymphopénie ***
Métabolisme et Nutrition Troubles	<u>Très commun</u> Diminué appétit, Hypokaliémie <u>Commun</u> Hypophosphatémie, Déshydratation	<u>Commun</u> Déshydratation, Hypercalcémie ^, Hypokaliémie, Hypophosphatémie, Hyperuricémie
Psychiatrique Troubles	<u>Commun</u> Dépression, Insomnie	
Système nerveux Troubles	<u>Très commun</u> Mal de tête, Vertiges	<u>Comm un</u> Syncop e

	<u>Commun</u> Périphérique sensoriel neuropathie, Dysgueusie	
Cardiaque Troubles	<u>Rare</u> Arythmie \diamond	
Vasculaire Troubles	<u>Commun</u> Hypotension	<u>Commun</u> Embolie pulmonaire \wedge, \diamond , Hypotension
Respiratoire, Thoracique et Médiastinal Troubles	<u>Très commun</u> Dyspnée \diamond , Toux <u>Commun</u> Oropharyngé douleur, Dysphonie	<u>Commun</u> Dyspnée \diamond
Gastro- intestinal Troubles	<u>Très commun</u> Douleurs abdominales \diamond , Diarrhée, Constipation, Nausée, Vomissement, Dyspepsie <u>Commun</u> Douleurs abdominales hautes, Stomatite, Sec bouche	<u>Commun</u> Douleurs abdominales \diamond , Diarrhée, Constipation, Stomatite
La peau et Tissu sous-cutané Troubles	<u>Très commun</u> Éruption cutanée *, Prurit <u>Commun</u> Sec peau, Nuit des sueurs, Érythème	<u>Commun</u> Éruption cutanée *, Prurit

Système Organe Classe / Préfééré Terme	Tous ADR/Fréquence	Grade 3-4 ADR/Fréquence
Appareil locomoteur et Tissu conjonctif Troubles	<u>Très commun</u> Spasmes musculaires, maux de dos, Arthralgie <u>Commun</u> Douleur aux extrémités, musculaire faiblesse, Appareil locomoteur douleur, Myalgie, Cou douleur	<u>Commun</u> Faiblesse musculaire, Cou douleur
Rénal et Urinaire Troubles		<u>Commun</u> Aigu rein blessure [◇]
Troubles généraux et administration Site Conditions	<u>Très commun</u> Pyrexie, fatigue, asthénie, Périphérique œdème <u>Commun</u> Malaise, Des frissons	<u>Commun</u> Fatigue, Asthénie
Enquêtes	<u>Très commun</u> Alanine aminotransférase augmenté <u>Commun</u> Perte de poids, bilirubine sanguine augmenté	

^voir rubrique 4.8, description des effets

indésirables sélectionnés Algorithme appliqué

pour folliculaire lymphome :

Contrôlé- Phase 3 procès:

- LNH-007 ADR - Tous EI apparus pendant le traitement avec $\geq 5,0\%$ de sujets dans lénalidomide/rituximab bras et à moins $2,0\%$ plus haut fréquence (%) dans le bras de Len par rapport contrôler bras - (Sécurité population)
- Effets indésirables NHL-007 Gr 3/4 - Tous les EI de grade 3 ou 4 survenus pendant le traitement avec au moins $1,0\%$ de sujets dans dans le bras lénalidomide/rituximab et une fréquence au moins $1,0\%$ plus élevée dans le bras lénalidomide que dans le groupe témoin bras - (sécurité population)

- NHL-007 Effets indésirables graves – Tous les EI graves apparus pendant le traitement, avec au moins 1,0 % des sujets dans le bras lénalidomide/rituximab et une fréquence au moins 1,0 % plus élevée dans le bras lénalidomide/rituximab que dans le bras lénalidomide/rituximab.à contrôle bras - (sécurité population)

FL célibataire bras - phase 3 procès:

- LNH-008 ADR- Tous apparus en cours de traitement négatif événements avec $\geq 5,0\%$ de sujets
- LNH-008 Gr. 3/4 ADR- Tous Grade 3/4 apparus en cours de traitement négatif événements signalés dans $\geq 1,0\%$ de sujets
- LNH-008 Sérieux ADR - Tous sérieux apparus en cours de traitement négatif événements signalés dans $\geq 1,0\%$ de sujets

◊ Négatif événements signalés comme sérieux dans folliculaire lymphome clinique essais

+ S'applique à sérieux négatif médicament réactions seulement

* L'éruption cutanée comprend TP de éruption cutanée et éruption maculo-papuleuse

** Leucopénie comprend TP leucopénie et blanc sang cellule compter diminué

***Lymphopénie comprend TP lymphopénie et lymphocyte compter diminué

Tabulé résumé de post-commercialisation négatif réactions

En plus des effets indésirables ci-dessus identifiés lors des essais cliniques pivots, le tableau suivant est dérivé depuis données recueillies auprès de post-commercialisation données.

Tableau 6. ADR signalé dans post-commercialisation utiliser dans les patients traité avec lénalidomide

Organe système Classe / Préfééré Terme	Tous ADR/Fréquence	Grade 3-4 ADR/Fréquence
Infections et Infestation s	<u>Pas connu</u> Infections virales, notamment le zona et hépatite B virus réactivation	<u>Pas connu</u> Les infections virales, notamment zona et hépatite B virus réactivation
Organe système Classe / Préfééré Terme	Tous ADR/Fréquence	Grade 3-4 ADR/Fréquence

Tumeurs Bénin, Malin et Non spécifié (y compris kystes et polypes)		<u>Rare</u> Tumeur lyse syndrome
Sang et Lymphatique Système Troubles	<u>Pas connu</u> Acquis hémophilie	
Système immunitaire Troubles	<u>Rare</u> Anaphylactique réaction ^ <u>Pas connu</u> Solide greffe d'organe rejet	<u>Rare</u> Anaphylactique réaction ^
Endocrine Troubles	<u>Commun</u> Hyperthyroïdie	
Respiratoi re, Thoraciqu e et Médiastin al Troubles	<u>Rare</u> Pulmonaire hypertension	<u>Rare</u> Pulmonaire hypertension <u>Pas connu</u> Interstitiel pneumopathie
Gastro- intestinal Troubles		<u>Pas connu</u> Pancréatite gastro- intestinale perforation (y compris diverticulaire, intestinale et grand intestin perforations)^
Hépatobili aire Troubles	<u>Pas connu</u> Insuffisance hépatique aiguë^, hépatite toxique^, Hépatite cytolytique^, hépatite cholestatique^, Mixte cytolytique/cholostatique hépatite^	<u>Pas connu</u> Insuffisance hépatique aiguë^, Hépatite toxique ^

La peau et Sous-cutané Tissu Troubles		<u>Rare</u> Angio- œdème <u>Rare</u> Syndrome de Stevens- Johnson^,Toxique épidermique nécrolyse^ <u>Pas connu</u> Vascularite leucocytoclasique, Réaction médicamenteuse avec Éosinophilie et Systémique Symptômes^
--	--	---

^voir section 4.8 description de choisi négatif réactions

Description de choisi négatif réactions

Tératogénicité

Le lénalidomide est structurellement apparenté à la thalidomide. La thalidomide est un actif tératogène humain connu substance qui provoque de graves malformations congénitales potentiellement mortelles. Chez le singe, le lénalidomide a induit malformations similaires à celles décrites avec la thalidomide (voir rubriques 4.6 et 5.3). Si le lénalidomide est prise pendant grossesse, un tératogène effet de lénalidomide dans les humains sont attendu.

Neutropénie et thrombocytopénie

Myélome multiple nouvellement diagnostiqué : patients ayant subi une ASCT et traités par lénalidomide entretien

L'entretien au lénalidomide après une ASCT est associé à une fréquence plus élevée de neutropénie de grade 4 par rapport au traitement d'entretien placebo (32,1 % contre 26,7 % [16,1 % contre 1,8 % après le début du traitement d'entretien) traitement] dans CALGB 100104 et 16,4 % contre 0,7 % dans IFM 2005-02, respectivement). Traitement- Des EI émergents de neutropénie ayant conduit à l'arrêt du lénalidomide ont été rapportés chez 2,2 % des patients. patients dans CALGB 100104 et 2,4 % des patients dans IFM 2005-02, respectivement. Fébrile de grade 4 la neutropénie a été rapportée à des fréquences similaires dans les bras d'entretien par lénalidomide par rapport aux bras bras d'entretien placebo dans les deux études (0,4 % contre 0,5 % [0,4 % contre 0,5 % après le début du entretien traitement] dans CALGB 100104 et 0,3 % contre 0 % en IFM 2005-02, respectivement).

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

Patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une greffe recevant du lénalidomide dans combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone

Une neutropénie de grade 4 a été observée dans une moindre mesure dans le bras RVd que dans le bras comparateur Rd. (2,7 % vs 5,9 %) dans l'étude SWOG S0777. Une neutropénie fébrile de grade 4 a été rapportée à un rythme similaire. fréquences en le RVd bras par rapport à le bras Rd (0,0 % contre 0,4 %).

Une thrombocytopénie de grade 3 ou 4 a été observée dans le bras RVd dans une plus grande mesure que dans le bras Rd.comparateur bras (17,2 % contre 9,4 %).

Myélome multiple nouvellement diagnostiqué : patients non éligibles à une greffe traités avec lénalidomide dans combinaison avec dexaméthasone

L'association du lénalidomide et de la dexaméthasone chez les patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqués est associée à une fréquence plus faible de neutropénie de grade 4 (8,5 % dans Rd et Rd18, par rapport à MPT (15 %)). Une neutropénie fébrile de grade 4 a été rarement observée (0,6 % dans Rd et Rd18 par rapport à avec 0,7 % dans MPT).

L'association du lénalidomide et de la dexaméthasone chez les patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqués est associé à une fréquence plus faible de thrombopénie de grade 3 et 4 (8,1 % dans Rd et Rd18) par rapport au MPT (11.1 %).

Myélome multiple nouvellement diagnostiqué : patients non éligibles à une greffe traités avec lénalidomide dans association avec le melphalan et prednisone

L'association du lénalidomide au melphalan et à la prednisone chez des patients multiples nouvellement diagnostiqués Les patients atteints de myélome sont associés à une fréquence plus élevée de neutropénie de grade 4 (34,1 % chez MPR+R/MPR+p) par rapport à MPp+p (7,8 %). Il y avait une fréquence plus élevée de cas fébriles de grade 4 neutropénie observé (1,7 % dans MPR+R/MPR+p par rapport à 0,0 % dans MPp+p).

L'association du lénalidomide au melphalan et à la prednisone chez des patients multiples nouvellement diagnostiqués les patients atteints de myélome sont associés à une fréquence plus élevée de thrombocytopenie de grade 3 et 4 (40,4 % en MPR+R/MPR+p) comparé à MPp+p (13,7 %).

