REVLIMID®

Lenalidomide

INDICATION AMM

Le *lénalidomide* est un immunomodulateur, inhibe la prolifération de certaines cellules malignes hématopoïétiques, renforce l'immunité impliquant les lymphocytes T et les cellules tueuses naturelles (NK), inhibe l'angiogenèse, et inhibe la production des cytokines pro-inflammatoires.

Revlimid® est indiqué, en association avec la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple réfractaire ou en rechute chez des patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Il est disponible uniquement dans les pharmacies hospitalières en rétrocession.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Quatre présentations sont disponibles, par boites de 21 sous plaquettes thermoformées de 7:

- Gélule à 2,5mg (bleu-vert/blanche)
- Gélule à 5 mg (blanche)
- Gélule à 10mg (bleu-vert/jaune pâle)
- Gélule à 15mg (bleu pâle/blanche)
- Gélule à 25mg (blanche)

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

POSOLOGIE

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

Les gélules de Revlimid® doivent être prises chaque jour environ à la même heure, de préférence le soir (somnolence).

(La dose recommandée de *dexaméthasone* est de 40 mg en une prise par jour par voie orale les jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 de chaque cycle de 28 jours pour les 4 premiers cycles de traitement, puis de 40 mg en une prise par jour les jours 1 à 4, tous les 28 jours pour les cycles suivants.)

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les agents érythropoïétiques et les autres agents pouvant accroître les risques de thrombose, comme les traitements hormonaux de substitution, doivent être utilisés avec précaution.

Le choix d'un contraceptif doit se faire en dehors d'un oestro-progestatif.

Les inhibiteurs de la P-gp (ciclosporine, clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, quinidine, vérapamil) peuvent augmenter la toxicité de *lénalidomide*. Le lénalidomide n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450.

Pour les vaccins inactivés, il est préférable d'attendre un délai de 3 mois après la chimiothérapie (risque de diminution de l'activité du vaccin sans augmentation des effets indésirables).

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
Neutropénie, thrombopénie, anémie.	La surveillance hématologique est réalisée par un hémogramme complet : avant le début du traitement, chaque semaine pendant les 8 premières semaines du traitement, puis 1 fois par mois.	Une adaptation du traitement (arrêt et réduction de posologie) en fonction des résultats est à voir avec l'oncologue. Une transfusion plaquettaire ainsi que l'administration d'un facteur de croissance hématopoïétique sont possibles. Seuils d'alerte : PNN < 500/mm^3, plaquettes < 30000/mm^3.
Crampes musculaires.	S'hydrater fréquemment, ne pas faire de gestes répétitifs	Vérifier l'absence d'un déficit en électrolytes (potassium, magnésium) et/ou en oligoéléments.
Eruption cutanée	Conseiller au patient d'utiliser un savon doux et un agent hydratant et d'éviter les expositions prolongées au soleil.	Une crème hydratante peut soulager les symptômes.
Constipation	Privilégier une bonne hydratation, une alimentation riche en fibre et une activité physique régulière.	Boire au moins 2 litres d'eau par jour. En cas de constipation prolongée, mise en place d'un traitement par laxatifs.

Diarrhée	Eviter le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.	Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes…), les carottes, bananes. Un traitement anti-diarrhéique, en plus des mesures hygiéno-diététiques usuelles, peut être prescrit. Le risque d'hypokaliémie est à prendre en compte.
Fatigue, vertiges, somnolence.	Repos fréquent. Des exercices légers, peuvent être utiles	Prise de préférence le soir. Prudence en cas de conduite de véhicule.
Neuropathie : paresthésie, dysesthésies, trouble de la coordination, faiblesse musculaire	Surveillance à chaque consultation : des outils peuvent être utiles pour quantifier la sévérité (DN4, score neuropathies périphériques ONLS...) L'éducation des patients vis-à-vis des neuropathies est importante pour les sensibiliser sur cet effet indésirable et les encourager à signaler au plus tôt les symptômes liés (gênes, coordination anormale ou faiblesse musculaire).	Contacter le médecin en cas de symptômes persistants. Des examens clinique et neurologique sont recommandés. Un traitement symptomatique peut être proposé en fonction de la sévérité de la neuropathie.
Accidents thrombo-emboliques veineux.	Risque accru de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire surtout dans les 5 premiers mois de traitement, justifiant une prophylaxie (aspirine validée). Complications plus fréquentes en cas d'association à la dexaméthasone et d'antécédent thromboembolique (HBPM ou AVK recommandés).	Réalisation d'un doppler veineux en cas de suspicion de thrombose. En cas d'apparition d'une thrombose veineuse: arrêt du thalidomide et mise en place d' un traitement anticoagulant. La reprise du traitement pourra se faire après évaluation du rapport bénéfice/risque si l'état du patient est stabilisé et les complications liées à l'événement thromboembolique maîtrisées. Le traitement anticoagulant sera poursuivi tout au long du traitement par Revlimid ®.

Une surveillance du bilan thyroidien est recommandée, une hypothyroïdie peut survenir.
Une surveillance du bilan hépatique chez les patients avec facteur de risque (hépatite virale, association avec médicaments hépatotoxiques, insuffisance rénale) est recommandée, risque d'hépatotoxicité sévère. Des troubles oculaires et auditifs peuvent survenir.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

- Les gélules de Revlimid® doivent être avalées entières (ni brisées, ni mâchées) , de préférence avec de l'eau, au cours ou en dehors des repas.

- Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des gélules..
- Ne pas prendre REVLIMID® en cas de grossesse et d'allaitement

- **En raison de l'effet tératogène majeur du Revlimid®:**
- *les femmes en âge de procréer* doivent obligatoirement bénéficier d'une contraception efficace commencée au minimum 4 semaines avant le début du traitement, jusqu'à 4 semaines après l'arrêt.
La prescription ne peut se faire qu'aux vues d'un dosage des B-HCG plasmatiques réalisé dans les 3 jours qui précèdent la prescription, et la délivrance pour 1 mois dans les 7j suivants un test de grossesse négatif. La surveillance nécessite un dosage des B-HCG à chaque consultation mensuelle.
- *chez l'homme* : usage systématique du préservatif pendant la durée du traitement et jusqu'à 7jours après l'arrêt du traitement.
- *pour tous les patients*, un accord de soin doit être signé avant toute prescription après information du patient sur le risque tératogène et les précautions requises.

- Ne pas laisser à la portée des enfants.
- Ne pas jeter les emballages ni les gélules à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.
-**Si une prise a été oubliée** depuis moins de 12 heures, le patient peut prendre la dose manquante. Au-delà de 12 heures après un oubli, la dose manquée ne doit pas être rattrapée. La dose suivante sera prise à l'heure normale, le lendemain.

- **Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.**

- Conseiller aux hommes d'uriner en position assise.
- En cas de contamination des vêtements ou des draps (vomissures…), les laver immédiatement et séparément, en machine, à température élevée (60-90°C).

Contacter rapidement le médecin prescripteur en cas de:
- signes infectieux pour réaliser une NFS en urgence.
- signes hémorragiques.
- d'essoufflement, douleur thoracique, gonflement, rougeurs ou douleurs au niveau des bras ou jambes. (signes faisant craindre une TVP).

Pour une information complète, se reporter au RCP.