

Prise en charge des effets indésirables du traitement de l'adénocarcinome rénal (AR) à un stade avancé ou métastatique

# Guide de prise en charge des effets indésirables

KEYTRUDA<sup>®</sup> est indiqué, en association avec LENVIMA<sup>®</sup>, pour le traitement des adultes atteints d'un adénocarcinome rénal (AR) à un stade avancé (ne se prêtant pas à une chirurgie curative ou à la radiothérapie) ou métastatique qui n'ont jamais reçu un traitement à action générale contre un AR métastatique<sup>1,2</sup>.

# Table des matières

Posologie et administration

Classification des effets indésirables

Protocole de l'étude KEYNOTE-581/CLEAR

Profil d'innocuité dans l'étude KEYNOTE-581/CLEAR

Surveillance et prise en charge des effets indésirables

Modifications du traitement par LENVIMA<sup>®</sup>

Conseils aux patients

Renseignements importants sur l'innocuité

Ce guide porte sur la prise en charge des effets indésirables chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal à un stade avancé ou métastatique et qui sont traités par l'association **KEYTRUDA**<sup>®</sup> + **LENVIMA**<sup>®</sup>. Les effets indésirables peuvent être sévères; il est donc important de comprendre comment bien surveiller leur éventuelle apparition et de connaître les mesures à prendre le cas échéant.

Il est également important que les patients soient au courant des effets indésirables sévères et qu'ils sachent quoi faire s'ils en présentent.

Ce guide peut être utilisé pour les aider à comprendre comment prendre en charge les effets indésirables qu'ils peuvent présenter au cours de leur traitement par l'association **KEYTRUDA**<sup>®</sup> + **LENVIMA**<sup>®</sup>.

# Posologie et administration pour vos patients

## KEYTRUDA<sup>®</sup> + LENVIMA<sup>®</sup>

Posologie recommandée pour les adultes atteints d'un AR à un stade avancé ou métastatique et qui n'ont pas déjà reçu de traitement à action générale contre ce cancer au stade métastatique<sup>1,2</sup>

La prise en charge de certains effets indésirables peut exiger un arrêt temporaire du traitement par **LENVIMA<sup>®</sup>**. Lorsqu'un effet indésirable est résolu ou atténué, le traitement doit être repris à une dose réduite. Reportez-vous aux modifications thérapeutiques recommandées aux tableaux 1 et 3 de la monographie de **LENVIMA<sup>®</sup>**

Les réductions de doses de **KEYTRUDA<sup>®</sup>** ne sont pas recommandées. Pour la prise en charge des effets indésirables à médiation immunitaire, il faut suspendre ou cesser l'administration du **KEYTRUDA<sup>®</sup>** selon les indications de la monographie du produit.

### KEYTRUDA<sup>®</sup>

Administration par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes

Chaque 3 semaines OU Chaque 6 semaines

200 mg                      400 mg

**Poursuivre le traitement jusqu'à constatation d'une toxicité intolérable ou d'une progression de la maladie, ou jusqu'à 24 mois ou 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg, selon l'éventualité la plus tardive.**

### en association avec LENVIMA<sup>®</sup>

20 mg par voie orale  
1 fois par jour, à la même  
heure tous les jours

Prendre avec  
ou sans aliments

Avaler les capsules entières  
ou dissoutes  
dans un verre de liquide

**Poursuivre le traitement jusqu'à constatation d'une toxicité intolérable ou d'une progression de la maladie.**

## KEYTRUDA® :



Administration par perfusion  
intraveineuse pendant 30 minutes



200 mg

OU

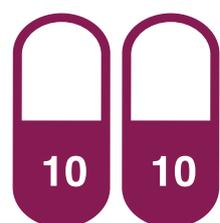


400 mg

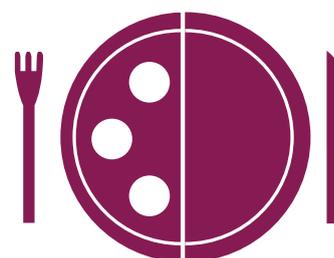
**Poursuivre le traitement jusqu'à constatation d'une toxicité intolérable ou d'une progression de la maladie, ou jusqu'à 24 mois ou 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg, selon l'éventualité la plus tardive.**



## LENVIMA<sup>®</sup>



20 mg par voie orale  
1 fois par jour, à la même  
heure tous les jours



Prendre avec  
ou sans aliments



Avaler les capsules entières  
ou dissoutes  
dans un verre de liquide

**Poursuivre le traitement jusqu'à constatation d'une toxicité intolérable  
ou d'une progression de la maladie.**

# Posologie et administration pour vos patients (suite)

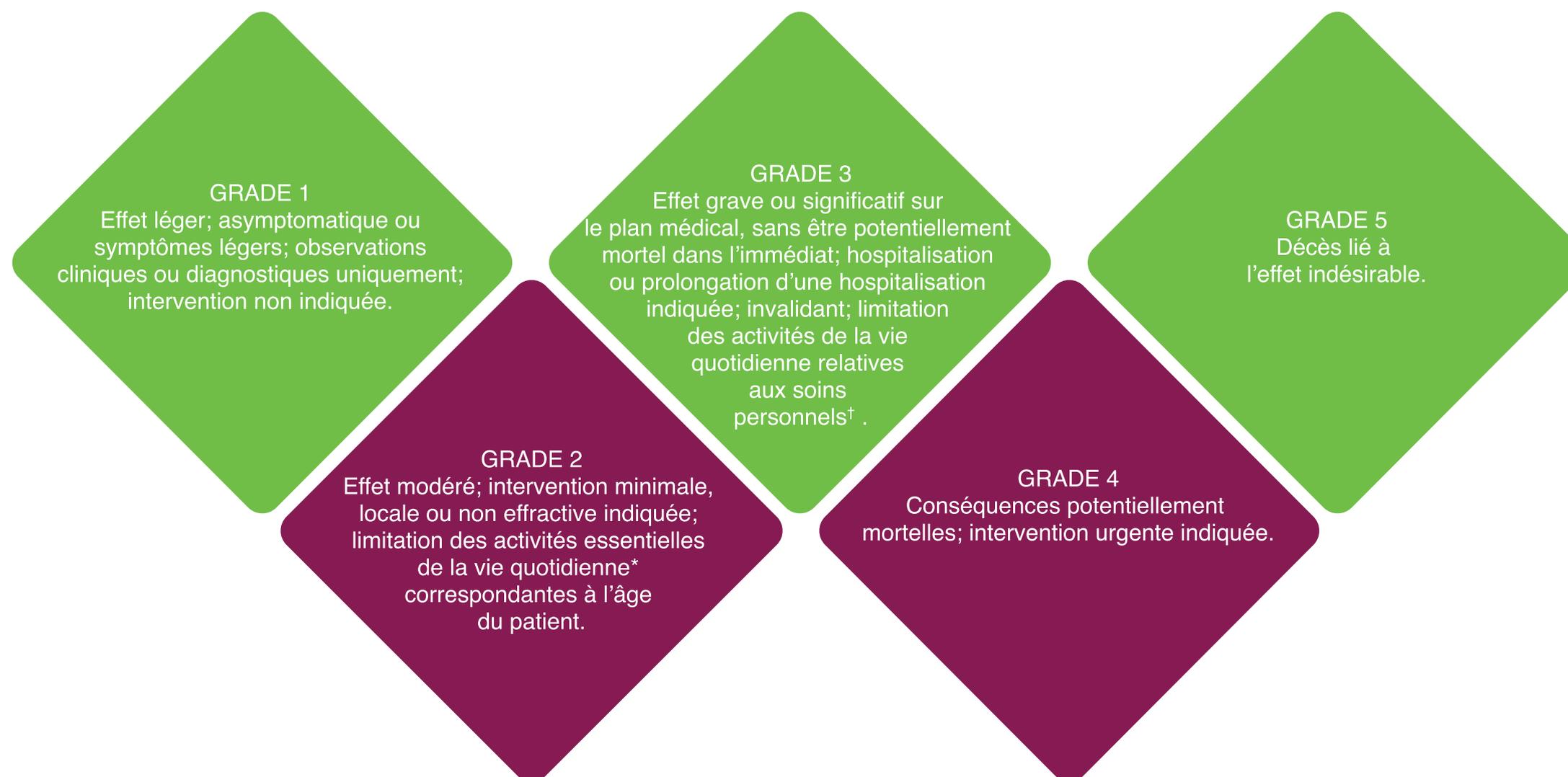
## Administration de LENVIMA®

- Les capsules LENVIMA® doivent être avalées entières ou dissoutes dans un petit verre de liquide. Pour les dissoudre dans un liquide, mettre les capsules dans 1 cuillerée à soupe d'eau ou de jus de pomme sans les briser ni les écraser. Laisser les capsules dans l'eau ou le jus de pommes pendant au moins 10 minutes. Remuer pendant au moins 3 minutes. Après avoir avalé le mélange, ajouter 1 cuillerée à soupe d'eau ou de jus de pomme dans le verre, agiter le contenu quelques fois et avaler l'eau ou le jus de pomme.
- Si une dose est oubliée et ne peut être prise dans les 12 heures qui suivent, elle doit être omise et la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle de son administration.
- La dose recommandée de LENVIMA® chez les patients atteints d'un AR et présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) est de 10 mg par voie orale 1 fois par jour.
- La posologie recommandée de LENVIMA® chez les patients atteints d'un AR et présentant une insuffisance hépatique grave (de classe C de Child-Pugh) est de 10 mg par voie orale 1 fois par jour.