Plusieurs myélome : patients avec à moins un avant thérapie

L'association du lénalidomide et de la dexaméthasone chez les patients atteints de myélome multiple est associée à une incidence plus élevée de neutropénie de grade 4 (5,1 % chez les patients traités par lénalidomide/dexaméthasone) par rapport avec 0,6 % dans traité par placebo/dexaméthasone les patients).

Grade 4 neutropénie fébrile des épisodes ont été rarement observés (0,6 % chez les patients traités par lénalidomide/dexaméthasone par rapport à 0,0 % dans le placebo/dexaméthasone patients traités).

L'association du lénalidomide et de la dexaméthasone chez les patients atteints de myélome multiple est associée à une incidence plus élevée de thrombocytopénie de grade 3 et 4 (respectivement 9,9 % et 1,4 %) traité au lénalidomide/dexaméthasone patients contre 2,3 % et 0,0 % dans traité par placebo/dexaméthasone les patients).

□ Myélodysplasique syndrome les patients

Dans myélodysplasique syndrome les patients, lénalidomide est associé avec un plus haut incidence de Grade 3 ou 4 neutropénie (74,6 % chez les patients traités par lénalidomide contre 14,9 % chez les patients sous placebo dans l'étude de phase 3). Des épisodes de neutropénie fébrile de grade 3 ou 4 ont été observés chez 2,2 % des traité au lénalidomide les patients par rapport avec 0,0 % dans les patients sur placebo). Lénalidomide est associé avec un plus haut incidence de Grade 3 ou 4 thrombocytopénie (37 % dans traité au lénalidomide les patients par rapport avec 1,5 % dans les patients sur placebo dans le phase 3 étude).

□ Manteau cellule lymphome les patients

Chez les patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau, le lénalidomide est associé à une incidence plus élevée de lymphome de grade 3 ou 4. neutropénie (43,7 % chez les patients traités par lénalidomide contre 33,7 % chez les patients du groupe témoin). bras dans l'étude de phase 2). Des épisodes de neutropénie fébrile de grade 3 ou 4 ont été observés chez 6,0 % des traité

au lénalidomide les patients par rapport avec 2.4 % dans les patients sur contrôle bras.

□ Folliculaire lymphome les patients

L'association du lénalidomide avec le rituximab dans le traitement du lymphome folliculaire est associée à une taux de neutropénie de grade 3 ou 4 (50,7 % chez les patients traités par lénalidomide/rituximab par rapport avec 12,2 % chez les patients traités par placebo/rituximab). Toutes les neutropénies de grade 3 ou 4 étaient réversibles par l'interruption du traitement, la réduction et/ou des soins de soutien avec des facteurs de croissance. De plus, fébrileune neutropénie a été rarement observée (2,7 % chez les patients traités par lénalidomide/rituximab par rapport à avec 0,7 % dans le groupe placebo/rituximab traité les patients).

Le lénalidomide en association avec le rituximab est également associé à une incidence plus élevée de grade 3 ou4 thrombocytopénie (1,4 % chez les patients traités par lénalidomide/rituximab contre 0 % chez placebo/rituximab les patients).

Veineux thromboembolie

Un risque accru de TVP et d'EP est associé à l'utilisation de l'association de lénalidomide avecdexaméthasone chez les patients atteints de myélome multiple et, dans une moindre mesure, chez les patients traités par lénalidomide en association avec le melphalan et la prednisone ou chez les patients atteints de myélome multiple, syndromes myélodysplasiques et lymphome à cellules du manteau traités par lénalidomide en monothérapie (voir paragraphe 4.5).

L'administration concomitante d'agents érythropoïétiques ou des antécédents de TVP peuvent également augmenterthrombotique risque dans ces patients.

Myocardique infarctus

Un infarctus du myocarde a été rapporté chez des patients recevant du lénalidomide, en particulier chez ceux présentant des facteurs connus.

Hémorragique troubles

Les troubles hémorragiques sont répertoriés sous plusieurs classes de systèmes d'organes : Système sanguin et lymphatique troubles; troubles du système nerveux (hémorragie intracrânienne) ; respiratoire, thoracique et médiastinale troubles (épistaxis); troubles gastro-intestinaux (saignement gingival, hémorragie hémorroïdaire, rectum) hémorragie); troubles rénaux et urinaires (hématurie) ; blessures, empoisonnements et procédures complications (contusion) et vasculaire troubles (ecchymoses).

Allergique réactions et grave peau réactions

Cas de réactions allergiques y compris angio-œdème, réaction anaphylactique et réactions cutanées graves incluant SJS, TEN et DRESS ont été rapportées avec l'utilisation de lénalidomide. Un possible des réactions croisées entre le lénalidomide et la thalidomide ont été rapportées dans la littérature. Patients avec des antécédents d'éruption cutanée sévère associée au traitement par la thalidomide ne doivent pas recevoir de lénalidomide (voir section 4.4).

Deuxième primaire tumeurs malignes

Dans les essais cliniques menés auprès de patients atteints d'un myélome préalablement traités par lénalidomide/dexaméthasone, comparés à contrôles, principalement comprenant de basal cellule ou cellule squameuse peau cancers.

Aigu myéloïde leucémie

- Plusieurs myélome

Des cas de LMA ont été observés dans des essais cliniques sur le myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez des patients prendre un traitement au lénalidomide en association avec le melphalan ou immédiatement après

HDM/ASCT (voir rubrique 4.4). Cette augmentation n'a pas été observée dans les essais cliniques portant sur des cas multiples nouvellement diagnostiqués. myélome chez les patients prenant du lénalidomide en association avec de la dexaméthasone par rapport à thalidomide en combinaison avec du melphalan et la prednisone.

□ Myélodysplasique syndrome

Référence variables y compris complexe cytogénétique et TP53 mutation sont associé avec progression à LBC dans sujets OMS sont transfusion dépendant et avoir un Del (5q) anomalie (voir section 4.4). Le estimé 2 ans cumulatif risque de progression à LBC étaient 13,8 % dans les patients avec un isolé Supprimer (5q) anomalie contre 17,3 % pour les patients avec Del (5q) et un cytogénétique supplémentaire anomalie et 38,6 % dans les patients avec un complexe caryotype.

Dans un post-hoc analyse de un clinique procès de lénalidomide dans myélodysplasique syndromes, le estimé 2 ans Le taux de progression vers la LAM était de 27,5 % chez les patients présentant une positivité pour IHC-p53 et de 3,6 % chez les patients présentant une positivité à IHC-p53. patients atteints d'IHC- négativité p53 ($p = 0,0038$). Chez les patients positifs à IHC-p53, un taux plus faible de progression vers la LMA était observé chez les patients ayant atteint une indépendance transfusionnelle (TI) réponse (11,1 %) par rapport à un non-répondeur (34,8 %).

Hépatique troubles

Les effets indésirables suivants après commercialisation ont été rapportés (fréquence inconnue) : aiguinsuffisance hépatique et cholestase (toutes deux potentiellement mortelles), hépatite toxique, hépatite cytolytique, mixte cytolytique/cholostatique hépatite.

Rhabdomyolyse

Rare cas de rhabdomyolyse avoir a été observé, quelques de eux quand

lénalidomide est administré avec un statine.

Thyroïde troubles

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

Tumeur éclater réaction et tumeur lyse syndrome

Dans étude MCL-002, environ dix % de traité au lénalidomide les patients expérimenté ISF par rapport à 0 % dans le bras de commande. La majorité des événements se sont produits au cours du cycle 1, tous ont été évalués comme liés au traitement, et la majorité des rapports étaient de grade 1 ou 2. Les patients avec un MIPI élevé à diagnostic ou volumineux maladie (à moins un lésion que est ≥ 7 cm dans le le plus long diamètre) à ligne de base peut-être à risque de ISF. Dans étude MCL-002, TLS était signalé pour un patient dans chaque de le deux traitement bras. Dans le favorable étude MCL-001, environ dix % de sujets expérimenté ISF ; tous rapport étaient de grade 1 ou 2 et tous étaient évalué comme étant lié au traitement. La majorité des événements s'est produit dans faire du vélo 1. Là étaient Non rapports de TLS dans étude MCL-001 (voir paragraphe 4.4).

Dans l'étude NHL-007, un ISF a été rapporté chez 19/146 (13,0 %) des patients du groupe lénalidomide/rituximab. contre 1/148 (0,7 %) patients dans le bras placebo/rituximab. La plupart des ISF (18 sur 19) déclarés dans le bras lénalidomide/rituximab est survenu au cours des deux premiers cycles de traitement. Un patient FL dans le Le groupe lénalidomide/rituximab a connu un événement ISF de grade 3, contre aucun patient dans le groupe bras placebo/rituximab. Dans l'étude NHL-008, 7/177 (4,0 %) des patients atteints de LF ont présenté une ISF ; (3 rapports les rapports étaient de grade 1 et les rapports 4 étaient de grade 2) ; tandis qu'un signalement a été considéré comme grave. En étude NHL-007, TLS s'est produit dans 2 FL les

patients (1,4 %) dans le lénalidomide/rituximab bras et pas de FL

les patients du bras placebo/rituximab ; aucun des deux patients n'a présenté d'événement de grade 3 ou 4. TLS s'est produit dans 1 FL patient (0,6 %) dans l'étude NHL-008. Cet événement unique a été identifié comme un effet indésirable grave de grade 3. réaction. Pour l'étude NHL-007, aucun patient n'a dû interrompre le traitement par lénalidomide/rituximab en raison de ISF ou TLS.

Gastro-intestinal troubles

Des perforations gastro-intestinales ont été rapportées pendant le traitement par le lénalidomide. Gastro-intestinal perforations peut plomb à septique complications et peut être associé à issue fatale.

Rapports de soupçonné négatif réactions

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfique/risque du médicament. Soins de santé les professionnels sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration répertorié dans annexe V. _

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'expérience spécifique dans la prise en charge du surdosage en lénalidomide chez les patients, bien que Dans les études de dosage, certains patients ont été exposés à des doses allant jusqu'à 150 mg, et dans les études à dose unique, certains les patients ont été exposés à des doses allant jusqu'à 400 mg. La toxicité dose-limitante dans ces études était essentiellement hématologique. Dans le cas où surdose, soins de soutien est conseillé.

4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

4.1 Pharmacodynamique propriétés

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, Autres

immunosuppresseurs, code ATC : L04AX04. Mécanisme de action

Le lénalidomide se lie directement au cereblon, un composant de l'enzyme ubiquitine ligase E3 de l'anneau cullin. complexe qui comprend la protéine 1 (DDB1) liant les dommages à l'acide désoxyribonucléique (ADN), la culline 4 (CUL4) et régulateur des cullins 1 (Roc1). Dans les cellules hématopoïétiques, le lénalidomide se lie au cereblon recrute les protéines substrats Aiolos et Ikaros, facteurs de transcription lymphoïdes, conduisant à leur ubiquitination et dégradation ultérieure entraînant des effets cytotoxiques et immunomodulateurs directs effets.

