



GUIDE DE RETROCESSION DES IMID

Immunomodulateurs
Thalidomide[®], Revlimid[®], Imnovid[®]

Avril 2017

*Guide à l'usage des pharmaciens
et préparateurs en pharmacie
effectuant la délivrance de ces
médicaments*



Remerciements

Nous tenons à remercier les équipes de l'Institut d'Hématologie de Basse-Normandie qui nous ont accueillies et nous ont permis d'acquérir des connaissances que nous avons voulu vous faire partager dans ce guide.

Outil réalisé par

Audrey Martin, Pharmacien
CH Mémorial France Etats Unis, St Lo

Catherine Ollivier, Pharmacien

Relecture et validation par

Dr Margaret Macro, Hématologue
Institut d'Hématologie de Basse-Normandie, Caen

Réalisation

Service Communication, Agence Régionale de Santé de Normandie

GUIDE DE RETROCESSION DES IMID

Un guide, pourquoi ?

Très souvent, les patients ont le souhait de se procurer les traitements près de chez eux.

Vous serez donc amené à dispenser, via la rétrocession, ces médicaments.

La délivrance des chimiothérapies orales et traitements associés, effectuée dans vos centres hospitaliers, doit faire l'objet d'une attention particulière.

Ce guide a la volonté de vous aider au quotidien pour la délivrance de ces traitements. C'est un document d'aide à la rétrocession qui n'a pas vocation à se substituer aux RCP, mais vise à accompagner les équipes et à leur apporter des solutions.

Ce guide se veut être un outil d'aide à la délivrance des IMID

Avec l'ordonnance du patient, vous allez

- 1. Vérifier la concordance de la prescription avec les schémas thérapeutiques couramment utilisés** (dosage et nombre de jours de prescription...)
- 2. Participer à la sécurité du patient en**
 - se référant au Plan de Gestion des Risques conformément à la législation
 - renforçant les conseils sur les prescriptions associées
 - donnant des conseils sur la prévention des effets secondaires

La porte d'entrée de ce guide est l'ordonnance du patient

Il faut repérer l'IMID prescrit Thalidomide® - Revlimid® - Imnovid® et se reporter à l'onglet correspondant

SOMMAIRE

Plan de Gestion des Risques (PGR) des IMID

Cas de figure

Quels sont les éléments obligatoires à récupérer ?

Fiches par onglet

THALIDOMIDE[®]

REVLIMID[®]

IMNOVID[®]

Rappel sur la prise en charge du Myélome Multiple

Fiches à disposition

Liens utiles

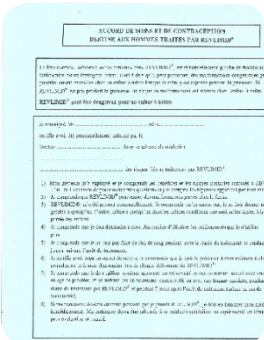
Plan de Gestion des Risques (PGR) des IMID

Un IMID ne peut être délivré sans répondre aux exigences de ce PGR et ceci pour

1. Prévenir les effets indésirables
2. Prévenir les grossesses

3 cas de figure

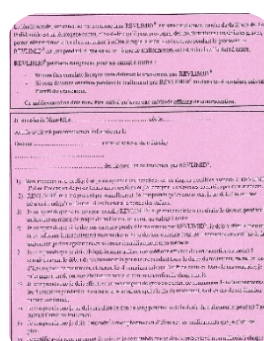
Homme



Port du préservatif obligatoire

En cas de rapport sexuel avec une femme enceinte ou en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement (y compris en cas d'interruption) et pendant 1 semaine après l'arrêt du traitement

Femme



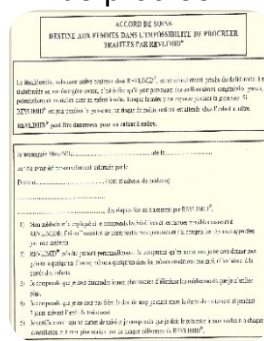
Contraception obligatoire (sauf si abstinente)

Tests plasmatiques mensuels de grossesse requis

Vérifier la date de prescription ≤ 7 jours par rapport à la date de délivrance

Vérifier la réalisation, dans les 3 jours précédant la date de prescription, ainsi que la négativité du test de grossesse

Femmes dans l'impossibilité de procréer



Contraception et tests de grossesse non requis

Plan de Gestion des Risques (PGR) des IMID

Quels sont les éléments obligatoires à récupérer ?