Veillez consulter la monographie du produit pour obtenir les renseignements complets sur la posologie, l'administration et les ajustements posologiques.

# Classification des effets indésirables

Le grade d'un effet indésirable correspond à sa sévérité. Voici les grandes lignes des grades<sup>3</sup>:



Pour de plus amples renseignements sur le classement d'effets indésirables particuliers, consultez la version 5.0 (publiée le 27 novembre 2017) des critères terminologiques courants pour les effets indésirables (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events) du département de la Santé et des Services sociaux des États-Unis (U.S. Department of Health and Human Services). Les critères CTCAE sont accessibles à [ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf).

\* Les activités essentielles de la vie quotidienne sont la préparation des repas, les courses à l'épicerie ou le magasinage de vêtements, l'utilisation du téléphone, la gestion des finances, etc.

† Les activités de la vie quotidienne en matière de soins personnels sont prendre un bain, se vêtir et se dévêtir, s'alimenter, aller aux toilettes et prendre ses médicaments. La personne n'est pas alitée.

Profil d'innocuité dans le traitement de l'AR à un stade avancé ou métastatique en l'absence de traitement à action générale antérieur

## Étude pivot : ÉTUDE KEYNOTE-581/CLEAR

L'innocuité de **KEYTRUDA**<sup>®</sup> administré en association avec **LENVIMA**<sup>®</sup> a été évaluée dans KEYNOTE-581/CLEAR, une étude de phase III multicentrique, ouverte, avec répartition aléatoire et menée auprès de 1 047 patients atteints d'un AR à cellules claires à un stade avancé ou métastatique et qui n'ont jamais subi de traitement à action générale contre ce cancer au stade métastatique<sup>1,2</sup>.

**KEYTRUDA**<sup>®</sup> + **LENVIMA**<sup>®</sup> : durée médiane du traitement à l'étude : 17,0 mois (intervalle de 0,1 à 39,1)<sup>1,2</sup>.

**KEYTRUDA**<sup>®</sup> : durée médiane du traitement à l'étude : 15,1 mois (intervalle de 0,03 à 29,6)<sup>1</sup>.

**Sunitinib**: durée médiane du traitement à l'étude : 7,8 mois (intervalle de 0,1 à 37,0)<sup>1,2</sup>.

Les patients ont reçu :

|   |   |
|---|---|
| <p><b>KEYTRUDA</b><sup>®</sup> à 200 mg par voie intraveineuse, toutes les 3 semaines en association avec <b>LENVIMA</b><sup>®</sup> à 20 mg par voie orale 1 fois par jour (n=355)</p> <p>OU</p> <p>Sunitinib à 50 mg par voie orale 1 fois par jour pendant 4 semaines, suivies d'un congé thérapeutique de 2 semaines (n = 357)</p> <p>OU</p> <p><b>LENVIMA</b><sup>®</sup> à 18 mg par voie orale 1 fois par jour en association avec l'évérolimus à 5 mg par voie orale 1 fois par jour* (n = 357)</p> | <p>Jusqu'à l'apparition d'une toxicité intolérable ou jusqu'à confirmation de la progression de la maladie par l'investigateur au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu (ECII), utilisant les critères RECIST 1.1.</p> |
|---|---|

- L'administration de l'association **KEYTRUDA**<sup>®</sup> et **LENVIMA**<sup>®</sup> pouvait se poursuivre au-delà des critères RECIST de progression de la maladie si l'état clinique du patient était stable et que l'investigateur considérait que le patient en tirait un bénéfice clinique<sup>†</sup>.
- Le traitement par **KEYTRUDA**<sup>®</sup> s'est poursuivi jusqu'à concurrence de 24 mois ou de 35 doses, selon l'éventualité la plus tardive. Le traitement par **LENVIMA**<sup>®</sup> pouvait se poursuivre au-delà de 24 mois.
- L'évaluation de l'état de la tumeur a été effectuée au début de l'étude, puis toutes les 8 semaines par la suite.

\* L'utilisation de **LENVIMA**<sup>®</sup> en association avec l'évérolimus chez les patients atteints d'un AR ayant déjà été traités n'est pas une indication approuvée pour les adultes atteints d'un AR à un stade avancé (ne se prêtant pas à une chirurgie curative ou à la radiothérapie) ou métastatique qui n'ont jamais reçu un traitement à action générale contre ce cancer au stade métastatique.

† L'administration de **LENVIMA**<sup>®</sup> en association avec le pembrolizumab au-delà des critères RECIST de progression de la maladie n'est pas approuvée; selon la section sur la posologie recommandée, le traitement doit être arrêté en cas de progression de la maladie.

# Profil d'innocuité dans l'étude KEYNOTE-581/CLEAR: traitement d'association par **KEYTRUDA**<sup>®</sup> et **LENVIMA**<sup>®</sup>1,2

[Pour plus d'informations](#) ►

## Effets indésirables survenus chez ≥ 20 % des patients atteints d'un AR à un stade avancé ou métastatique

Les fréquences indiquées ci-dessous sont fondées sur l'ensemble des effets indésirables déclarés, indépendamment du lien de causalité évalué par l'investigateur.

| Effet indésirable                                 | KEYTRUDA <sup>®</sup> + LENVIMA <sup>®</sup> (N=352) |                | Sunitinib (N=340)   |                |
|---|--|----------------|---------------------|----------------|
|   | Tous les Grades (%)                                  | Grades 3–4 (%) | Tous les Grades (%) | Grades 3–4 (%) |
| Hypothyroïdie*                                    | 57   | 1              | 32                  | 0              |
| Diarrhée <sup>†</sup>                             | 62   | 10             | 50                  | 6              |
| Stomatite <sup>‡</sup>                            | 43   | 2              | 43                  | 2              |
| Nausées   | 36   | 3              | 33                  | 1              |
| Douleurs abdominale <sup>§</sup>                  | 27   | 2              | 18                  | 1              |
| Vomissements                                      | 26   | 3              | 20                  | 1              |
| Constipation                                      | 25   | 1              | 19                  | 0              |
| Fatigue <sup>¶</sup>                              | 63   | 9              | 56                  | 8              |
| Hépatotoxicité**                                  | 25   | 9              | 21                  | 5              |
| Perte de poids                                    | 30   | 8              | 9                   | 0              |
| Diminution de l'appétit <sup>††</sup>             | 41   | 4              | 31                  | 1              |
| Douleur musculosquelettique <sup>†††</sup>        | 58   | 4              | 41                  | 3              |
| Céphalées   | 23   | 1              | 16                  | 1              |
| Protéinurie <sup>§§</sup>                         | 30   | 8              | 13                  | 3              |
| Atteinte rénale aiguë <sup>¶¶</sup>               | 21   | 5              | 16                  | 2              |
| Dysphonie   | 30   | 0              | 4                   | 0              |
| Éruption cutanée***                               | 37   | 5              | 17                  | 1              |
| Érythrodysesthésie palmoplantaire <sup>††††</sup> | 29   | 4              | 38                  | 4              |
| Hypertension <sup>†††††</sup>                     | 56   | 29             | 43                  | 20             |
| Événements hémorragiques <sup>§§§</sup>           | 27   | 5              | 26                  | 4              |

\* Comprend une hypothyroïdie, une augmentation de l'hormone thyroïdienne dans le sang et une hypothyroïdie secondaire.

† Comprend une diarrhée et une gastroentérite.

‡ Comprend les effets suivants : ulcère aphteux, douleur gingivale, glossite, glossodynie, ulcère buccal, inflammation des muqueuses, gêne buccale, vésicules de la muqueuse buccale, douleur buccale, douleur oropharyngée, inflammation pharyngée, stomatite.

§ Comprend un inconfort abdominal, une douleur abdominale, une rigidité abdominale, une sensibilité abdominale, un malaise épigastrique, une douleur au bas de l'abdomen, une douleur dans le haut de l'abdomen.

¶ Comprend une asthénie, une fatigue, une léthargie et un malaise.

\*\* Comprend une augmentation de l'alanine aminotransférase, une augmentation de l'aspartate aminotransférase, une augmentation de la bilirubine sanguine, une atteinte hépatique provoquée par un médicament, une augmentation des enzymes hépatiques, une insuffisance hépatique, une fonction hépatique anormale, une lésion hépatocellulaire, une hépatotoxicité, une hyperbilirubinémie, une hypertransaminasémie, une hépatite à médiation immunitaire, une hausse des paramètres des tests de la fonction hépatique, une lésion hépatique, une augmentation du taux de transaminases, une augmentation des gamma-glutamyltransférases.