Plus précisément, le lénalidomide inhibe la prolifération et améliore l'apoptose de certains hématopoïétiques. cellules tumorales (y compris les cellules tumorales du plasma MM, les cellules tumorales du lymphome folliculaire et celles présentant suppressions de chromosome 5), améliore l'immunité à médiation par les cellules T et les cellules Natural Killer (NK) et augmente le nombre de NK, T et NK T cellules. Dans MDS Del (5q), lénalidomide sélectivement inhibe le normal cloner par en augmentant le apoptose de Del (5q) cellules.

L'association du lénalidomide et du rituximab augmente l'ADCC et l'apoptose tumorale directe chez folliculaire cellules de lymphome.

Le mécanisme d'action du lénalidomide comprend également des activités supplémentaires telles que des activités anti-angiogéniques et propriétés pro-érythropoïétiques. Le lénalidomide inhibe l'angiogenèse en bloquant la migration et l'adhésion des cellules endothéliales et la formation de

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

Efficacité clinique et la sécurité

L'efficacité et l'innocuité du lénalidomide ont été évaluées dans six études de phase 3 chez des patients nouvellement diagnostiqués. plusieurs myélome, deux phase 3 études dans rechuté réfractaire plusieurs myélome, un phase 3 étude et un phase 2 étude dans myélodysplasique syndrome et un phase 2 étude dans manteau cellule lymphome et un phase 3 et une phase étude 3b dans la LNH comme décrit ci-dessous.

Nouvellement diagnostiqué plusieurs myélome

□ Lénalidomide entretien dans les patients OMS avoir subi ASCT

L'efficacité et la sécurité du traitement d'entretien au lénalidomide ont été évaluées dans deux études multicentriques de phase III, études randomisées, en double aveugle, à 2 bras, en groupes parallèles, contrôlées par placebo : CALGB 100104 et IFM2005-02

CALGB 100104

Patients âgés de 18 à 70 ans atteints de MM actif nécessitant un traitement et sans progression après traitement initial étaient admissible.

Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 dans les 90 à 100 jours suivant l'ASCT pour recevoir soit du lénalidomide, soit un placebo.entretien. La dose d'entretien était de 10 mg une fois par jour les jours 1 à 28 des cycles répétés de 28 jours. (augmenté jusqu'à 15 mg une fois par jour après 3 mois en l'absence de toxicité limitant la dose), et le traitement était continué jusqu'à ce que progression de la maladie.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité de l'étude était la survie sans

progression (SSP) depuis la randomisation jusqu'au la date de progression ou de décès, selon la première éventualité ; l'étude n'a pas été alimentée pour l'ensemble critère de survie. Au total, 460 patients ont été randomisés : 231 patients pour le lénalidomide et 229 patients pour le groupe lénalidomide.à placebo. Le démographique et lié à la maladie caractéristiques étaient équilibré à travers les deux bras.

L'étude a été levée en aveugle suite aux recommandations du comité de surveillance des données après dépassant le seuil d'une analyse intermédiaire planifiée de la SSP. Après levée de l'aveugle, les patients du placebo bras étaient autorisé à croix sur à recevoir du lénalidomide avant maladie progression.

Les résultats de la SSP à la levée de l'aveugle, suite à une analyse intermédiaire pré-planifiée, en utilisant un seuil de 17 Décembre 2009 (suivi de 15,5 mois) a montré une réduction de 62 % du risque de progression de la maladie ou décès en faveur du lénalidomide (HR = 0,38 ; IC à 95 % 0,27, 0,54 ; p < 0,001). La SSP globale médiane 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 en matière de SSP a été observé à la fois dans le sous-groupe de patients atteints de RC et dans le sous-groupe de les patients qui n'avait pas obtenu un CR.

Le résultats pour le étude, en utilisant une date limite au 1er février 2016, sont présentés dans Tableau 7

Tableau 7: Résumé de efficacité globale données

	Lénalidomi de(N = 231)	Placeb o (N = 229)
Évalué par l'enquêteur PSF		
^{Une} médiane PSF temps, mois (95 % CI) ^b	56,9 (41,9, 71.7)	29,4 (20.7, 35.5)

HEURE [95 % CI] ^c ; valeur p ^d	0,61 (0,48, 0,76) ; < 0,001	
PFS2e -		
^{Un} e médiane PFS2 temps, mois (95 % IC) ^b	80,2 (63,3, 101,8)	52,8 (41,3, 64,0)
HEURE [95 % CI] ^c ; valeur p ^d	0,61 (0,48, 0,78) ; < 0,001	
Dans l'ensemble survie		
^{Un} e médiane Système d'exploitation temps, mois (95 % CI) ^b	111,0 (101,8, NE)	84,2 (71,0, 102,7)
8 ans survie taux, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HEURE [95 % CI] ^c ; valeur p ^d	0,61 (0,46, 0,81) ; < 0,001	
Suivi		
Médiane ^f (min, maximum), mois: tous survivant les patients	81,9 (0,0, 119,8)	81,0 (4,1, 119,5)

IC = intervalle de confiance ; HR = rapport de risque ; maximum = maximum ; min = minimum ; NE =

non estimable ; OS = survie globale ; SSP = sans progression survie;

^{un} Le médian est basé sur le Kaplan-Meier estimation.

^b Le 95% CI à propos le médian.

^c Basé sur Barreur proportionnel dangers modèle comparant le danger les fonctions associé avec le indiqué traitement bras.

^d La valeur p est basée sur le test de log-rank non stratifié des différences de la courbe de Kaplan-Meier entre le traitement indiqué bras.

^e Critère exploratoire (PFS2). Lénalidomide reçu par les sujets du groupe placebo qui ont traversé le groupe avant la DP après étude lever l'aveugle n'a pas été considéré comme un deuxième ligne thérapie.

^f Suivi médian post-ASCT pour tous survivant sujets.

Données coupes : 17 décembre 2009 et 01 Février 2016

IFM 2005-02

Patients âgés de < 65 ans au moment du diagnostic, ayant subi une ASCT et ayant atteint au moins un la réponse à la maladie au moment de la guérison hématologique était éligible. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir soit du lénalidomide, soit un placebo d'entretien (10 mg une fois par jour les jours 1 à 28 d'une période répétée de 28 jours). les cycles quotidiens ont augmenté jusqu'à 15 mg une fois par jour après 3 mois en l'absence de toxicité limitant la dose) suivant 2 cours de consolidation du lénalidomide (25 mg/jour, jours 1-21 d'un 28 jours faire du vélo). Traitement était à être a continué jusqu'à maladie progression.

Le critère d'évaluation principal était la SSP définie depuis la randomisation jusqu'à la date de progression ou de décès, selon la première éventualité ; l'étude n'était pas conçue pour le critère de survie globale. Au total 614 les patients étaient randomisés : 307 patients à lénalidomide et 307 les patients au placebo.

L'étude a été levée en aveugle suite aux recommandations du comité de surveillance des données après dépassant le seuil d'une analyse intermédiaire planifiée de la SSP. Après levée de l'aveugle, les patients recevant le placebo n'a pas été transféré au traitement par lénalidomide avant l'évolution de la maladie. Le lénalidomide Le bras a été arrêté, par mesure de sécurité proactive, après avoir observé un déséquilibre des SPM (voir section 4.4).

Les résultats de la SSP à la levée de l'aveugle, suite à une analyse

intermédiaire pré-planifiée, en utilisant un cut-off du 7 juillet 2010 (suivi de 31,4 mois) a montré une réduction de 48 % du risque de progression de la maladie ou de décès, favorisant lénalidomide (HR = 0,52 ; 95 % CI 0,41, 0,66 ; $p < 0,001$). Le médiane globale PSF était 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 groupe lénalidomide.le bras placebo.

Le bénéfice en matière de SSP était moindre dans le sous-groupe de patients atteints de RC que dans le sous-groupe de patients ayant eu une RC.n'a pas obtenu de CR.

La PFS mise à jour, utilisant une date limite au 1er février 2016 (suivi de 96,7 mois), continue d'afficher une PFSavantage : RH = 0,57 (95 % CI 0,47, 0,68 ; $p < 0,001$). La médiane globale PSF était de 44,4 mois (39,6 ; 52,0) dans le bras lénalidomide contre 23,8 mois (IC à 95 % : 21,2 ; 27,3) dans le bras placebo. Pour PFS2, le HR observé était de 0,80 (IC à 95 % 0,66 ; 0,98 ; $p = 0,026$) pour le lénalidomide par rapport au placebo. Le médian dans l'ensemble PFS2 était 69,9 mois (95 % IC 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 HR observé était de 0,90 (IC à 95 % 0,72, 1,13 ; $p = 0,355$) pour lénalidomide versus placebo. Le médiane globale survie temps était 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.

Léналidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone chez les patients non éligibles pour tige cellule transplantation

L'étude SWOG S0777 a évalué l'ajout du bortézomib à un traitement de base de lénalidomide et dexaméthasone, comme traitement initial, suivi de la poursuite du Rd jusqu'à progression de la maladie, chez les patients atteints d'un myélome multiple non traité auparavant et qui ne sont pas éligibles à

une greffe ou éligibles à une transplantation sans plan entreprendre une transplantation immédiate.

Les patients du bras lénalidomide, bortézomib et dexaméthasone (RVd) ont reçu du lénalidomide 25 mg/jour oralement les jours 1 à 14, bortézomib intraveineux 1,3 mg/m² sur jours 1, 4, 8 et 11, et dexaméthasone 20 mg/jour par voie orale les jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 de cycles répétés de 21 jours jusqu'à huit cycles de 21 jours (24 semaines). Les patients du bras lénalidomide et dexaméthasone (Rd) ont reçu lénalidomide 25 mg/jour par voie orale les jours 1 à 21, et dexaméthasone 40 mg/jour par voie orale les jours 1, 8, 15, et 22 cycles répétés de 28 jours pendant un maximum de six cycles de 28 jours (24 semaines). Les patients des deux bras ont pris a continué Chemin : lénalidomide 25mg/jour oralement les jours 1 à 21 et dexaméthasone 40 mg/jour oralement sur jours 1, 8, 15 et 22 de cycles répétés de 28 jours. Le traitement devait être poursuivi jusqu'à la maladie progression.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude était la survie sans progression (SSP). Au total 523 patients ont été inscrits dans l'étude, avec 263 patients randomisés dans le groupe RVd et 260 patients randomisés dans le groupe Rd. Les données démographiques et les caractéristiques de base liées à la maladie des patients étaient bien équilibrées entre bras.

Les résultats de la SSP, tels qu'évalués par l'IRAC, au moment de l'analyse principale, en utilisant un seuil de 05 Novembre 2015 (suivi de 50,6 mois) a montré une réduction de 24 % du risque de progression de la maladie ou la mort favorisant RVd (HEURE = 0,76 ; 95 % CI 0,61, 0,94 ; p = 0,010). La médiane globale PSF était 42,5 mois (IC à 95 % 34,0, 54,8) dans le bras RVd contre 29,9 mois (IC à 95 % 25,6, 38,2) dans le bras Rd bras. Le bénéfice a été observé quelle que soit l'éligibilité pour tige cellule transplantation.