- L'accord de soin
- Le test de grossesse (♀ en âge de procréer)
- Le carnet patient
- Les fiches « registre » (Thalidomide et Imnovid)

➔ L'absence d'un de ces éléments peut empêcher la délivrance de ces médicaments



Fiches par onglet

Retrouvez pour chaque IMID :

- Les AMM
- Les schémas de prescription
- Les prescriptions associées
- Les conseils à donner
- Fiche de synthèse
- Fiche de rétrocession pouvant être archivée dans le dossier patient

THALIDOMIDE

REVLIMID

IMNOVID

THALIDOMIDE

Thalidomide
50mg

Plan de gestion des risques

AMM et RTU

Schéma de traitement

Conseil de prise

Prescription associée

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

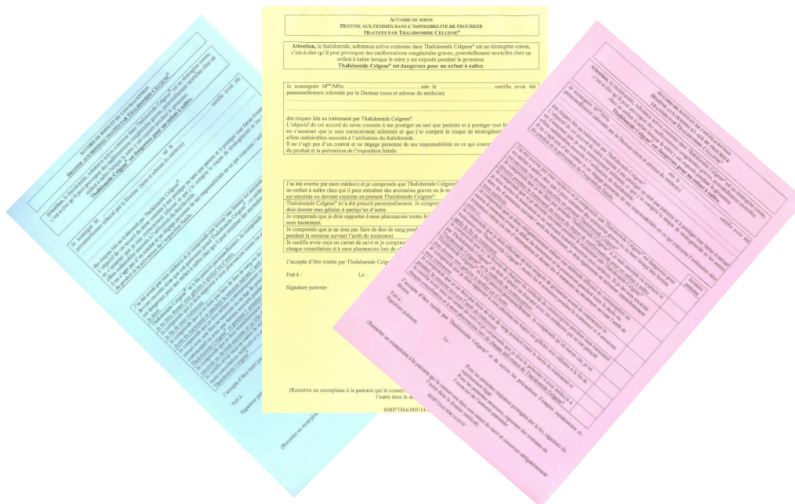
Synthèse

Fiche de rétrocession



Plan de gestion des risques

Accord de soins



Fiche recueil d'initiation de traitement

Observatoire des prescriptions Thalidomide Celgene®
 (Praticien Médical ou INFIRMIER)

Ce formulaire est à compléter par le prescripteur puis par le pharmacien pour **suivre les patients** recevant une première prescription de Thalidomide Celgene®. Il est à compléter par le pharmacien en cas de renouvellement de la prescription de Thalidomide Celgene®.

A COMPLÉTER PAR LE PRESCRIPTEUR

NOM DU PRESCRIPTEUR
 Médecin Pharmaciens Médecins Pharmaciens en collaboration Autre

PROFESSEUR
 Oui Non

DATE DE LA PRESCRIPTION : / /

INDICATIONS (selon l'usage prévu de la molécule)
 Myélome multiple Lymphome Autre : _____

INDICATIONS (selon l'usage prévu de la molécule)
 Myélome multiple Lymphome Autre : _____

DATE DE LA PRESCRIPTION : / /

Signature du prescripteur et tampon de service : _____

A COMPLÉTER PAR LE PHARMACIEN
 Signature du pharmacien et tampon de la pharmacie : _____

Carnet patient

Thalidomide Celgene® 50 mg, gélule

Votre médecin vient de vous prescrire Thalidomide Celgene® 50 mg. Vous devez donc ce carnet d'initiation des médicaments que vous devez compléter sur votre traitement.

Vous devez conserver ce carnet et le présenter lors de toute consultation médicale.

Votre pharmacien ne pourra vous délivrer votre traitement de façon régulière si ce carnet n'est pas complété.

Il est donc impératif que vous le présentiez lors de chaque délivrance.

ATTENTION Thalidomide est dangereux pour un enfant à naître en cas de prise pendant la grossesse.