†† Comprend une diminution de l'appétit et une satiété précoce.

††† Comprend une arthralgie, une arthrite, une douleur au dos, des douleurs osseuses, des douleurs mammaires, une douleur musculosquelettique thoracique, des malaises musculosquelettiques, des douleurs musculosquelettiques, une raideur musculosquelettique, une myalgie, une douleur au cou, une douleur thoracique non cardiaque, une douleur aux extrémités, une douleur à la mâchoire. §§ Comprend une hémoglobinurie, un syndrome néphrotique et une protéinurie.

¶¶ Comprend une atteinte rénale aiguë, une azotémie, une hausse de la créatininémie, une diminution de la clairance rénale de la créatinine, une hypercréatininémie, une insuffisance rénale, un dysfonctionnement rénal, une oligurie, une diminution du débit de filtration glomérulaire et une néphropathie toxique.

\*\*\* Comprend une éruption cutanée dans la région génitale, une éruption cutanée au point de perfusion, une éruption cutanée pénienne, une éruption cutanée périnéale, une éruption cutanée, une éruption érythémateuse, une éruption maculaire, une éruption maculopapuleuse, une éruption papuleuse, une éruption prurigineuse, une éruption pustuleuse.

†††† Comprend un érythème palmaire, une érythrodysesthésie palmoplantaire et un érythème plantaire.

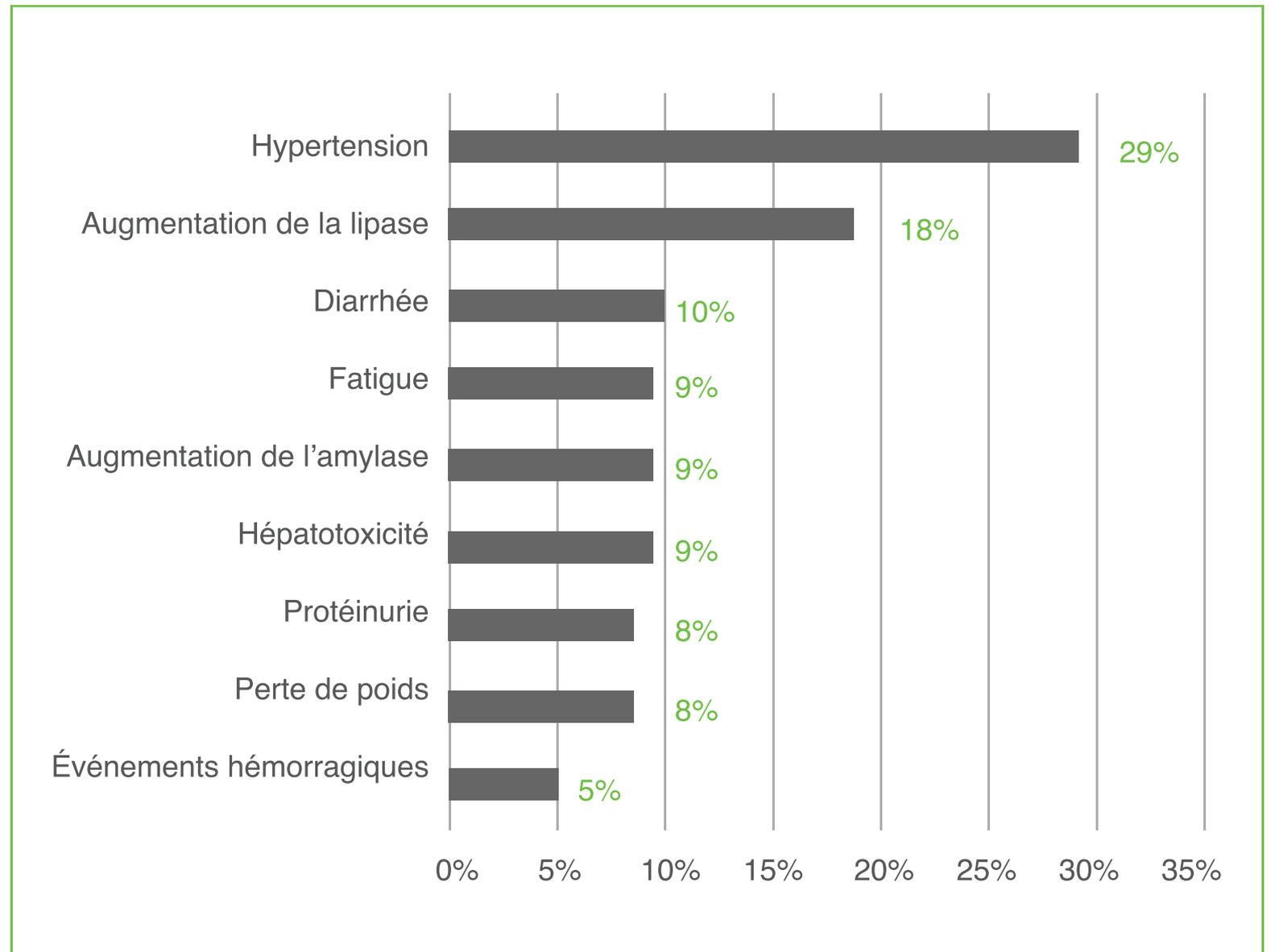
††††† Comprend une hypertension essentielle, une hausse de la tension artérielle, une hausse de la tension artérielle diastolique, une hypertension, une crise hypertensive, une rétinopathie hypertensive, une tension artérielle instable. §§§ Comprend tous les termes relatifs aux hémorragies. Les effets indésirables liés aux hémorragies survenus chez au moins un sujet dans l'un ou l'autre des groupes de traitement sont les suivants : hémorragie anale, rupture d'anévrisme, vésicule sanguine, anémie attribuable à la perte de sang, hématurie, hématome au point d'entrée du cathéter, microhémorragies cérébrales, hémorragie conjonctivale, contusion, diarrhée hémorragique, coagulation intravasculaire disséminée, ecchymose, épistaxis, hémorragie oculaire, hémorragie gastrique, gastrite hémorragique, saignement gingival, hémorragie des voies urinaires, hémothorax, hématémèse, hématome, hématochézie, hématurie, hémoptysie, hémorroïdes hémorragiques, tendance accrue aux ecchymoses, hématome au point d'injection, hémorragie au point d'injection, hémorragie intra-abdominale, hémorragie gastro-intestinale basse, syndrome de Mallory-Weiss, méléna, pétéchie, hémorragie rectale, hémorragie rénale, hémorragie rétropéritonéale, hémorragie de l'intestin grêle, hémorragies linéaires sous-unguéales, hématome sous-cutané, hématome sous-dural, hémorragie méningée, purpura thrombopénique thrombotique, hémorragie tumorale, hématome traumatique, hémorragie digestive haute.



# Profil d'innocuité dans l'étude KEYNOTE-581/ CLEAR: traitement d'association par **KEYTRUDA**<sup>®</sup> et **LENVIMA**<sup>®</sup> (suite)

En tout, 82 % des patients ont présenté des effets indésirables de grade  $\geq 3$ .

Effets indésirables de grade  $\geq 3$  les plus fréquents ( $\geq 5\%$ )<sup>1,2</sup>