Les résultats de l'étude, en utilisant la date limite du 1er décembre 2016, où la durée médiane de suivi pour tous les sujets survivants étaient de 69,0 mois, sont présentés dans le tableau 8. Le bénéfice en faveur de RVd était observé outre le fait que admissibilité pour tige cellule transplantation.

Tableau 8. Résumé de l'ensemble efficacité données

	Initial traitement	
	RVd (cycles de 3 semaines □ 8) (N = 263)	Chemin (cycles de 4 semaines □ 6) (N = 260)
Évalué par l'IRAC PSF (mois)		
^{Une} médiane PSF temps, mois (95 % IC) ^b	41,7 (33,1, 51,5)	29,7 (24,2, 37,8)
HEURE [95 % CI] ^c ; valeur p ^d	0,76 (0,62, 0,94) ; 0,010	
Dans l'ensemble survie (mois)		
^{Une} médiane Système d'exploitation temps, mois (95 % IC) ^b	89.1 _ (76.1, NE)	67.2 (58,4, 90,8)
HEURE [95 % CI] ^c ; valeur p ^d	0,72 (0,56, 0,94) ; 0,013	
Réponse – n (%)		
Dans l'ensemble réponse : CR, VGPR, ou PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
Suivi (mois)		
Médiane ^e (min, maximum) : tout les patients	61,6 (0,2, 99,4)	59,4 (0,4, 99,1)

IC = intervalle de confiance ; HR = rapport de risque ; maximum = maximum ; min = minimum ; NE = non estimable ; OS = survie globale ; SSP = sans progression survie ^{un} Le la médiane est basée sur Estimation Kaplan-Meier.

^b Recto verso 95% CI à propos le médian temps.

^c Basé sur le modèle à risques proportionnels de Cox non stratifié comparant les fonctions de risque associées aux bras de traitement (RVd:Rd).

^d Le valeur p est basé sur log-rank non stratifié test.

^e Le suivi médian a été calculé à partir de la date de randomisation. Données couper date = 01 Déc 2016.

Résultats de SG mis à jour, en utilisant la date limite du 1er mai 2018 (suivi médian de 84,2 mois pour les survivants). sujets) continuent de montrer un avantage de SG favorisant RVd : HR = 0,73 (IC à 95 % 0,57, 0,94 ; p=0,014). La proportion de sujets vivants après 7 ans était de 54,7 % dans le bras RVd contre 44,7 % dans le bras RVd.le Bras droit.

□ Lénalidomide dans combinaison avec dexaméthasone dans les patients

OMS sont pas admissible pour tige celluletransplantation

Le sécurité et efficacité de le lénalidomide était évalué dans un phase 3, multicentrique, randomisé, ouvrir-

étiquette, 3 bras étude (MM-020) de les patients OMS étaient à moins 65 ans de âge ou plus vieux ou, si plus jeune que 65 ans, n'étaient pas candidats à une greffe de cellules souches parce qu'ils avaient refusé de se soumettre à une greffe de cellules souches. la transplantation de cellules souches ou la transplantation de cellules souches n'est pas disponible pour le patient en raison du coût ou d'autres raisons raison. L'étude (MM-020) a comparé le lénalidomide et la dexaméthasone (Rd) administrés pour 2 traitements différents. durées de temps (c'est-à-dire jusqu'à progressive maladie [Bras Rd] ou pour jusqu'à dix-huit 28 jours cycles

[72 semaines, bras Rd18]) à le melphalan, la prednisone et thalidomide (MPT) pour un maximum de douze Cycles de 42 jours (72 semaines). Les patients ont été randomisés (1:1:1) dans l'un des trois bras de traitement. Les patients étaient stratifié lors de la randomisation par âge (≤ 75 versus > 75 ans), stade (ISS Stages I et II versus Stade III), et 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. selon le bras du protocole. La dexaméthasone 40 mg a été administrée une fois par jour les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours. La dose initiale et le schéma thérapeutique de Rd et Rd18 ont été ajustés en fonction de l'âge et de la fonction rénale. fonction (voir section 4.2). Les patients de > 75 ans ont reçu une dose de dexaméthasone de 20 mg une fois par jour jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours. Tous les patients ont reçu une anticoagulation prophylactique (faible moléculaire poids l'héparine, warfarine, héparine, à faible dose aspirine) pendant le étude.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude était la survie sans progression (SSP). Au total 1623 patients étaient inscrit dans le étude, avec 535 les patients randomisé à Chemin, 541 les patients randomisé à Chemin 18 et 547 patients randomisés pour recevoir le MPT. Les données démographiques

et les caractéristiques de base liées à la maladie les patients étaient bien équilibrés dans les 3 bras. En général, les sujets de l'étude présentaient une maladie à un stade avancé : sur la population totale étudiée, 41 % souffraient de stade ISS III, 9 % souffraient d'insuffisance rénale sévère (créatinine autorisation [CLcr] < 30 mL/min). L'âge médian était 73 ans dans les 3 bras.

Dans une analyse actualisée de la SSP, de la PFS2 et de la SG utilisant un seuil de 0,05 le 3 mars 2014 où la médiane de la durée de suivi pour tous les sujets survivants était de 45,5 mois, les résultats de l'étude sont présentés dans Tableau 9 :

Tableau 9. Résumé de l'ensemble efficacité données

	Chemin (N = 535)	Chem in 18 (N = 541)	MPT (N = 547)
Évalué par l'enquêteur PSF (mois)			
Une médiane PSF temps, mois (95 % IC) ^b	26,0 (20,7, 29,7)	21,0 (19,7, 22,4)	21,9 (19,8, 23,9)
HEURE [95 % CI] ^c ; valeur p ^d			
Chemin contre MPT	0,69 (0,59, 0,80) ; < 0,001		
Chemin contre Rd18	0,71 (0,61, 0,83) ; < 0,001		
Chemin 18 contre MPT	0,99 (0,86, 1,14) ; 0,866		
PFS2e - (mois)			
Une médiane PFS2 temps, mois (95 % IC) ^b	42,9 (38,1, 47,4)	40,0 (36,2, 44,2)	35,0 (30,4, 37,8)
HEURE [95 % CI] ^c ; valeur p ^d			
Chemin contre MPT	0,74 (0,63, 0,86) ; < 0,001		
Chemin contre Rd18	0,92 (0,78, 1,08) ; 0,316		
Chemin 18 contre MPT	0,80 (0,69, 0,93) ; 0,004		
Dans l'ensemble survie (mois)			
Une médiane Système d'exploitation temps, mois (95 % IC) ^b	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1, NE)	48,5 (44,2, 52,0)
HEURE [95 % CI] ^c ; valeur p ^d			
Chemin contre MPT	0,75 (0,62, 0,90) ; 0,002		
Chemin contre Rd18	0,91 (0,75, 1,09) ; 0,305		
Chemin 18 contre MPT	0,83 (0,69, 0,99) ; 0,034		
Suivi (mois)			
Médiane ^f (min, maximum) : tout les patients	40,8 (0,0, 65,9)	40,1 (0,4, 65,7)	38,7 (0,0, 64,2)
Myélome réponse^g n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)

RP	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Dans l'ensemble réponse : CR, VGPR, ou PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Durée de réponse \bar{x} (mois)^h			
^{Une} médiane (95 % IC) ^b	35,0 (27,9, 43.4)	22,1 (20,3, 24.0)	22,3 (20,2, 24.9)

AMT = traitement antimyélome ; IC = intervalle de confiance ; CR = réponse complète ; d =

dexaméthasone à faible dose ; HR = dangerrapport; IMWG = International Myélome

Fonctionnement Groupe; IRAC = Indépendant Réponse Comité de sélection ;

M = melphalan; maximum = maximum ; min = minimum ; NE = non estimable ; OS = survie globale ; P = prednisone ;SSP = sans progression survie; RP = réponse partielle ;

R = lénalidomide ; Rd = Rd donné jusqu'à la documentation d'une maladie évolutive ; Rd18 =

Rd donné pour \leq 18 cycles ; SE =erreur standard;

T = la thalidomide; VGPR = très bien réponse partielle ; contre = contre.

^{un} Le médian est basé sur le Kaplan-Meier estimation.

^b Le 95 % CI à propos le médian.

^c Basé sur Barreur proportionnel dangers modèle comparant le danger les fonctions associé avec le indiqué traitement bras.

^d La valeur p est basée sur le test de log-rank non stratifié des différences de la courbe de Kaplan-Meier entre le traitement indiqués bras.

^e Exploratoire point final (PFS2)

^F Le médian est le univarié statistique sans réglage pour censure.

^g Meilleure évaluation de la réponse jugée pendant la phase de traitement de l'étude (pour les définitions de chaque catégorie de réponse,Données couper date = 24 Peut 2013).

^h données coupées 24 Peut 2013

Léналidomide en association avec le melphalan et la prednisone suivi d'un traitement d'entretien en les patients qui ne sont pas avoir les qualifications requises pour transplantation

La sécurité et l'efficacité du lénalidomide ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique randomisée de phase 3 en doubleaveugle 3 bras étude (MM-015) de des patients qui étaient 65 années ou plus vieux et avait un sérum créatinine

< 2,5 mg/dL. L'étude a comparé le lénalidomide en association avec le melphalan et la prednisone (MPR) avec ou sans traitement d'entretien au lénalidomide jusqu'à progression de la maladie, à celui du melphalan et prednisone pour un maximum de 9 cycles. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1:1 pour recevoir l'un des 3 traitements bras. Les patients étaient stratifié à randomisation par âge (\leq 75 contre. > 75 années) et scène (ISS ; Étapes je et II vs stade III).

Cette étude a examiné l'utilisation d'une thérapie combinée de MPR (melphalan 0,18 mg/kg par voie orale sur jours 1 à 4 de cycles répétés de 28 jours ; prednisone 2 mg/kg par voie orale les jours 1 à 4 d'une période répétée de 28 jours cycles; et lénalidomide 10 mg/jour oralement un jour 1 au 21 de répété 28 jours cycles) pour l'induction thérapie, jusqu'à 9 cycles. Patients ayant terminé 9 cycles ou n'ayant pas pu terminer 9 cycles en raison en cas d'intolérance, on a commencé un traitement d'entretien en commençant par le lénalidomide 10 mg par voie orale les jours 1 à 21 de répété 28 jours cycles jusqu'à ce que progression de la maladie.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude était la survie sans progression (SSP). Au total 459 patients ont été inclus dans l'étude, avec 152 patients randomisés dans le groupe MPR+R, 153 patients randomisés dans le groupe MPR+p et 154 patients randomisés dans MPp+p. Les données démographiques et les données de base liées à la maladie les caractéristiques des patients étaient bien équilibrées dans les 3 bras ; notamment, environ 50 % des les patients inscrit dans chaque bras avait le suivant caractéristiques; SSI Scène III, et créatinine autorisation < 60 ml/min. La médiane l'âge était de 71 ans le MPR+R et bras MPR+p et 72 po le MPp+p bras.