La prise de Thalidomide pendant la grossesse peut entraîner des anomalies graves ou la mort de l'enfant à naître.

Thalidomide est donc interdit pendant la grossesse.

Il est donc impératif de respecter les règles de l'Plan de Prévention des Grossesses.

Depuis le 1er janvier 2010, les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir doivent être informées de l'existence de ce médicament et de son utilisation pendant la grossesse.

Si vous êtes enceinte ou si vous envisagez de le devenir, il est impératif de consulter votre médecin traitant.

CALENDRIER DU TRAITEMENT

| N° de jour | Don de sang | Don de sang | Don de sang |
|------------|----------------------|-------------|--------------|
| 1 | Thalidomide Celgene® | Myélogramme | Prothrombine |
| 2 | Thalidomide Celgene® | Myélogramme | Prothrombine |
| 3 | Thalidomide Celgene® | Myélogramme | Prothrombine |
| 4 | Thalidomide Celgene® | Myélogramme | Prothrombine |
| 5 | Thalidomide Celgene® | Myélogramme | Prothrombine |
| 6 | Thalidomide Celgene® | Myélogramme | Prothrombine |
| 7 | Thalidomide Celgene® | Myélogramme | Prothrombine |
| 8 | Thalidomide Celgene® | Myélogramme | Prothrombine |
| 9 | Thalidomide Celgene® | Myélogramme | Prothrombine |
| 10 | Thalidomide Celgene® | Myélogramme | Prothrombine |
| 11 | Thalidomide Celgene® | Myélogramme | Prothrombine |
| 12 | Thalidomide Celgene® | Myélogramme | Prothrombine |

➔ Pensez à compléter la dispensation sur le carnet

Avertissement !

*Le thalidomide est un tératogène puissant, provoquant des anomalies congénitales graves, potentiellement létales chez l'enfant à naître après exposition pendant la grossesse.
Le thalidomide ne doit en aucun cas être utilisé chez la femme enceinte ou en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse sont remplies.
Les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse doivent être remplies par tous les patients, et concernent à la fois les hommes et les femmes.*

Rappel AMM

THALIDOMIDE est indiqué en association au melphalan et à la prednisone, pour le traitement de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose.

Rappel RTU : Restriction Temporaire d'Utilisation

- Apathose sévère, en cas d'échec au traitement antérieur
- Formes cutanées du lupus érythémateux en cas d'échec au traitement de 1ère Ligne
- Formes sévères de l'érythème noueux lépreux
- Maladie de Crohn active, en cas d'échec au traitement antérieur

Schéma thérapeutique

A ce jour, il y a **2 cas de figure** de prescription du Thalidomide.

1. Thalidomide en association avec

a) Dexaméthasone & Bortézomib (VTD : Cycle de 21 jours)

- **Thalidomide**

- DOSE initiale : **100mg**  *Adaptation possible*
- DISPENSATION pour **21 jours**