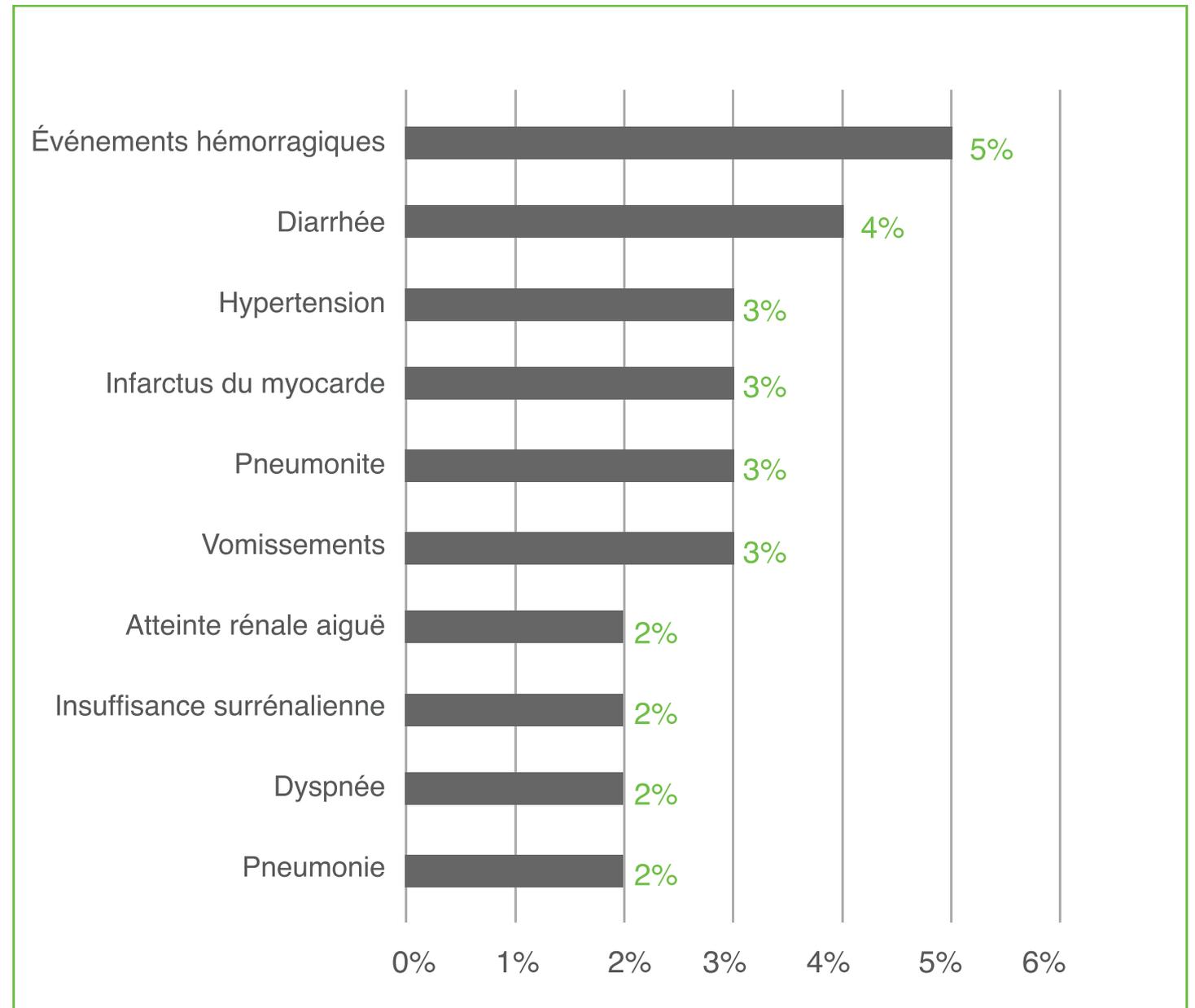


# Profil d'innocuité dans l'étude KEYNOTE-581/ CLEAR: traitement d'association par **KEYTRUDA**<sup>®</sup> et **LENVIMA**<sup>®</sup> (suite)

Des effets indésirables mortels sont survenus chez 4,3 % des patients traités par l'association KEYTRUDA<sup>®</sup> + LENVIMA<sup>®</sup> notamment<sup>1,2</sup>:

- Arrêt cardiorespiratoire (0,9 %)
- Sepsie (0,9 %)
- Un cas signalé (0,3 %) pour chacun des effets mortels suivants
  - Arythmie
  - Hépatite auto-immune
  - Dyspnée
  - Crise hypertensive
  - Hausse de la créatininémie
  - Syndrome de défaillance multiviscérale
  - Syndrome myasthénique
  - Myocardite
  - Néphrite
  - Pneumonite
  - Anévrisme rupturé
  - Hémorragie méningée

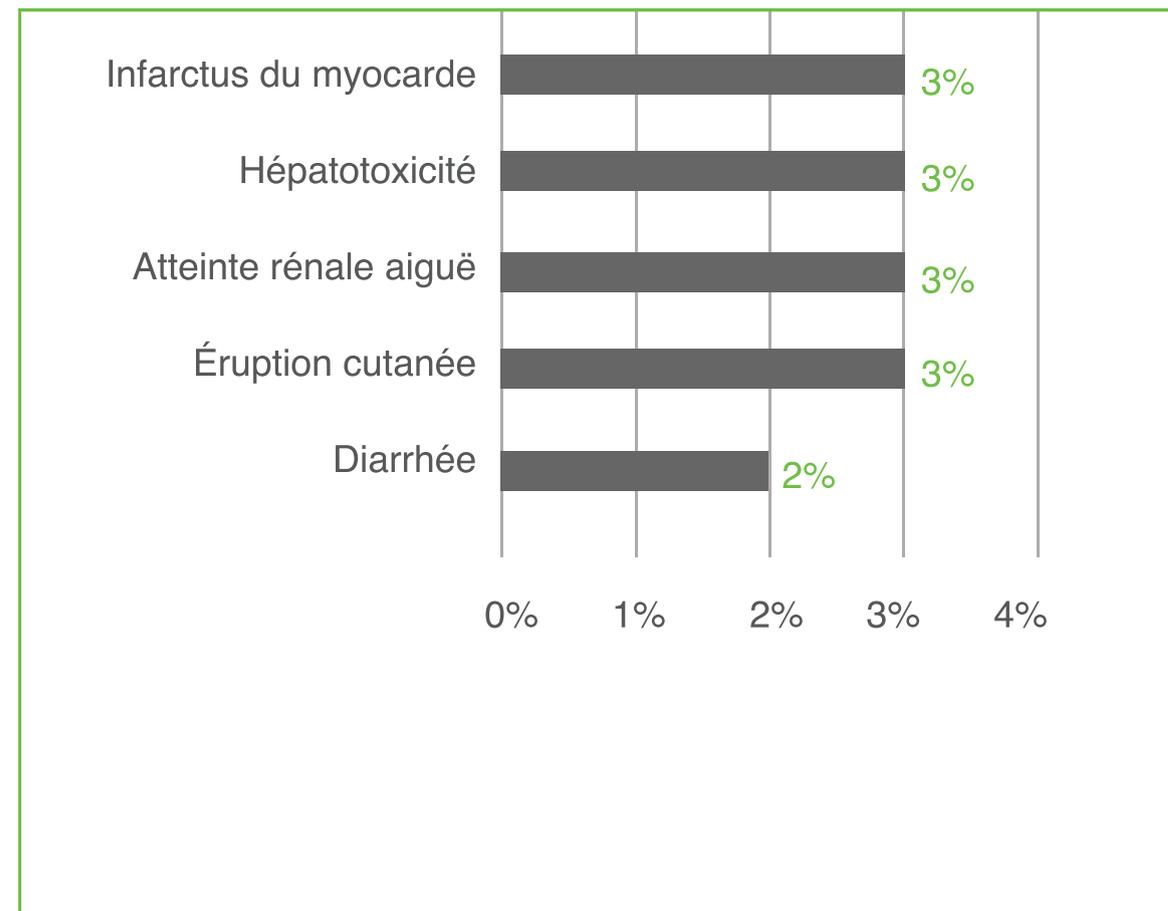
## Effets indésirables graves survenus chez ≥ 2 % des patients<sup>1,2</sup>



Des effets indésirables graves sont survenus chez 51 % des patients traités par l'association KEYTRUDA<sup>®</sup> + LENVIMA<sup>®</sup>.

# Profil d'innocuité dans l'étude KEYNOTE-581/ CLEAR: traitement d'association par **KEYTRUDA**<sup>®</sup> et **LENVIMA**<sup>®</sup> (suite)

Effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 %) ayant entraîné l'abandon définitif de **KEYTRUDA**<sup>®</sup>, **LENVIMA**<sup>®</sup> ou des deux médicaments<sup>1,2</sup>