Dans une analyse de PFS, PFS2, OS utilisant une date limite d'avril 2013 où le temps de suivi médian pour tous survivant les sujets étaient 62,4 mois, le résultats de l'étude sont présentés dans Tableau dix:

Tableau dix. Résumé de dans l'ensemble efficacité données

	MPR+ R (N = 152)	MPR+ p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
Évalué par l'enquêteur PSF □ (mois)			
Une médiane PSF temps, mois (95 % IC)	27,4 (21,3, 35,0)	14,3 (13,2, 15,7)	13,1 (12,0, 14,8)
HEURE [95 % IC] ; valeur p			

MPR+R vs MPp+p	0,37 (0,27, 0,50) ; < 0,001		
MPR+R contre MPR+p	0,47 (0,35, 0,65); < 0,001		
MPR+p vs MPp +p	0,78 (0,60, 1,01) ; 0,059		
PFS2 \square (mois)^a			
^{Une} médiane PFS2 temps, mois (95 % CI)	39,7 (29.2, 48.4)	27,8 (23.1, 33.1)	28,8 (24.3, 33.8)
HEURE [95 % IC] ; valeur p			
	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
MPR+R vs MPp+p	0,70 (0,54, 0,92) ; 0,009		
MPR+R contre MPR+p	0,77 (0,59, 1,02) ; 0,065		
MPR+p vs MPp +p	0,92 (0,71, 1,19) ; 0,051		
Dans l'ensemble survie (mois)			
^{Une} médiane Système d'exploitation temps, mois (95 % CI)	55,9 (49,1, 67.5)	51,9 (43,1, 60.6)	53,9 (47,3, 64.2)
HEURE [95 % IC] ; valeur p			
MPR+R vs MPp+p	0,95 (0,70, 1,29) ; 0,736		
MPR+R contre MPR+p	0,88 (0,65, 1,20) ; 0,43		
MPR+p vs MPp +p	1,07 (0,79, 1,45) ; 0,67		
Suivi (mois)			
Médian (min, max) : tous les patients	48,4 (0,8, 73,8)	46,3 (0,5, 71,9)	50,4 (0,5, 73,3)
Évalué par l'enquêteur Myélome réponse n (%)			
CR	30 (19.7)	17 (11.1)	9 (5.8)
RP	90 (59.2)	99 (64.7)	75 (48,7)
Ecurie Maladie (DAKOTA DU SUD)	24 (15.8)	31 (20.3)	63 (40,9)
Réponse Pas Evaluable (NE)	8 (5.3)	4 (2.6)	7 (4.5)
Évalué par l'enquêteur Durée de réponse (CR+PR) \square (mois)			
^{Une} médiane (95 % CI)	26,5 (19,4, 35.8)	12,4 (11,2, 13.9)	12,0 (9.4, 14.5)

IC = intervalle de confiance ; CR = réponse complète ; HR = taux de risque ; M = melphalan; NE = non estimable ; OS = globalementsurvie; p = placebo; P. = la prednisone;

PD = maladie évolutive ; PR = réponse partielle ; R = lénalidomide ; SD = maladie stable ; VGPR = très bonne réponse partielle.^a Le médian est basé sur le Kaplan-Meier estimation

^a La SSP2 (un critère exploratoire) a été définie pour tous les patients (ITT) comme le temps écoulé entre la randomisation et le début de la 3ème ligne.antitypome thérapie (AMT) ou décès pour tous randomisés les patients

Soutien nouvellement diagnostiqué plusieurs myélome études

Une étude de phase 3 ouverte, randomisée et multicentrique (ECOG E4A03) a été menée chez 445 patients. avec un myélome multiple nouvellement

diagnostiqué ; 222 patients ont été randomisés pour recevoir le traitement lénalidomide/faible dose dexaméthasone, et 223 ont été randomisés dans le bras lénalidomide/dexaméthasone à dose standard. Les patients randomisés à le lénalidomide/standard dose bras dexaméthasone reçu lénalidomide 25 mg/jour, jours 1 à 21 tous les 28 jours plus dexaméthasone 40 mg/jour les jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 tous les 28 jours pendant les quatre premiers cycles. Patients randomisés pour recevoir le lénalidomide/faible dose Le bras dexaméthasone a reçu 25 mg de lénalidomide/jour, les jours 1 à 21 tous les 28 jours plus une faible dose. dexaméthasone – 40 mg/jour les jours 1, 8, 15 et 22 tous les 28 jours. Dans le traitement lénalidomide/faible dose dexaméthasone groupe, 20 les patients (9.1 %) ont subi au moins une dose interruption par rapport à 65 les patients (29,3 %) dans le lénalidomide/standard dose dexaméthasone bras.

Dans un post-hoc analyse, mortalité plus faible était observé dans le lénalidomide/faible dose dexaméthasone bras 6,8 % (15/220) par rapport au bras lénalidomide/dose standard dexaméthasone 19,3 % (43/223), en le nouvellement diagnostiqué plusieurs myélome patient population, avec un médian suivre en hausse de 72,3 semaines.

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

Plusieurs myélome avec à moins un avant thérapie

L'efficacité et la sécurité du lénalidomide ont été évaluées dans deux études multicentriques de phase III, randomisées, études en double aveugle, contrôlées par placebo et en groupes parallèles (MM-009 et MM-010) sur traitement par lénalidomide plus dexaméthasone versus dexaméthasone seule chez les patients précédemment traités avec un myélome multiple. Sur 353 patients des études MM-009 et MM-010 ayant reçu lénalidomide/dexaméthasone, 45,6 % étaient âgés 65 ou sur. De le 704 les patients évalué dans le MM-009 et MM-010 études, 44,6 % étaient vieilli 65

ou sur.

Dans les deux études, les patients du groupe lénalidomide/dexaméthasone (len/dex) ont pris 25 mg de lénalidomide par voie orale une fois par jour les jours 1 à 21 et une capsule placebo correspondante une fois par jour les jours 22 au 28 de chaque cycle de 28 jours. Les patients du groupe placebo/dexaméthasone (placebo/dex) ont pris 1 placebocapsule les jours 1 à 28 de chaque cycle de 28 jours. Les patients des deux groupes de traitement ont pris 40 mg de dexaméthasone par voie orale une fois par jour les jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 de chaque cycle de 28 jours pour le premier 4 cycles de thérapie. La dose de dexaméthasone a été réduite à 40 mg par voie orale une fois par jour les jours 1 à 4 de chaque cycle de 28 jours après les 4 premiers cycles de traitement. Dans les deux études, le traitement devait se poursuivre jusqu'à progression de la maladie. Dans les deux études, des ajustements de dose ont été autorisés en fonction des données cliniques et biologiques. découverte.

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

Dans les deux études, les caractéristiques démographiques et liées à la maladie de base étaient comparables entre les groupes len/dex et placebo/dex. Les deux populations de patients présentaient un âge médian de 63 ans, avec un ratio hommes/femmes comparable. L'état de performance ECOG était comparable entre les deux groupes, tout comme le numéro et le type de avant thérapies.

Des analyses intermédiaires planifiées des deux études ont montré que len/dex était statistiquement significatif supérieur ($p < 0,00001$) à la

dexaméthasone seule pour le critère principal d'efficacité, le TTP (médiane durée de suivi de 98,0 semaines). Réponse complète et taux de réponse globaux dans le bras len/dex étaient également significativement plus élevés que dans le bras placebo/dex dans les deux études. Résultats de ces analyses a ensuite conduit à la levée de l'aveugle dans les deux études, afin de permettre aux patients du groupe placebo/dex à recevoir un traitement avec le len/dex combinaison.

Une analyse d'efficacité de suivi prolongé a été réalisée avec un suivi médian de 130,7 semaines. Le tableau 11 résume les résultats des analyses de suivi de l'efficacité – études regroupées MM-009 et MM-010.

Dans cette analyse groupée de suivi étendu, le TTP médian était de 60,1 semaines (IC à 95 % : 44,3, 73,1) chez patients traités par len/dex (N = 353) versus 20,1 semaines (IC à 95 % : 17,7, 20,3) chez les patients traités par placebo/dex (N = 351). La survie médiane sans progression était de 48,1 semaines (IC à 95 % : 36,4 ; 62,1) chez patients traités par len/dex versus 20,0 semaines (IC à 95 % : 16,1, 20,1) chez les patients traités par placebo/dex. La médiane durée de traitement était 44,0 semaines (min : 0,1, maximum : 254,9) pour len/dex et 23,1 semaines (min : 0,3, maximum : 238,1) pour le placebo/dex. Complet réponse (CR), partiel réponse (RP) et les taux de réponse globale (RC+PR) dans le bras len/dex restent significativement plus élevés que dans le bras placebo/dex dans les deux études. La survie globale médiane dans l'analyse de suivi prolongé de ces deux études est 164,3 semaines (IC à 95 % : 145,1, 192,6) chez les patients traités avec len/dex contre 136,4 semaines (IC à 95 % : 113,1, 161,7) chez les patients traités par placebo/dex. Malgré le fait que 170 des 351 patients randomisés dans le groupe placebo/dex ont reçu du lénalidomide après la progression de la maladie ou après les études étaient ouvertes, l'analyse groupée de la survie globale a démontré un effet statistiquement avantage significatif en termes de survie pour len/dex par rapport au placebo/dex (HR = 0,833, IC à 95 % = [0,687,

1,009], $p=0,045$).

Tableau 11. Résumé des résultats des analyses d'efficacité à la date limite pour un suivi prolongé - mis en commun études MM-009 et MM-010 (seuils 23 juillet 2008 et 2 Mars 2008, respectivement)

Point de terminaison	len/dex (N=353)	placebo/dex (N = 351)	
Temps à un événement			RH [95 % CI], valeur p^{un}
Temps à progression Médian [95 % IC], semaines	60,1 [44,3, 73.1]	20.1 [17.7, 20.3]	0,350 [0,287, 0,426], p < 0,001
Point de terminaison	len/dex (N=353)	placebo/dex (N = 351)	
Survie sans progression Médian [95 % IC], semaines	48.1 [36.4, 62.1]	20,0 [16.1, 20.1]	0,393 [0,326, 0,473], p < 0,001
La survie globale Médiane [IC à 95 %], semaines 1 an Dans l'ensemble survie taux	164,3 [145.1, 192.6] 82%	136,4 [113,1, 161,7] 75%	0,833 [0,687, 1,009], p = 0,045
Réponse taux			Chances rapport [95 % CI], p-valeur^b
Dans l'ensemble réponse [n, %] Complet réponse [n, %]	212 (60,1) 58 (16.4)	75 (21.4) 11 (3.1)	5,53 [3,97, 7,71], page < 0,001 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 : À deux queues corrigé en continuité chi carré test.