- **Dexaméthasone**

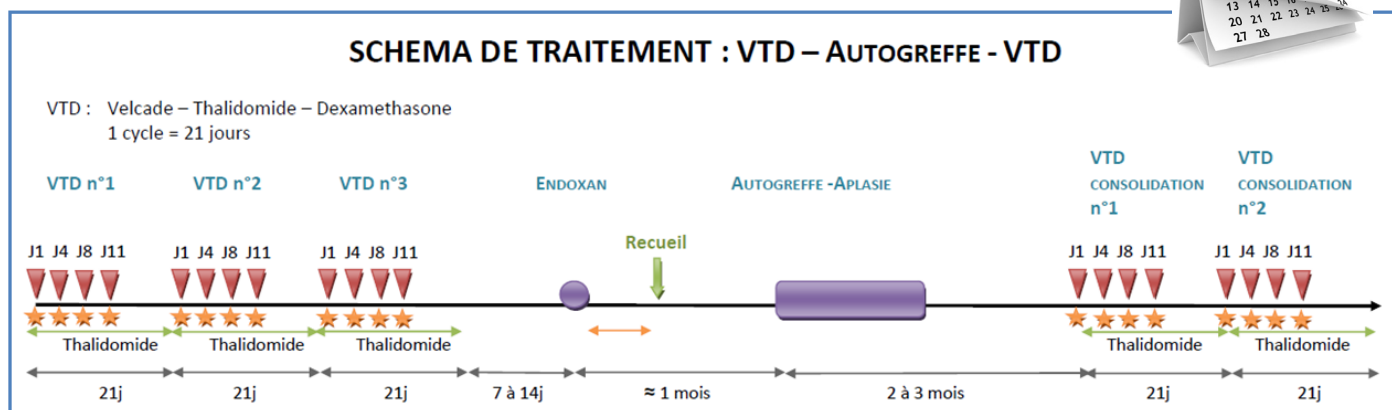
Dexaméthasone 20mg ampoule








Néofordex® 40mg comprimé sécable

- Schéma: 40 mg: J1 - J4 - J8 - J11
- Schéma: 20 mg: J1-J2/J4-J5/J8-J9/J11-J12


- **Bortézomib** : Effectué en HDJ J1 - J4 - J8 - J11

Schéma thérapeutique : Traitement en continu

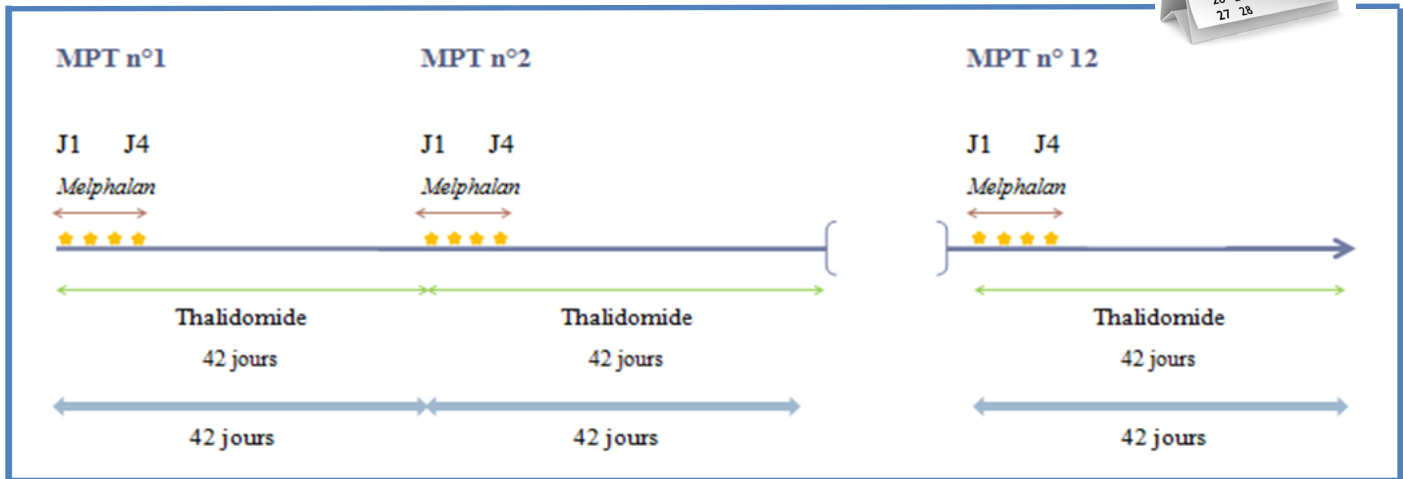



-  Bortézomib Hospitalisation de jour
-  Thalidomide à domicile (prise orale)
-  Dexaméthasone à domicile (prise orale)
-  Administration quotidienne G-CSF à domicile
-  Endoxan, de mobilisation - Hospitalisation 1 nuit
-  Autogreffe + Aplasie - Hospitalisation 15-21 nuits
-  Recueil de cellules souches périphériques à l'EFS


b) Melphalan & Prednisone (MPT : 12 cycles de 42 jours)


- **Thalidomide**
 - Dose initiale : **100mg** (*Adaptation possible*)
 - Dispensation: pour **28 jours** (à renouveler) 
- **Melphalan**
 - Dose : **0,25 mg/kg/J** (*Adaptation possible*)
 - Schéma : **J1 à J4**
- **Prednisone**
 - Dose : **2 mg/kg/J** (*Adaptation possible*)
 - Schéma : **J1 à J4**

 **Schéma thérapeutique : Traitement en continu**



 Thalidomide à domicile (prise orale)

 Melphalan à domicile (prise orale)

 Prednisone à domicile (prise orale)

Si l'ordonnance ne correspond pas à ces situations, il est conseillé de contacter le prescripteur

2. Thalidomide en Monothérapie: Cas des RTU

- **Aptose sévère réfractaire**

Dose d'attaque : 50-100 mg/jour puis dose d'entretien minimale efficace.