## Abandon du traitement

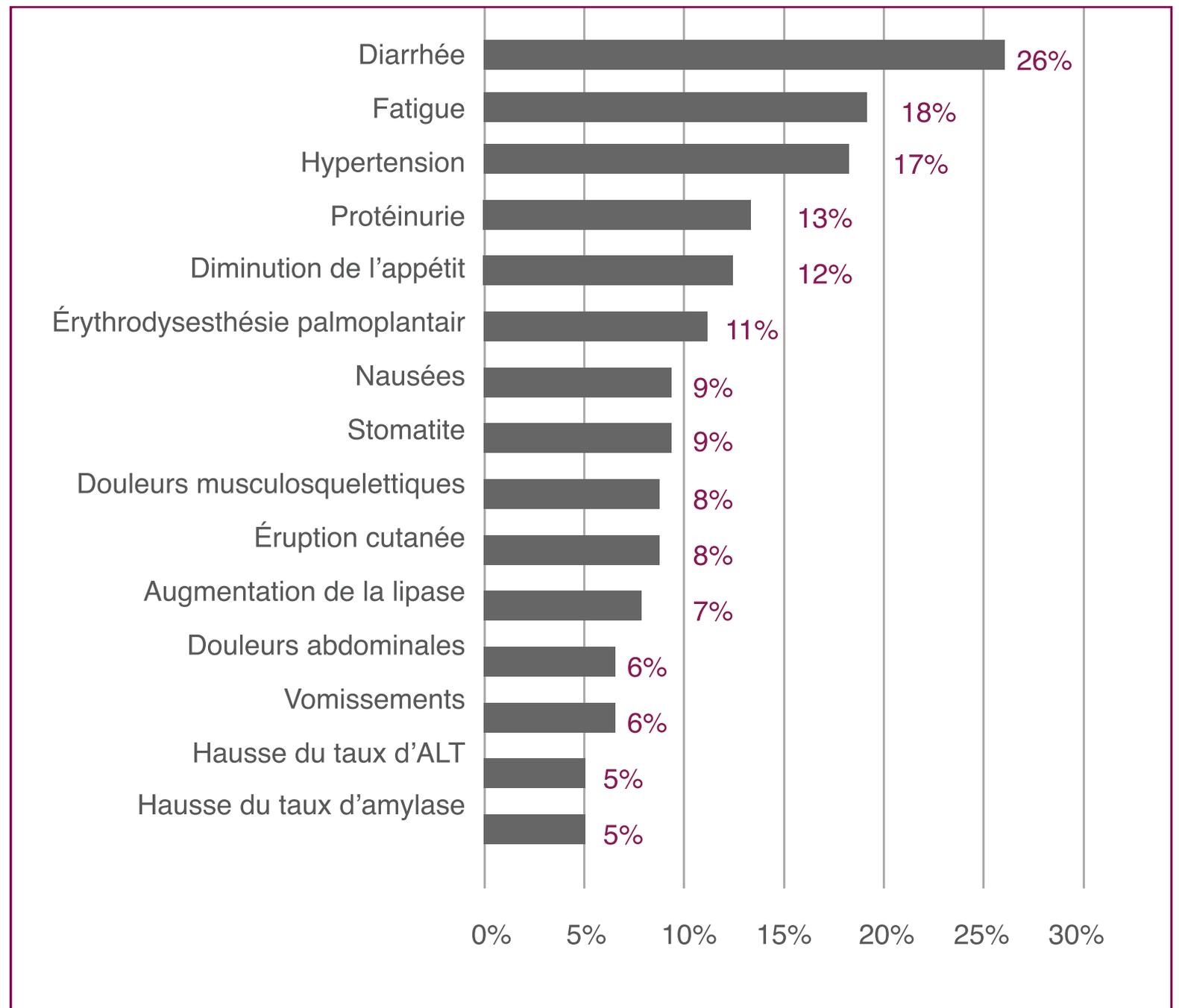
Parmi les patients traités par l'association **KEYTRUDA**<sup>®</sup> + **LENVIMA**<sup>®</sup>, 37 % ont abandonné définitivement le traitement (soit **KEYTRUDA**<sup>®</sup> ou **LENVIMA**<sup>®</sup> ou les deux) en raison d'un effet indésirable : 29 % ont cessé de prendre **KEYTRUDA**<sup>®</sup> seulement, 26 % ont cessé de prendre **LENVIMA**<sup>®</sup> seulement et 13 % ont cessé de prendre les deux médicaments.

# Profil d'innocuité dans l'étude KEYNOTE-581/ CLEAR: traitement d'association par **KEYTRUDA**<sup>®</sup> et **LENVIMA**<sup>®</sup> (suite)

## Interruption du traitement

**LENVIMA**<sup>®</sup>: médiane du temps écoulé avant la première réduction de la dose : 1,9 mois; médiane de la dose quotidienne moyenne : 14 mg.<sup>1</sup>

**LENVIMA**<sup>®</sup>: effets indésirables ayant le plus fréquemment ( $\geq 5\%$ ) entraîné des réductions de dose ou l'interruption du traitement par **LENVIMA**<sup>®</sup> <sup>2</sup>



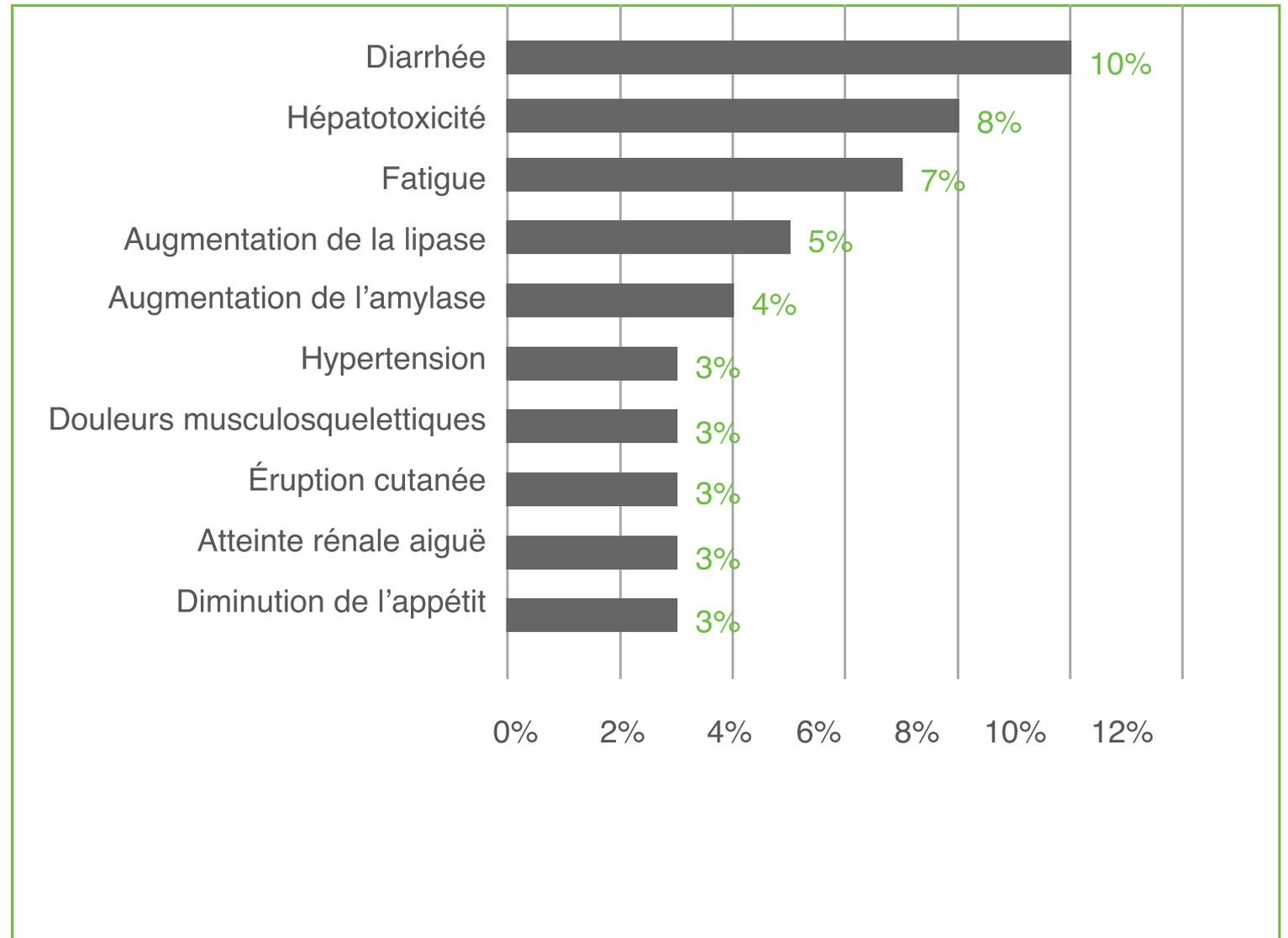
ALT = alanine aminotransférase.

# Profil d'innocuité dans l'étude KEYNOTE-581/ CLEAR: traitement d'association par **KEYTRUDA**<sup>®</sup> et **LENVIMA**<sup>®</sup> (suite)

## Interruption du traitement

Parmi les patients traités par l'association **KEYTRUDA**<sup>®</sup> + **LENVIMA**<sup>®</sup>, 78 % ont interrompu le traitement (soit **KEYTRUDA**<sup>®</sup> ou **LENVIMA**<sup>®</sup> ou les deux) en raison d'un effet indésirable : 55 % ont interrompu le traitement par **KEYTRUDA**<sup>®</sup> seulement, 73 % ont interrompu le traitement par **LENVIMA**<sup>®</sup> seulement et 39 % ont interrompu le traitement par les deux médicaments. La dose de **LENVIMA**<sup>®</sup> a été réduite chez 69 % des patients<sup>1,2</sup>.

**KEYTRUDA**: effets indésirables les plus fréquents (≥ 3 %) ayant entraîné l'interruption du traitement par **KEYTRUDA**<sup>®</sup><sup>1</sup>



# Surveillance et prise en charge des effets indésirables

Les réductions de doses de **KEYTRUDA**<sup>®</sup> ne sont pas recommandées.

- Pour la prise en charge des effets indésirables à médiation immunitaire, il faut suspendre ou cesser l'administration du **KEYTRUDA**<sup>®</sup> selon les indications de la monographie du produit.