Myélodysplasique syndrome

Le efficacité et sécurité de lénalidomide étaient évalué dans les patients avec dépendant des transfusions anémie exigible aux syndromes myélodysplasiques de risque faible ou intermédiaire 1 associés à une délétion 5q anomalie

cytogénétique, avec ou sans anomalies cytogénétiques supplémentaires, dans deux études principales : a étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, à 3 bras portant sur deux doses de médicament oral lénalidomide (10 mg et 5 mg) versus placebo (MDS-004) ; et une phase 2, une étude multicentrique à un seul bras, étiquette ouverte étude de lénalidomide (10 mg) (MDS-003).

Le résultats présenté ci-dessous représenter le intention de traiter population étudié dans MDS-003 et MDS-004 ; avec le résultats dans le isolé Del (5q) sous-population aussi montré séparément.

Dans étude MDS-004, dans lequel 205 les patients étaient également randomisé à recevoir lénalidomide dix mg, 5 mg ou placebo, la principale analyse d'efficacité consistait en une comparaison de la transfusion-indépendance réponse les taux de le dix mg et 5 mg lénalidomide bras contre le placebo bras (phase en double aveugle de 16 à 52 semaines et en ouvert jusqu'à un total de 156 semaines). Les patients qui ne l'ont pas fait présentent des signes d'au moins une réponse érythroïde mineure après 16 semaines. traitement. Les patients présentant au moins une réponse érythroïde mineure pouvaient poursuivre le traitement. jusqu'à une rechute érythroïde, une progression de la maladie ou une toxicité inacceptable. Les patients qui ont initialement reçu placebo ou 5 mg lénalidomide et a fait pas atteindre à moins un mineure érythroïde réponse après 16 semaines de traitement a été autorisé à passer du placebo à 5 mg de lénalidomide ou continuer le lénalidomide traitement à plus haut dose (5 mg à 10 mg).

Dans l'étude MDS-003, dans laquelle 148 patients ont reçu du lénalidomide à la dose de 10 mg, la dose principale efficacité L'analyse consistait en une évaluation de l'efficacité des traitements au lénalidomide pour atteindre hématopoïétique amélioration dans sujets avec faible- ou intermédiaire-1

risque myélodysplasique syndrome.

Tableau 12. Résumé de efficacité résultats – études MDS-004 (en double aveugle phase) et MDS-003, intention- traiter population Endpoint

	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	dix mg [†] N = 69	5 mg ^{††} N = 69	Placebo* N = 67	dix mg N = 148
Transfusion Indépendance (≥ 182 jours) [#]	38 (55,1 %)	24 (34,8 %)	4 (6,0 %)	86 (58,1 %)
Transfusion Indépendance (≥ 56)	42 (60,9 %)	33 (47,8 %)	5 (7,5 %)	97 (65,5 %)
Médian Temps à Transfusion	4.6	4.1	0,3	4.1
Médian Durée de Transfusion Indépendance	NR [∞]	NR	NR	114.4
Médian Augmenter dans Hgb, g/dL	6.4	5.3	2.6	5.6

† Sujets traité avec légalidomide dix mg sur 21 jours de 28 jours cycles

†† Sujets traité avec légalidomide 5 mg sur 28 jours de 28 jours cycles

* Le majorité de les patients sur placebo abandonné le en double aveugle traitement pour

manque de efficacité après 16 semaines de traitement avant entrer le étiquette ouverte phase

Associé avec un augmenter dans Hgb de ≥ 1 g/dL

∞ Pas atteint (c'est à dire le médian était pas atteint)

Dans MDS-004, un significatif plus grand proportion de les patients avec myélodysplasique syndrome atteint le critère principal d'évaluation de l'indépendance transfusionnelle (> 182 jours) sous légalidomide 10 mg par rapport à placebo (55,1 % contre. 6.0 %). Parmi le 47 les patients avec un isolé Del (5q) cytogénétique anomalie et traité avec le légalidomide 10 mg, 27 patients (57,4 %) ont obtenu une transfusion de globules rouges indépendance.

Le délai médian jusqu'à l'indépendance transfusionnelle dans le bras légalidomide 10 mg était de 4,6 semaines. Le médian durée de transfusion indépendance était pas atteint dans n'importe lequel de le traitement bras mais devrait dépasser 2 années pour le traité au légalidomide sujets. Le médian augmenter dans hémoglobine (Hb) depuis ligne de base dans le 10 mg bras était 6.4 g/dL.

Les critères d'évaluation supplémentaires de l'étude incluaient la réponse cytogénétique (dans le groupe 10 mg, majeur et mineur). des réponses cytogénétiques ont été observées chez 30,0 % et 24,0 % des sujets, respectivement), évaluation de Santé En rapport Qualité de Vie (QVLS) et progression à aigu myéloïde leucémie. Résultats de leucytogénétique la réponse et la HRQoL étaient cohérentes avec les résultats du critère d'évaluation principal et dans service de lénalidomide traitement par rapport à placebo.

Dans l'étude MDS-003, une grande proportion de patients atteints de syndromes myélodysplasiques ont obtenu une transfusion indépendance (> 182 jours) sur lénalidomide 10mg (58,1 %). Le médian temps à transfusion indépendance était 4.1 semaines. Le médian durée de transfusion indépendance était 114.4 semaines. L'augmentation médiane de l'hémoglobine (Hgb) était de 5,6 g/dL. Les réponses cytogénétiques majeures et mineures ont été observé dans 40,9 % et 30,7 % de sujets, respectivement.

UN grand proportion de sujets inscrit dans MDS-003 (72,9 %) et MDS-004 (52,7 %) avait reçu avant stimulant l'érythropoïèse agents.

Manteau cellule lymphome

L'efficacité et l'innocuité du lénalidomide ont été évaluées chez des patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau dans une étude phase 2, étude multicentrique, randomisée, ouverte, versus agent unique choisi par l'investigateur dans les patients OMS étaient réfractaire à leur dernier régime ou avait rechuté un à trois fois (étude MCL-002). Les patients OMS étaient à moins 18 années de âge avec prouvé histologiquement MCL et Mesurable par CT maladie étaient inscrit. Les patients devaient avoir reçu un traitement préalable adéquat avec au moins un avant combinaison chimiothérapie régime. Aussi, les patients avait à être inéligible pour intensif chimiothérapie et/ou transplantation à temps de inclusion dans le étude. Les patients étaient randomisé 2:1 à le lénalidomide ou le contrôle bras. Le les enquêteurs choix traitement était choisi avant randomisation et consistait en monothérapie avec

soit du chlorambucil, de la cytarabine, du rituximab, de la fludarabine ou gemcitabine.

Lénalidomide était administré oralement 25 mg une fois tous les jours pour le d'abord 21 jours (D1 à D21) de répéter Cycles de 28 jours jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Patients présentant une insuffisance rénale modérée étaient à recevoir un inférieur départ dose de lénalidomide 10mg tous les jours sur le même calendrier.

Les données démographiques de base étaient comparables entre le bras lénalidomide et le bras témoin. Les deux patient les populations présentaient un âge médian de 68,5 ans avec un ratio hommes/femmes comparable. Le ECOG performance statut était comparable entre les deux groupes, comme était le nombre de avant thérapies.

Le primaire efficacité point final dans étude MCL-002 était sans progression survie (PFS).

Le efficacité résultats pour le Intention de traiter (ITT) population étaient évalué par le Indépendant RevoirComité (IRC), et sont présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 13. Résumé de efficacité résultats – étude MCL-002, intention de traiter population

	Lénalidomide Bras N = 170	Contrôle Bras N = 84
PSF		
PSF, médiane ^{un} [95 % CI] ^b (semaines)	37,6 [24.0, 52.6]	22,7 [15.9, 30.1]
Séquentiel HEURE [95 % CI] ^e		0,61 [0,44, 0,84]
Séquentiel log-rank test, valeur p ^e		0,004
Réponse ^{un} , n (%)		
Complet réponse (CR)	8 (4.7)	0 (0,0)
Partiel réponse (RP)	60 (35.3)	9 (10.7)
Ecurie maladie (SD) ^b	50 (29.4)	44 (52,4)
Progressive maladie (PD)	34 (20,0)	26 (31,0)
Pas terminé/Manquant	18 (10.6)	5 (6.0)
ORR (CR, CRu, PR) , n (%) [95 % CI] ^c	68 (40,0) [32.58,	9 (10.7) ^d [5.02,

valeur p ^e	47,78]	19,37]
CRR (CR, CRu) , n (%) [95 % CI] ^c	8 (4,7) [2,05, 9,06]	0 (0,0) [95,70, 100,00]
valeur p ^e	< 0,001	
Durée de Réponse, médiane ^{un} [95 % CI] (semaines)	69,6 [41,1, 86,7]	45,1 [36,3, 80,9]
Dans l'ensemble Survie		
HEURE [95 % IC] ^c	0,89 [0,62, 1,28]	
Log-rank test, valeur p	0,520	

CI = confiance intervalle; CRR = complet réponse taux; CR = terminé réponse; CRu = terminé réponse non confirmé; DMC = Données Surveillance Comité; ITT = intention de traiter ; HEURE = danger rapport; KM = Kaplan-Meier ; MIPI

= Indice pronostique international du lymphome à cellules du manteau ; NA = non en vigueur; ORR = taux de réponse global ; PD = progressive maladie; PSF = sans progression survie; PR= partiel réponse; SCT = tige cellule transplantation; Dakota du Sud = maladie stable ; SE = standard erreur.

^{un} Le médian était basé sur le KM estimation.

^b Gamme était calculé comme 95 % CI à propos le médian survie temps.

^c Le significatif et médian sont le univarié statistiques sans réglage pour censure.

^d Les variables de stratification comprenaient le temps écoulé entre le diagnostic et la première dose (< 3 ans et ≥ 3 ans), le temps écoulé depuis la dernière systémique anti-lymphome thérapie à d'abord dose (< 6 mois et ≥ 6 mois), avant SCT (Oui ou Non), et MIPI à ligne de base (faible, intermédiaire, et haut risque).

^e Séquentiel test était basé sur un pondéré significatif de un log-rank test statistique en utilisant le non stratifié log-rank test pour échantillon taille augmenter et le non stratifié log-rank test de la primaire analyse. Le poids sont basé sur observé événements à le temps le troisième DMC réunion était détenu et basé sur le différence entre observé et attendu événements à le temps de la primaire analyse. Le associé séquentiel HEURE et le correspondant 95 % CI sont présenté.

Dans l'étude MCL-002 menée auprès de la population en ITT, il y a eu une augmentation apparente globale des décès dans les 20 semaines dans le bras lénelidomide 22/170 (13 %) contre 6/84 (7 %) dans le bras témoin. Chez les patients avec haut tumeur fardeau, correspondant Les figures étaient 16/81 (20 %) et 2/28 (7 %) (voir section 4.4).