- **Lupus érythémateux cutané (y compris maladie de Jessner-Kanof) réfractaire**

Dose d'attaque : 100 mg/jour puis dose d'entretien minimale efficace.

- **Réaction lépreuse de type II**

Dose d'attaque : 300 mg/jour pendant 5-6 jours puis dose d'entretien minimale efficace.

- **Maladie de Crohn réfractaire chez l'enfant de plus de 6 ans**

Dose d'attaque : 1,5 à 2,5 mg/kg/jour.

Conseils de prise

- **Gélules à avaler entières, de préférence avec de l'eau**
- **Prise unique de préférence le soir (effet sédatif)**
- **Pendant ou en dehors des repas**



En cas d'oubli



< 12 heures : Prendre la dose manquante

> 12 heures : Ne pas prendre la dose manquante, attendre la prise du lendemain

Adaptation dosage

Des adaptations de doses peuvent être envisagées pour les sujets >75 ANS.

Le déconditionnement des blisters est possible afin d'ajuster la quantité délivrée à 21 jours.

Prescriptions associées

1. Prescription recommandée

Il est important de s'assurer de la prise des traitements pour la prévention des évènements thromboemboliques :

- Acide Acétylsalicylique
- HBPM
- AVK

2. Prescription possible

- Prévention infectieuse → Cotrimoxazole (Bactrim®) , Oracilline®
- Prévention Virale → Valaciclovir (Zélitrex®) (réactivation HSV)
- Facteur de croissance → G-CSF & EPO

Effets Indésirables (1/2)

| Effets indésirables | Prévention | Conduite à tenir |
|---|---|---|
| Neuropathies périphériques: polynévrites axonales, distales sensitives puis motrices. | Cumulative. Surviennent entre 2 et 18 mois de traitement, parfois irréversibles. Eviter les associations aux médicaments neurotoxiques. | Diminution de la posologie de 50% ou interruption/arrêt du traitement. Un examen clinique et neurologique est indispensable de manière régulière. |
| Fatigue, vertiges, somnolence. | Repos fréquent. Des exercices légers, peuvent être utiles. | Prise de préférence le soir. Prudence en cas de conduite de véhicule. |
| Bradycardie, hypotension orthostatique | Surveiller régulièrement la fréquence cardiaque et la pression artérielle | Une adaptation du traitement en fonction des résultats de l'examen clinique est à voir avec l'oncologue. |
| Œdème périphérique | Surveiller régulièrement le poids (en particulier chez les sujets de plus de 65 ans). Rechercher des symptômes liés à la rétention hydrique (cœur, poumons, tissu périphérique...) | En cas d'œdème, un régime hyposodé et l'utilisation de bas de contention sont préconisés. |
| 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). | 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 bénéfique/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 thalidomide ®. |

Dernière notification

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire ont été rapportés sous Thalidomide. Il est important d'évaluer le risque pour les patients présentant des signes cardio pulmonaires

Effets Indésirables (2/2)

| 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 . |
| Tératogénicité. | Contraception efficace obligatoire pour les hommes et les femmes sous traitement. | |
| Eruption cutanée | Utiliser un savon doux et un agent hydratant. Eviter les expositions 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. |

Interactions Médicamenteuses

- Les médicaments pouvant entraîner des neuropathies périphériques (par exemple la vincristine et le bortézomib) doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant du thalidomide.
- Pas d'interaction du thalidomide avec les contraceptifs hormonaux. Cependant, l'administration concomitante de contraceptifs hormonaux n'est pas recommandée en raison du risque accru de maladie thromboembolique veineuse.
- Le thalidomide possède des propriétés sédatives susceptibles d'augmenter la sédation due aux anxiolytiques, aux hypnotiques, aux antipsychotiques, aux antihistaminiques H1, aux dérivés d'opiacés, aux barbituriques et à l'alcool.
- Le Thalidomide, pouvant être à l'origine de bradycardie, doit être utilisé avec précaution chez les patients recevant des médicaments pouvant donner des torsades de pointe.