Lorsque l'association **KEYTRUDA**<sup>®</sup> + **LENVIMA**<sup>®</sup> est administrée, l'administration d'un des médicaments ou des deux peut être interrompue, la dose de **LENVIMA**<sup>®</sup> peut être réduite ou le traitement par **LENVIMA**<sup>®</sup> peut être cessé, en cas de besoin. En raison de l'absence d'expérience clinique, il n'y a pas de recommandations sur la reprise du traitement par **LENVIMA**<sup>®</sup> après des effets indésirables cliniques de grade 4 qui se résolvent<sup>2</sup>.

Le traitement doit être arrêté en cas d'effets indésirables qui mettent la vie en danger (p. ex., de grade 4), sauf les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire jugées non potentiellement mortelles, qui doivent être prises en charge comme des effets graves (p. ex., de grade 3)<sup>2</sup>.

Modifications de la dose de **LENVIMA**<sup>®</sup> recommandées lors d'effets indésirables de grade 2 ou 3 persistants et intolérables ou d'anomalies de grade 4 des résultats des épreuves de laboratoire chez les patients atteints d'un AR<sup>2\*</sup>

| Effet indésirable                      | Interruption  | Dose modifiée <sup>†</sup>  |
|--|---|---|
| 1 <sup>re</sup> occurrence             | Interruption jusqu'à la régression au grade 0-1 ou à l'état initial |  14 mg par voie orale, 1 fois par jour  |
| 2 <sup>e</sup> occurrence <sup>‡</sup> |   |  10 mg par voie orale, 1 fois par jour |
| 3 <sup>e</sup> occurrence <sup>‡</sup> |   |  8 mg par voie orale, 1 fois par jour  |

D'après la monographie de **LENVIMA**<sup>®</sup>.

\* En cas de nausées, de vomissements ou de diarrhée, instaurer des mesures de prise en charge médicale avant d'interrompre le traitement de **LENVIMA**<sup>®</sup> ou d'en réduire la dose.

<sup>†</sup> Procéder à des réductions successives, basées sur la dose précédente (20 ou 18 mg, 14 mg, 10 mg ou 8 mg par jour). Une fois qu'elle a été réduite, la dose ne doit pas être augmentée à nouveau.

<sup>‡</sup> Occurrence de l'effet indésirable qui a déjà nécessité une modification posologique ou d'un autre effet indésirable.

# Modifications du traitement par LENVIMA®

Effets indésirables exigeant une modification de la dose<sup>2</sup>

| Effet indésirable                                       | Grade CTCAE          | Mesure      | Modification de la dose  |
|---|----------------------|-------------|--|
| Hypertension  | Grade 3*             | Interrompre | Régression au grade 0, 1 ou 2  |
|   | Grade 4              | Arrêter     | Ne pas reprendre   |
| Dysfonctionnement cardiaque                             | Grade 3              | Interrompre | Régression au grade 0 ou 1 ou à l'état initial   |
|   | Grade 4              | Arrêter     | Ne pas reprendre   |
| Thromboembolie artérielle                               | Tous les grades      | Arrêter     | Ne pas reprendre   |
| Hépatotoxicité  | Grade 3              | Interrompre | Envisager de reprendre à une dose réduite s'il y a régression au grade 0 ou 1 ou à l'état initial  |
|   | Grade 4 <sup>‡</sup> | Arrêter     | Ne pas reprendre   |
| Insuffisance hépatique                                  | Grade 3 or 4         | Arrêter     | Ne pas reprendre   |
| Protéinurie   | ≥ 2g/24 heures       | Interrompre | Régression à moins de 2 g/24 h   |
| Syndrome néphrotique                                    | –                    | Arrêter     | Ne pas reprendre   |
| Nausées, vomissements et diarrhée <sup>†</sup>          | Grade 3              | Interrompre | Régression au grade 0 ou 1 ou à l'état initial   |
|   | Grade 4              | Arrêter     | Ne pas reprendre   |
| Insuffisance rénale ou altération de la fonction rénale | Grade 3              | Interrompre | Envisager de reprendre à une dose réduite s'il y a régression au grade 0 ou 1 ou à l'état initial  |
|   | Grade 4              | Arrêter     | Ne pas reprendre   |
| Perforation gastrointestinale                           | Tous les grades      | Arrêter     | Ne pas reprendre   |
| Fistule   | Grade 3 or 4         | Arrêter     | Ne pas reprendre   |
| Allongement de l'intervalle QTc                         | > 500 ms             | Interrompre | Régression à moins de 480 ms ou à la valeur initiale   |
| SEPR/SLPR   | Grade 2–3            | Interrompre | Envisager de reprendre à une dose réduite s'il y a régression au grade 0 ou 1 ou arrêter définitivement en fonction de la gravité et de la persistance des symptômes neurologiques |
|   | Grade 4              | Arrêter     | Ne pas reprendre   |
| Hémorragie  | Grade 3              | Interrompre | Régression au grade 0 ou 1   |
|   | Grade 4              | Arrêter     | Ne pas reprendre   |

D'après la monographie de LENVIMA®.

CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (critères terminologiques courants pour les effets indésirables); QTc = intervalle QT corrigé; SEPR/SLPR = syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible ou syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible.

\* Grade 3 malgré un traitement antihypertenseur optimal.

† En cas de nausées, de vomissements ou de diarrhée, instaurer rapidement des mesures de prise en charge médicale. Cesser définitivement l'administration en cas de vomissements et de diarrhée de grade 4 malgré une prise en charge médicale.

‡ Les anomalies de grade 4 des résultats de laboratoire jugées non potentiellement mortelles peuvent être prises en charge comme des effets indésirables graves (p. ex., grade 3).

# Conseils aux patients

Conseillez à vos patients de surveiller l'éventuelle apparition de ces effets indésirables sévères et de consulter leur professionnel de la santé dans tous les cas s'ils présentent les signes suivants<sup>1,2</sup>:

## KEYTRUDA<sup>®</sup> :

### FRÉQUENT

- **Inflammation des poumons** (pneumonite) qui peut causer un essoufflement, une douleur thoracique ou une toux
- **Inflammation des intestins** (colite) qui peut causer une diarrhée ou des selles plus fréquentes que d'habitude, des selles noires poisseuses ou des selles avec du sang ou du mucus, des maux d'estomac intenses ou une sensibilité dans la région de l'estomac, nausées, vomissements
- **Inflammation de l'hypophyse ou de la thyroïde** (hypophysite, hypopituitarisme, y compris une insuffisance surrénalienne secondaire; hyperthyroïdie, hypothyroïdie) qui peut causer l'accélération des battements cardiaques, une perte de poids, une augmentation de la transpiration, un gain de poids, une perte de cheveux, une sensation de froid, de la constipation, une voix qui devient plus grave, des douleurs musculaires, des étourdissements ou un évanouissement, des maux de tête qui ne disparaissent pas ou qui sont inhabituels, sensation d'avoir plus faim ou soif, avoir envie d'uriner plus souvent que d'habitude
- **Troubles cutanés** qui peuvent causer une éruption cutanée, des démangeaisons, des ampoules, une desquamation (peau qui pèle), des lésions douloureuses, des ulcères dans la bouche, sur les muqueuses du nez, dans la gorge ou dans la région génitale

### PEU FRÉQUENT

- **Inflammation du foie** (hépatite) qui peut causer des nausées ou des vomissements, une diminution de l'appétit, une douleur au côté droit de l'estomac, un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, des urines foncées, des saignements ou des ecchymoses plus facilement que d'habitude
- **Inflammation des reins** (néphrite) qui change la quantité ou la couleur des urines
- **Troubles touchant les muscles**, qui peuvent causer une douleur ou une faiblesse musculaires, ou des douleurs musculaires ou articulaires sévères ou persistantes (myosite)
- **Troubles musculaires**, qui peuvent entraîner une faiblesse et une fatigue rapide des muscles, ou encore une faiblesse ou des picotements dans les bras et les jambes (myasthénie grave ou syndrome de Guillain Barré)
- **Nombre de globules rouges anormalement bas** (anémie ou anémie hémolytique)
- Troubles oculaires susceptibles d'altérer la vue
- **Essoufflement, battements de cœur irréguliers, sentiment de fatigue ou douleur à la poitrine** (myocardite)
- **Troubles liés au sucre dans le sang** (diabète de type 1) qui peuvent causer une sensation de faim ou de soif, un besoin d'uriner plus souvent ou une perte de poids
- **Confusion, fièvre, troubles de mémoire ou convulsions** (encéphalite)
- **Enflure des ganglions lymphatiques, éruptions ou bosses sensibles sur la peau, toux ou douleur aux yeux** (sarcoïdose)
- **Inflammation du pancréas** (pancréatite) qui peut causer une douleur abdominale, des nausées et des vomissements
- **Réactions liées à la perfusion** telles que : essoufflement, démangeaisons ou éruption cutanée, étourdissements ou fièvre, respiration sifflante, bouffées vasomotrices, impression d'être sur le point de s'évanouir
- **Douleur, engourdissement, picotements ou faiblesse dans les bras ou les jambes; problème de vessie ou d'intestins, notamment besoin d'uriner plus souvent, incontinence urinaire, difficulté à uriner et constipation** (myélite)
- **Inflammation des vaisseaux sanguins** (vascularite), dont les symptômes comprennent des lésions cutanées rouges, un engourdissement et une faiblesse
- **Diminution de la fonction de la glande parathyroïde**, qui peut se traduire notamment par des crampes ou des spasmes musculaires, de la fatigue et de la faiblesse (hypoparathyroïdie)
- **Douleur dans la partie supérieure droite de la région de l'estomac, enflure du foie ou de la rate, fatigue, démangeaisons ou jaunissement de la peau ou du blanc des yeux** (cholangite sclérosante)