Folliculaire lymphome

AUGMENTER - CC-5013-LNH-007

L'efficacité et la sécurité du lénalidomide en association avec le rituximab par rapport au rituximab plus placebo a été évalué chez des patients atteints de LNH_i en rechute/réfractaire, y compris LF, dans une étude multicentrique de phase 3, randomisé, double-aveugle contrôlé étude (CC-5013-NHL-007 [AUGMENTATION]).

Au total, 358 patients âgés d'au moins 18 ans présentant un MZL confirmé histologiquement ou Grade 1, 2 ou 3a FL (CD20+ par cytométrie en flux ou histochimie) ont été évalués par le chercheur ou

Les pathologistes locaux ont été randomisés selon un rapport de 1 : 1. Les sujets avaient déjà été traités avec au moins une chimiothérapie systémique antérieure, immunothérapie ou chimio-immunothérapie.

Le lénalidomide a été administré par voie orale à raison de 20 mg une fois par jour pendant les 21 premiers jours de la répétition du traitement sur 28 jours. cycles pendant 12 cycles ou jusqu'à toxicité inacceptable. La dose de rituximab était de 375 mg/m² chaque semaine au cycle 1 (jours 1, 8, 15 et 22) et le jour 1 de chaque cycle de 28 jours des cycles 2 à 5. Tous les calculs de posologie du rituximab étaient basés sur la surface corporelle (BSA) du patient, en utilisant le poids du patient.

Les caractéristiques démographiques et liées à la maladie étaient similaires dans les deux groupes de traitement.

L'objectif principal de l'étude était de comparer l'efficacité du lénalidomide en association avec rituximab au rituximab plus placebo chez les sujets atteints de FL en rechute/réfractaire de grade 1, 2 ou 3a ou de MZL. La détermination de l'efficacité était basée sur la SSP comme critère d'évaluation principal, tel qu'évalué par l'IRC à l'aide du 2007 International Functioning Group (IWG) critères mais sans positron émission tomographie (ANIMAL DE

COMPAGNIE).

Les objectifs secondaires de l'étude étaient de comparer l'innocuité du lénalidomide en association avec rituximab versus rituximab plus placebo. D'autres objectifs secondaires étaient de comparer l'efficacité de rituximab plus lénalidomide versus rituximab plus placebo en utilisant les autres paramètres suivants de efficacité:

Taux de réponse global (ORR), taux de RC et durée de réponse (DoR) par IWG 2007 sans TEP et Système d'exploitation.

Les résultats de la population globale incluant FL et MZL ont montré qu'avec un suivi médian de 28,3 mois, l'étude a atteint son critère d'évaluation principal de SSP avec un rapport de risque (HR) (confiance de 95 % intervalle [CI]) de 0,45 (0,33,0,61) valeur $p < 0,0001$. L'efficacité résulte du lymphome folliculaire population sont présentés dans Tableau 14.

Tableau 14 : Résumé de folliculaire lymphome efficacité données- Étude CC-5013-LNH-007

	FL (N = 295)	
	Lénalidomide et Rituximab (N = 147)	Placebo et Rituximab (N = 148)
Sans progression survie (PFS) (EMA Censure Règles)		
SSP médiane ^{un} (95 % CI) (mois)	39,4 (25,1, NE)	13,8 (11,2, 16,0)
HEURE [95 % IC]	0,40 (0,29, 0,55) ^b	
valeur p	< 0,0001 ^c	
Réponse objective^d (CR +PR), n(%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 %^{ICf}	118 (80,3) (72,9, 86,4)	82 (55,4) (47,0, 63,6)
Complet réponse^a, n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 %^{ICf}	51 (34,7) (27,0, 43,0)	29 (19,6) (13,5, 26,9)
Durée de réponse^d (médiane)(mois) 95 % CI^{un}	36,6 (24,9, NE)	15,5 (11,2, 25,0)
Dans l'ensemble Survie^{a,e} (OS)		
Système d'exploitation taux à 5 années, n (%) 95 %, IC	126 (85,9) (78,6, 90,9)	114 (77,0) (68,9, 83,3)
HEURE [95 % IC]	0,49 (0,28, 0,85) ^b	
Suivi		
Médian durée de suivi (min, max) (mois)	67,81 (0,5, 89,3)	65,72 (0,6, 90,9)

^a Médian estimation depuis Kaplan-Meier analyse

^b Danger rapport et c'est confiance intervalle étaient estimé depuis non stratifié Barreur proportionnel danger

modèle.

^c Valeur P depuis log-rank test

^d Secondaire et exploratoire points de terminaison sont pas contrôlé par α

^e Avec un suivi médian jusqu'à 66,14 mois, là étaient 19 décès dans le R2 - bras et 38 décès dans le Contrôle Bras.

^f Exact confiance intervalle pour binôme distribution.

Folliculaire lymphome pour les patients réfractaire à Rituximab

AMPLIFIER - CC-5013-LNH-008

Un total de 232 sujets âgés d'au moins 18 ans présentant un FL confirmé histologiquement (grades 1, 2,3a ou MZL), tels qu'évalués par l'investigateur ou le pathologiste local, ont été inscrits au traitement initial période avec 12 cycles de lénalidomide plus rituximab. Sujets ayant obtenu CR/CRu, PR ou SD en la fin de la période de traitement d'induction ont été randomisées pour entrer dans la période de traitement d'entretien. Tous les sujets inscrits doivent avoir été préalablement traités avec au moins un antilymphome systémique antérieur. thérapie. Contrairement à l'étude NHL-007, l'étude NHL-008 incluait des patients réfractaires au rituximab (pas de réponse ou rechute dans les 6 mois suivant le traitement par rituximab ou qui étaient en double- réfractaire au rituximab et chimiothérapie).

Pendant le induction période de traitement, lénalidomide 20 mg a été donné sur Jours 1-21 de répétition

Cycles de 28 jours jusqu'à 12 cycles ou jusqu'à toxicité inacceptable, ou retrait du consentement ou maladie progression. La dose de rituximab était de 375 mg/m² chaque semaine au cours du cycle 1 (jours 1, 8, 15 et 22) et le jour 1 de chaque autre cycle de 28 jours (cycles 3, 5, 7, 9 et 11) jusqu'à 12 cycles de thérapie. Tous les dosages calculs pour le rituximab était basé sur le patient corps surface zone (BSA) et réel poids.

Les données présentées sont basées sur une analyse intermédiaire axée sur le traitement d'induction à un seul bras. période. Les déterminations de l'efficacité sont basées sur l'ORR par la meilleure réponse comme critère d'évaluation principal, en utilisant un modification des critères de réponse du Groupe de travail international de 1999 (IWGRC). Le secondaire objectif était

de évaluer autre paramètres d'efficacité, comme DoR.

Tableau 15 : Résumé des données globales d'efficacité (période de traitement d'induction) - Étude CC-5013-LNH-008

	Tous les sujets			FL Sujets		
	Total N=187 ^{un}	Rituxima b Réfractaire:Oui N=77	Rituxima b Réfractaire:Non N=110	Total N=148	Rituxima b Réfractaire:Oui N=60	Rituxima b Réfractaire:Non N=88
TRO, n (%) (CR+CRu+PR)	127 (67,9)	45 (58.4)	82 (75.2)	104 (70,3)	35 (58.3)	69 (79,3)
CRR, n (%) (CR+Cru)	79 (42.2)	27 (35.1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33.3)	42 (48.3)
Nombre de Répondants	N=127	N=45	N=82	N=104	N=35	N=69
% de Sujets avec DoR^b ≥6 mois (95 % CI)^c	93,0 (85,1, 96.8)	90,4 (73,0, 96,8)	94,5 (83,9, 98,2)	94,3 (85,5, 97,9)	96,0 (74,8, 99,4)	93,5 (81,0, 97,9)
% de Sujets avec DoR^b ≥ 12 mois (95 % CI)^c	79.1 (67,4, 87,0)	73.3 (51,2, 86,6)	82,4 (67,5, 90,9)	79,5 (65,5, 88,3)	73,9 (43,0, 89,8)	81,7 (64,8, 91,0)

CI = confiance intervalle; DOR = durée de réponse; FL = folliculaire lymphome

^{un} Primaire Analyse Population pour ce étude est induction efficacité évaluable (IEE) population.

^b La durée de la réponse est définie comme le temps (en mois) entre la réponse initiale (au moins PR) et la maladie documentée. progression ou la mort, selon la première éventualité.

^c Statistiques obtenu depuis Kaplan-Meier méthode. 95 % CI est basé sur Bois vert formule.

Remarques : l'analyse est effectuée uniquement pour les sujets ayant atteint une RP ou mieux après la date d'induction de la première dose. traitement et avant tout traitement de la période d'entretien et tout traitement anti-lymphome ultérieur pendant la période d'induction. Pourcentage est basé sur le nombre total de répondeurs.

Pédiatrique population

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats des études avec le médicament de référence contenant du lénalidomide dans toutes les sous-populations de la pédiatrie population pour Cellule B mature néoplasme conditions, (voir section 4.2 pour information à usage pédiatrique).

5.2 Pharmacocinétique propriétés

Le lénalidomide possède un atome de carbone asymétrique et peut donc exister sous forme de formes optiquement actives S(-) et R(+). Le lénalidomide est produit sous forme de mélange racémique. Le lénalidomide est généralement plus soluble dans organique solvants mais expose le le plus grand solubilité en 0,1N Tampon HCl.

Absorption

Le lénalidomide est rapidement absorbé après administration orale chez des volontaires sains, à jeun. conditions, les concentrations plasmatiques maximales se produisant entre 0,5 et 2 heures après l'administration. Dans patients, ainsi que chez des volontaires sains, la concentration maximale (C_{max}) et la surface sous la- La courbe de concentration-temps (ASC) augmente proportionnellement à l'augmentation de la dose. Des doses multiples ne provoque pas d'accumulation importante du médicament. Dans le plasma, les expositions relatives des S- et R-énantiomères de le lénalidomide est environ 56 % et 44 %, respectivement.

La co-administration avec un repas riche en graisses et en calories chez des volontaires sains réduit l'étendue de absorption, entraînant une diminution d'environ 20 % de la surface sous la concentration en fonction du temps (ASC) et diminution de 50 % de la C_{max} dans le plasma. Cependant, dans la plupart des cas, le myélome multiple et myélodysplasique essais d'enregistrement de syndromes où l'efficacité et la sécurité ont été établies pour lénalidomide, le médicament a été administré sans tenir compte de la prise alimentaire. Ainsi, lénalidomide peut être administré avec ou sans nourriture.

Les analyses pharmacocinétiques de population indiquent que le taux

d'absorption orale du lénalidomide est similaire parmi MM, MDS et MCL les patients.

Distribution

in vitro du (¹⁴C)-lénalidomide aux protéines plasmatiques était faible, la liaison moyenne aux protéines plasmatiques étant de 23 % et 29 % en plusieurs patients atteints de myélome et en bonne santé bénévoles, respectivement.