Synthèse

1. THALIDOMIDE est utilisé pour traiter le myélome multiple en **ASSOCIATION SYSTEMATIQUE**, et le traitement se fait **en continu** (sans pause thérapeutique)
2. THALIDOMIDE peut être utilisé en **MONOTHERAPIE** dans le cadre des **RTU**
3. Pour prévenir les effets secondaires, des **prescriptions sont associées** (anti-thrombotique, antibiotique, antiviral)
4. En fonction de la tolérance et de l'âge, une **adaptation du dosage est possible**.
5. **Le THALIDOMIDE doit être délivré en respectant les exigences du Plan de Gestion des Risques.**

1. Cas possible d'utilisation

- VTD (Velcade®-Thalidomide-Dexaméthasone)
- MPT (Melphalan-Prednisone-Thalidomide)
- Thalidomide seul (RTU)

2. Prescriptions associées

- A.Acétylsalicylique – HBPM – AVK

3. Prescriptions possibles

- G-CSF – EPO
- Zelitrex® – Bactrim®

4. Prise le soir

5. Posologie : 2 gélules en continu

 Fiche de rétrocession

| | | | | | | |
|--|-------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Imid prescrit | <i>THALIDOMIDE®</i> | | | | | |
| Identification pathologie | <i>Myélome Multiple</i> | | | <i>RTU</i> | | |
| Schéma prescription identifiée | <i>OUI</i> | | | <i>NON</i> | | |
| Prescriptions associées identifiées | <i>OUI</i> | | | <i>NON</i> | | |
| Rétrocession | <i>N°1</i> | <i>N°2</i> | <i>N°3</i> | <i>N°4</i> | <i>N°5</i> | <i>N°6</i> |
| Date | | | | | | |
| Dosage | | | | | | |
| Effets secondaires | | | | | | |
| <i>Fatigue</i> | | | | | | |
| <i>Constipation</i> | | | | | | |
| <i>Diarrhée</i> | | | | | | |
| <i>Rash cutané</i> | | | | | | |
| Effets secondaires nécessitant appel médecin prescripteur | | | | | | |
| <i>Fièvre >38°</i> | | | | | | |
| <i>Saignement spontané</i> | | | | | | |
| <i>Gonflement membre</i> | | | | | | |
| <i>Douleur thoracique</i> | | | | | | |
| Carnet Patient présenté | <i>oui/non</i> | <i>oui/non</i> | <i>oui/non</i> | <i>oui/non</i> | <i>oui/non</i> | <i>oui/non</i> |
| Accord de soin présenté | <i>oui/non</i> | | | | | |
| Vérification PGR | <i>oui/non</i> | <i>oui/non</i> | <i>oui/non</i> | <i>oui/non</i> | <i>oui/non</i> | <i>oui/non</i> |