Pour plus d'informations ►

# Conseils aux patients

Conseillez à vos patients de surveiller l'éventuelle apparition de ces effets indésirables sévères et de consulter leur professionnel de la santé dans tous les cas s'ils présentent les signes suivants:<sup>1,2</sup>

## LENVIMA® :

### TRÈS FRÉQUENT

- **Diarrhée** : émission de selles molles ou anormalement fréquentes

### FRÉQUENT

- **Hypothyroïdie** (trop faible quantité d'hormones thyroïdiennes dans le sang) : changements de la fréquence cardiaque, de l'appétit ou du poids, fatigue, sensation d'avoir froid, gonflement de l'avant du cou, quantité anormale de thyroestimuline dans le sang
- **Complications de la cicatrisation de plaies** (plaie qui ne guérit pas)
- **Déshydratation** (bouche sèche, soif excessive) : soif, maux de tête, perte d'appétit, sensation de fatigue et de faiblesse, absence de sueur, baisse de la tension artérielle, diminution du volume d'urine, urine jaune foncé
- **Infection urinaire** (infection de l'appareil urinaire comprenant les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure pendant la miction (action d'uriner), mictions fréquentes, présence de sang dans l'urine, douleur au bassin, urine très odorante, urine trouble
- **Pancréatite** (inflammation du pancréas) : douleur au haut de l'abdomen, fièvre, pouls rapide, nausées, vomissements, abdomen sensible au toucher

### PEU FRÉQUENT

- **Ostéonécrose** (problèmes graves des os de la mâchoire) : douleur dans la bouche, aux dents et/ou à la mâchoire, enflure ou ulcères dans la bouche, engourdissement de la mâchoire ou sensation de lourdeur dans la mâchoire, déchaussement d'une dent

Conseillez à vos patients de **cesser immédiatement de prendre LENVIMA® et d'obtenir immédiatement des soins médicaux** s'ils présentent les signes suivants<sup>2</sup> :

### TRÈS FRÉQUENT

- **Pression artérielle élevée** (hypertension) : maux de tête, troubles de la vision, nausées, vomissements
- **Saignements** : selles noires, goudroneuses ou sanguinolentes, ou toux accompagnée de sang, mal de tête soudain et intense accompagné de nausées, de vomissement et d'évanouissements

### FRÉQUENT

- **Problèmes au foie** : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit, tendance à saigner ou à faire des ecchymoses (« bleus ») plus facilement qu'à l'habitude, démangeaisons, sensation de fatigue extrême
- **Hypocalcémie** (trop faible quantité de calcium dans le sang) : douleurs musculaires, crampes ou raideurs, picotements dans les lèvres, les doigts et les pieds, palpitations
- **Caillots sanguins** : douleur ou serrement dans la poitrine; douleur dans les bras, le dos, le cou ou les mâchoires; essoufflement; engourdissement ou faiblesse d'un côté du corps; difficulté à parler; mal de tête soudain et violent, changements soudains de la vision
- **Perforation** (déchirure de la paroi de l'estomac ou de l'intestin) **ou fistule** (connexion anormale entre deux parties du corps ou plus) : douleurs abdominales intenses, frissons, fièvre, nausées, vomissements, ou fuite d'air du poumon dans la poitrine causant une douleur thoracique soudaine et/ou des difficultés à respirer

- **Ascite** (accumulation anormale de liquide dans l'abdomen) : prise de poids soudaine, ventre enflé, maux de ventre, nausées, vomissements, brûlures d'estomac
- **Problèmes aux reins** : nausées, vomissements, enflure (mains, pieds ou tour des yeux), urine mousseuse, fatigue
- **Allongement de l'intervalle QT** (un signal anormal du cœur) : évanouissement, convulsions ou crises d'épilepsie
- **Infections** (y compris une pneumonie et une sepsie) : fièvre, frissons, grelottement, palpitations, respiration rapide
- **Infarctus du myocarde** (crise cardiaque) : douleur à la poitrine; sensation de pression, de lourdeur ou de serrement dans la poitrine; parfois douleur dans d'autres parties du corps, impression que la douleur s'étend du cœur vers les bras, le dos, le cou ou la mâchoire

### RARE

- **Insuffisance cardiaque** (le cœur ne pompe pas le sang aussi efficacement qu'il le devrait) : essoufflement, enflure des chevilles et des pieds
- **Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)** : maux de tête, convulsions, faiblesse, confusion, pression artérielle élevée, cécité ou changements de la vision, difficulté à réfléchir

### TRÈS RARE

- **Dissection artérielle** : douleur intense et soudaine dans le dos, la poitrine ou l'abdomen
- **Anévrisme artériel** (gonflement dans la paroi d'une artère pouvant se trouver dans la poitrine, les bras, les jambes, le cœur et le cerveau) : les symptômes seront différents selon l'emplacement; ils peuvent se manifester par une toux ou une toux sanglante, une douleur intense située haut dans le cou et dans le dos, des difficultés à avaler, une voix rauque, des pulsations inhabituelles dans la poitrine ou l'abdomen
- **Cholécystite** (inflammation de la vésicule biliaire) : fièvre, nausées, douleur qui irradie à l'épaule ou dans le dos, douleur intense dans la partie supérieure droite de l'abdomen, vomissements

Informez les patients que la prise de LENVIMA® avec le pembrolizumab peut entraîner des effets secondaires graves à médiation immunitaire, notamment :

- **Insuffisance surrénalienne** (diminution de la libération d'hormones produites par les glandes surrénales) : faiblesse, fatigue, étourdissement au moment de se lever, perte d'appétit, nausées, vomissements, diarrhée
- **Myocardite** (inflammation du muscle cardiaque) : cœur qui ne bat pas normalement, douleur à la poitrine, fatigue, fièvre et autres signes d'infection comme des douleurs musculaires, un mal de gorge et de la diarrhée
- **Pneumonite** (inflammation des poumons) : essoufflement, douleurs à la poitrine, toux
- **Syndrome myasthénique** (problèmes musculaires) : faiblesse et fatigue musculaires

Les patients doivent consulter leur professionnel de la santé s'ils éprouvent des effets indésirables à médiation immunitaire.

Surveiller la formule sanguine complète et vérifier régulièrement les taux d'électrolytes et les électrocardiogrammes chez les patients prenant LENVIMA®.

# Renseignements importants sur l'innocuité de LENVIMA®

## Usage clinique :

- L'innocuité et l'efficacité de LENVIMA® n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans. LENVIMA® ne doit pas être administré à des enfants de moins de 2 ans.
- Lors de l'utilisation en première intention de LENVIMA® en association avec le pembrolizumab dans des cas d'AR à un stade métastatique, aucune différence n'a été observée dans l'ensemble sur le plan de l'efficacité entre les patients âgés et les patients plus jeunes. Le taux d'abandon du traitement par LENVIMA® ou d'effets indésirables de grade 3 ou plus a été plus élevé chez les patients âgés de  $\geq 65$  ans que chez ceux qui étaient plus jeunes.

## Mises en garde et précautions les plus importantes :

**Hypertension et complications lui étant associées, dont la dissection aortique mortelle** : des cas graves de dissection artérielle, dont certains se sont avérés mortels, ont été signalés chez des patients atteints ou non d'hypertension. La tension artérielle doit être bien maîtrisée avant le début du traitement. La tension artérielle doit être vérifiée pendant le traitement. La tension artérielle doit être vérifiée après la première semaine de traitement par LENVIMA®, toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois, puis tous les mois par la suite. Si un patient présente une tension artérielle systolique  $\geq 140$  mm Hg ou une tension artérielle diastolique  $\geq 90$  mm Hg, une prise en charge active est recommandée. Il est important que l'hypertension soit décelée tôt et prise en charge efficacement afin de réduire au minimum le besoin d'interrompre l'administration de LENVIMA® ou d'en réduire la dose. Interrompre l'administration de LENVIMA® en cas d'hypertension de grade 3 persistant malgré un traitement antihypertenseur optimal; mettre fin au traitement par LENVIMA® en cas d'hypertension menaçant le pronostic vital.