Le lénalidomide est présent dans le sperme humain (< 0,01 % de la dose) après administration de 25 mg/jour et le médicament est indétectable dans le sperme d'un sujet sain 3 jours après l'arrêt du médicament (voir paragraphe 4.4).

Biotransformation et élimination

Les résultats des études de métabolisme humain *in vitro* indiquent que le lénalidomide n'est pas métabolisé par cytochrome P450 enzymes suggérant que administration de lénalidomide avec médicinal des produits qui inhibent les enzymes du cytochrome P450 ne donneront probablement pas lieu à un médicament métabolique. interactions chez l'homme. Des études *in vitro* indiquent que le lénalidomide n'a aucun effet inhibiteur sur le CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ou UGT1A1. Il est donc peu probable que le lénalidomide provoquer des interactions médicamenteuses cliniquement significatives en cas de co-administration avec des substrats de ces enzymes.

in vitro indiquent que le lénalidomide n'est pas un substrat de la protéine de résistance au cancer du sein humain. (BCRP), transporteurs de protéines de résistance multidrogue (MRP) MRP1, MRP2 ou MRP3, anion organique transporteurs (OAT) OAT1 et OAT3, polypeptide de transport d'anions organiques 1B1 (OATP1B1), transporteurs de cations organiques (OCT) OCT1 et OCT2, protéine d'extrusion multidrogue et toxine (MATE) MATE1,

et bio transporteurs de cations sodium (OCTN) OCTN1 et OCTN2.

in vitro indiquent que le lénalidomide n'a aucun effet inhibiteur sur la pompe d'exportation des sels biliaires humains. (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 et 2OCT.

UN La majorité de le lénalidomide est éliminé par urinaire excrétion. Le contribution de rénal l'excrétion jusqu'à la clairance totale chez les sujets ayant une fonction rénale normale était de 90 %, avec 4 % de lénalidomide éliminé dans les selles.

Le lénalidomide est faiblement métabolisé puisque 82 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Hydroxy- le lénalidomide et le N-acétyl-léналidomide représentent 4,59 % et 1,83 % de la dose excrétée, respectivement. La clairance rénale du lénalidomide dépasse le débit de filtration glomérulaire et est donc au moins activement sécrété à 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 gammes depuis 3 à 5 heures dans les patients avec plusieurs myélome, myélodysplasique syndrome ou manteau cellule lymphome.

Plus vieux personnes

Aucune étude clinique dédiée n'a été menée pour évaluer la pharmacocinétique du lénalidomide chez âgé. Les analyses pharmacocinétiques de population incluait des patients âgés de 39 à 85 ans. vieux et indiquent que l'âge n'influence pas la clairance du lénalidomide (exposition dans le plasma). Parce que patients âgés sont plus probable à avoir diminué rénal fonction, se soucier devrait être pris dans dose sélection et il serait prudent surveiller rénal fonction.

Rénal déficience

La pharmacocinétique du lénalidomide a été étudiée chez des sujets présentant une insuffisance rénale due à conditions non malignes. Dans cette étude, deux méthodes ont été utilisées pour classer la fonction rénale : la fonction urinaire clairance de la créatinine mesurée sur 24 heures et clairance de la créatinine estimée par Cockcroft- Formule Gault. Les résultats indiquent qu'à mesure que la fonction rénale diminue ($< 50 \text{ mL/min}$), la La clairance du lénalidomide diminue proportionnellement, ce qui entraîne une augmentation de l'ASC. L'AUC était augmenté d'environ 2,5, 4 et 5 fois chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée, une insuffisance rénale sévère insuffisance rénale terminale et insuffisance rénale terminale, respectivement, par rapport au groupe combinant des sujets avec fonction rénale normale et sujets présentant une insuffisance rénale légère. La demi-vie du lénalidomide a augmenté d'environ 3,5 heures chez les sujets présentant une clairance de la créatinine $> 50 \text{ ml/min}$ à plus de 9 heures chez les sujets présentant une fonction rénale réduite $< 50 \text{ mL/min}$. Cependant, l'insuffisance rénale n'a pas modifié la fonction orale. absorption du lénalidomide. La C_{max} était similaire entre les sujets sains et les patients atteints d'insuffisance rénale. déficience. Environ 30 % du médicament dans le corps était supprimé pendant un célibataire Séance de dialyse de 4 heures. Les ajustements posologiques recommandés chez les patients présentant une insuffisance rénale sont décrit à la section 4.2.

Hépatique déficience

Les analyses pharmacocinétiques de population incluait des patients présentant une insuffisance hépatique légère ($N = 16$, total bilirubine > 1 à $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ ou $\text{AST} > \text{LSN}$) et indiquent qu'une insuffisance hépatique légère n'a pas d'effet. influencer la clairance du lénalidomide (exposition dans le plasma). Il n'existe pas de données disponibles pour les patients atteints

modéré hépatique sévère déficience.

Autre intrinsèque facteurs

Les analyses pharmacocinétiques de population indiquent que le poids corporel (33 à 135 kg), le sexe, la race et le type de les hémopathies malignes (MM, MDS ou MCL) n'ont pas d'effet cliniquement pertinent sur lénalidomide autorisation dans adulte les patients.

5.3 Préclinique sécurité données

Une étude sur le développement embryofœtal a été menée chez des singes ayant reçu du lénalidomide à doses de 0,5 et jusqu'à 4 mg/kg/jour. Les résultats de cette étude indiquent que le lénalidomide produit malformations externes, y compris anus non perméable et malformations des membres supérieurs et inférieurs (partie des extrémités courbée, raccourcie, malformée, mal tournée et/ou absente, oligo et/ou polydactylie) dans le progéniture de femme singes OMS reçu le actif substance pendant grossesse.

Divers effets viscéraux (décoloration, foyers rouges au niveau de différents organes, petite masse incolore au-dessus des oreillettes).ventriculaire soupape, petit fiel vessie, mal formé diaphragme) étaient aussi observé dans célibataire les fœtus.

Léналidomide a un potentiel pour les aigus toxicité; le minimum mortel doses après oral administration étaient

> 2000 mg/kg/jour chez les rongeurs. Administration orale répétée de 75, 150 et 300 mg/kg/jour à des rats pendant en haut à 26 semaines produit un réversible lié au traitement augmenter dans rein bassin minéralisation dans tous

3 doses, notamment chez les femelles. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) a été considérée comme étant inférieure à 75 mg/kg/jour, et est environ 25 fois supérieure à l'exposition quotidienne humaine basée sur Exposition à l'ASC. Administration orale répétée de 4 et 6 mg/kg/jour à des singes pendant 20 semaines maximum engendré une mortalité et une toxicité importante (perte de poids marquée, réduction des globules rouges et blancs et numération plaquettaire, hémorragie multiviscérale, inflammation du tractus gastro-intestinal, lymphoïde et osseuse atrophie médullaire). Administration orale répétée de 1 et 2 mg/kg/jour à des singes pendant 1 an maximum produit des changements réversibles dans la CELLULARITÉ de la moelle osseuse, une légère diminution des cellules myéloïdes/érythroïdes rapport et

atrophie thymique. Une légère suppression du nombre de globules blancs a été observée à la dose de 1 mg/kg/jour. correspondant à environ la même dose humaine basé sur l'AUC comparaisons.

In vitro (mutation bactérienne, lymphocytes humains, lymphome de souris, cellule d'embryon de hamster syrien) transformation) et des études de mutagénicité *in vivo* (micronoyau de rat) n'ont révélé aucun effet lié au médicament à soit au niveau du gène, soit au niveau chromosomique. Aucune étude de cancérogénicité avec le lénalidomide n'a été menée.

Des études de toxicité pour le développement ont déjà été menées chez le lapin. Dans ces études, les lapins étaient administrés à raison de 3, 10 et 20 mg/kg/jour par voie orale. Une absence du lobe intermédiaire du poumon était observé à dix et 20 mg/kg/jour avec dose dépendance et déplacé reins étaient observés à 20 mg/kg/jour. Bien que il était observé à maternotoxique les niveaux ils peut être attribuable à un direct effet. Mouchoir doux et squelettique variantes dans le fœtus étaient aussi observés à 10 et 20 mg/kg/jour.

5. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

5.1 Liste d'excipients

Capsule Contenu

Lactose

La cellulose

microcristalline

Croscarmellose

sodique Silice

colloïdale anhydre

Magnésium stéarate

Capsule coquille

LENAFRA 2.5 mg dur gélules

Gélatine

Oxyde de fer noir

(E172) Titane

dioxyde (E171)

LENAFRA 5 mg et LENA FRA 25 mg dur gélules

Gélatine

Titane dioxyde (E171)

LENAFRA 7.5 mg dur gélules

Gélatine

Oxyde de fer rouge

(E172) Dioxyde de

titane (E171)

Indigo carmin

(E132)

LENAFRA dix mg et LENA FRA 20 mg dur gélules

Gélatine

Carmin d'indigo

(E132) Oxyde de

fer jaune (E172)

Titane dioxyde

(E171)

LENAFRA 15 mg dur gélules

Gélatine

Oxyde de fer rouge

(E172) Oxyde de

fer jaune (E172)

Titane dioxyde

(E171)

Impression encre

Gomme laque

Propylène glycol

(E1520) Oxyde de

fer noir (E172)

Oxyde de fer jaune

(E172) L'hydroxyde
de potassium
Dioxyde de titane
(E171) Indigo
carmin (E132)

5.2 Incompatibilités

Pas en vigueur.

5.3 Durée de conservation

3 années

5.4 Précautions spéciales pour stockage

Ce médicament ne fait pas exiger n'importe quel stockage spécial conditions.

5.5 Nature et Contenu de récipient

Les gélules de LENAFA sont disponibles dans une unité perforée OPA AL PVC/feuille d'aluminium. dose cloque.

Présentation de 7x1 ou

21x1 gélules. Pas tout le

paquet tailles peut être

commercialisé.

5.6 Spécial précautions pour élimination et autre manutention

Les capsules ne doivent pas être ouvertes ou écrasées. Si la poudre de lénalidomide entre en contact avec la peau, la peau doit être lavée immédiatement et soigneusement avec de l'eau et du savon. Si le lénalidomide produit contact avec les muqueuses, elles devraient être soigneusement rincées avec de l'eau.

Les professionnels de santé et les soignants doivent porter des gants jetables lors de la manipulation du blister ou de la capsule.

Les gants doivent ensuite être soigneusement retirés pour éviter toute exposition cutanée et placés dans un plastique refermable, sac en polyéthylène et éliminé conformément aux exigences locales. Les mains devraient alors être soigneusement lavées à l'eau et au savon. Les femmes enceintes ou soupçonnées de l'être ne devraient pas poigner la ampoule ou capsule (voir section 4.4).

Tout produit non utilisé ou déchet doit être retourné au pharmacien pour être éliminé en toute sécurité dans la conformité avec les exigences locales.