**Insuffisance cardiaque, parfois mortelle** : une insuffisance cardiaque, parfois mortelle, a été signalée. Il faut surveiller l'apparition d'éventuels symptômes et signes cliniques de décompensation cardiaque. Interrompre l'administration de LENVIMA® en cas de dysfonctionnement cardiaque de grade 3, et ce, jusqu'à une régression au grade 0 ou 1 ou à l'état initial; mettre fin au traitement par LENVIMA® en cas de dysfonctionnement cardiaque de grade 4.

**Thromboembolie artérielle, parfois mortelle** : des cas de thromboembolie artérielle ont été signalés. LENVIMA® doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des risques ou ayant des antécédents de thromboembolie artérielle; mettre fin au traitement par LENVIMA® à la suite d'une thromboembolie artérielle. La décision d'administrer ou non LENVIMA® doit être basée sur l'évaluation des risques et des bienfaits pour chaque patient.

**Perforation gastro-intestinale et formation d'une fistule gastro-intestinale** : des cas graves et leurs séquelles ont été signalés fréquemment au cours des essais cliniques sur LENVIMA®, y compris des réactions mortelles; cesser l'administration de LENVIMA® en cas de perforation ou de fistule gastro-intestinales.

**Hépatotoxicité/insuffisance hépatique, parfois mortelle** : des événements, y compris une encéphalopathie hépatique et des réactions mortelles, ont été signalés. LENVIMA® n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique de classe C de Child-Pugh. Une évaluation de la fonction hépatique doit être effectuée avant le début du traitement par LENVIMA® et être répétée toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois, puis tous les mois. En cas d'atteinte hépatique de grade 3 ou plus, il faut interrompre le traitement par LENVIMA® jusqu'à ce que celle-ci soit résolue; il faut mettre fin au traitement par LENVIMA® en présence d'insuffisance hépatique.

**Insuffisance rénale et altération de la fonction rénale, parfois mortelle** : le principal facteur de risque défini a été la déshydratation ou l'hypovolémie due à la diarrhée et aux vomissements. Interrompre l'administration de LENVIMA® en cas d'altération de la fonction rénale ou d'insuffisance rénale de grade 3 ou 4 jusqu'à ce que celles-ci soient résolues. LENVIMA® n'est pas recommandé chez les patients atteints de néphropathie terminale.

**Hémorragie, parfois mortelle** : des cas d'hémorragie, parfois mortelle, ont été signalés. Interrompre l'administration de LENVIMA® en cas d'hémorragie de grade 3 jusqu'à ce que celle-ci soit résolue; mettre fin au traitement par LENVIMA® en cas d'hémorragie de grade 4.

**Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)** : une imagerie par résonance magnétique est requise pour confirmer le diagnostic de SEPR; les symptômes comprennent des céphalées, des convulsions, une léthargie, une confusion, une altération des fonctions mentales, la cécité et d'autres troubles visuels ou neurologiques, avec ou sans hypertension. Maîtriser la tension artérielle. Chez les patients présentant des signes ou des symptômes de SEPR de grade 1 à 3, interrompre le traitement par LENVIMA® jusqu'à ce que ceux-ci soient résolus. Arrêter définitivement le traitement en cas de signes ou symptômes de grade 4.

## Autres mises en garde et précautions pertinentes :

- Traitements anticancéreux antérieurs.
- Ostéonécrose de la mâchoire (ONM) : envisager un examen dentaire et une intervention préventive avant de commencer le traitement par LENVIMA®. Éviter le plus possible les interventions dentaires effractives. La prudence est de mise chez les patients recevant des agents associés à une ONM, comme les bisphosphonates et le denosumab.
- Complications liées à la cicatrisation des plaies : interrompre l'administration de LENVIMA® pendant au moins 6 jours avant une intervention chirurgicale. Reprendre le traitement par LENVIMA® après l'intervention chirurgicale si la cicatrisation de la plaie est adéquate. Arrêter définitivement le traitement par LENVIMA® chez les patients ayant des complications liées à la cicatrisation des plaies.
- LENVIMA® ne doit pas être utilisé avec des médicaments qui peuvent perturber les taux d'électrolytes.
- L'utilisation concomitante avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT/QTc est à éviter.
- Hypocalcémie
- Altération de la suppression de la thyroïdine/dysfonctionnement thyroïdien Diarrhée : instaurer rapidement des mesures de prise en charge médicale.
- Protéinurie
- Diarrhée
- Fertilité
- Les hommes et les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception.
- Grossesse : LENVIMA® doit être utilisé pendant la grossesse seulement en cas de nécessité absolue et après une évaluation minutieuse des besoins de la mère et des risques pour le fœtus.
- Allaitement : LENVIMA® ne doit pas être utilisé par les femmes qui allaitent.
- Médicaments qui modifient les électrolytes : dans la mesure du possible, LENVIMA® ne doit pas être utilisé avec des médicaments qui peuvent perturber les taux d'électrolytes.
- Faire preuve de prudence chez les patients d'origine asiatique et les patients de race blanche.
- Poids corporel  $< 60$  kg
- Médicaments qui diminuent la fréquence cardiaque et/ou allongent l'intervalle PR
- Surveiller la formule sanguine complète.

## Pour de plus amples renseignements :

Consultez la monographie de LENVIMA® sur le site à l'adresse <https://ca.eisai.com/-/media/Files/CanadaEisai/LENVIMA-Product-Monograph-FR.pdf> pour obtenir des renseignements importants sur les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie qui n'ont pas été abordés dans le présent document. Vous pouvez aussi obtenir la monographie du produit en appelant Eisai Limitée au 1 888 551-0547.

ALLER AUX RÉFÉRENCES

# Renseignements importants sur l'innocuité de **KEYTRUDA**<sup>®</sup>

## Usage clinique :

**Enfants (< 18 ans) :** l'innocuité et l'efficacité de KEYTRUDA<sup>®</sup> n'ont pas été établies chez les enfants atteints d'un adénocarcinome rénal.

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** aucune différence globale quant à l'innocuité et à l'efficacité n'a été signalée entre les patients âgés (65 ans et plus) et les patients plus jeunes (moins de 65 ans).

## Mises en garde et précautions pertinentes :

- Effets indésirables à médiation immunitaire, y compris des cas sévères et des cas mortels :
  - Pneumonie
  - Colite
  - Hépatite
  - Néphrite et dysfonction rénale
  - Endocrinopathies, y compris l'insuffisance surrénalienne, l'hypophysite, le diabète de type 1 et les troubles thyroïdiens
  - Réactions cutanées sévères, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson et d'épidermolyse bulleuse toxique
- Autres effets indésirables à médiation immunitaire, y compris uvéite, arthrite, myosite, encéphalite, sarcoïdose, syndrome myasthénique/myasthénie grave, vascularite, syndrome de Guillain-Barré, anémie hémolytique, pancréatite, myélite, hypoparathyroïdie, myocardite, cholangite sclérosante et anémie aplastique.
- Rejet du greffon à la suite d'une greffe d'organe plein
- Augmentation du taux d'enzymes hépatiques lors de l'administration en association avec l'axitinib pour le traitement d'un AR
- Allogreffe de cellules souches après et avant le traitement
- Réactions graves liées à la perfusion
- Toxicité tératogène
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception des plus efficaces et prendre des mesures pour éviter une grossesse pendant qu'elles reçoivent un traitement par KEYTRUDA<sup>®</sup> et pendant au moins quatre mois après l'administration de la dernière dose.
- Il faut conseiller aux femmes de ne pas allaiter pendant un traitement par KEYTRUDA<sup>®</sup> et pendant au moins quatre mois après l'administration de la dernière dose.
- Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale
- Conduite de véhicules et utilisation de machines
- Exigences de surveillance

## Pour de plus amples renseignements :

Veillez consulter la monographie du produit sur le site à l'adresse [www.merck.ca/static/pdf/KEYTRUDAPM\\_F.pdf](http://www.merck.ca/static/pdf/KEYTRUDAPM_F.pdf) pour obtenir des renseignements importants sur les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie qui n'ont pas été abordés dans le présent document.

Vous pouvez aussi obtenir la monographie du produit en téléphonant au 1 800 567-2594 [LINK TO INITIATE AUTODIAL] ou en envoyant un courriel à [medinfocanada@merck.com](mailto:medinfocanada@merck.com).

# Références

## Références:

1. Monographie de KEYTRUDA®. Merck Canada Inc., 14 mars 2024.
2. Monographie de LENVIMA®. Eisai Limitée, 19 juillet 2023.
3. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): Version 5.0. Accessible à : [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf). Consulté le 19 octobre 2022.

LENVIMA® fait partie d'une collaboration stratégique mondiale en oncologie entre Eisai et Merck. LENVIMA® est une marque déposée de Eisai R&D Management Co., Ltd. KEYTRUDA®, MERCK® et les logos connexes sont des marques déposées de Merck Sharp & Dohme LLC, utilisée sous licence.

© 2024 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, É.-U. et ses sociétés affiliées. Tous droits réservés.

Merck Canada Inc. est membre de Médicaments novateurs Canada.