REVLIMID

Lénalidomide

25mg/20mg/15mg/

10mg/7,5mg/5mg/

2,5mg

Plan de gestion des risques

AMM

Schéma de traitement

Conseil de prise

Prescription associée

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Synthèse

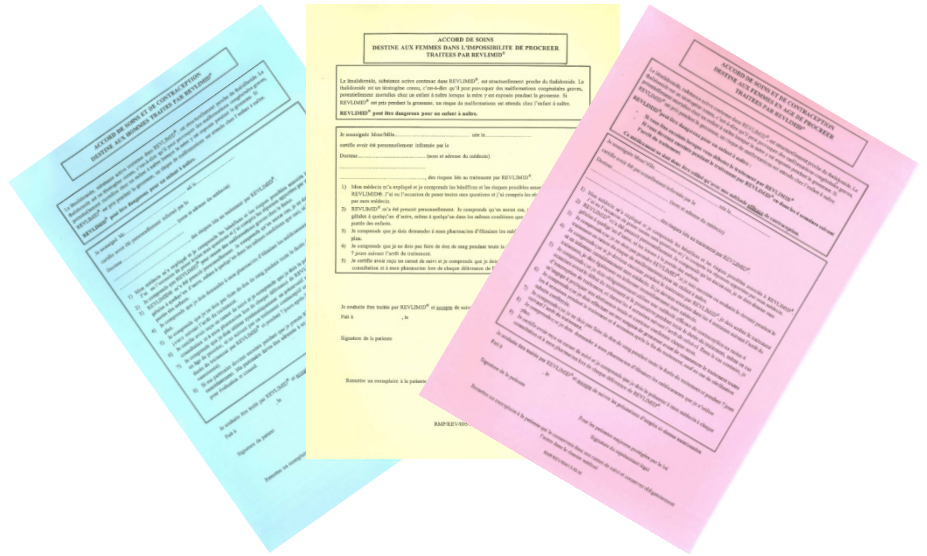
Fiche de rétrocession



REVLIMID

Plan de gestion des risques

Accord de soins



Carnet patient



➔ Pensez à compléter la dispensation sur le carnet

Rappel AMM

1. Myélome Multiple

- REVLIMID® est indiqué pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe.
- REVLIMID® est indiqué, en association avec la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.

2. Myélodysplasie (SMD)

- REVLIMID® est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un SMD à risque faible ou intermédiaire-1 (classification des SMD) , associé à une anomalie 5q- isolée, lorsque les autres options sont insuffisantes.

3. Lymphome à cellules du manteau

- REVLIMID® est indiqué pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire.

Schéma thérapeutique

2 cas de figure pour la prescription du Revlimid®

1. Revlimid en association → Myélome Multiple

a) Dexaméthasone : Rev-Dex (Cycle de 28 jours)

- Revlimid®

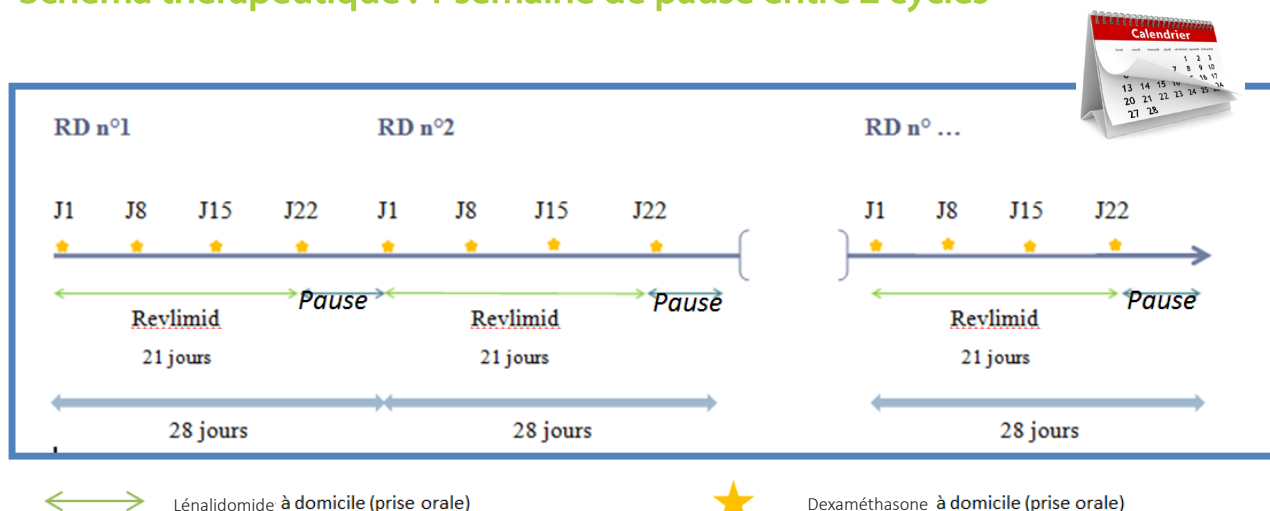
- Dose initiale : **25mg**  Adaptation possible
- Dispensation pour **21 jours**

- Dexaméthasone

Dexaméthasone 20mg ampoule
Néofordex® 40mg comprimé sécable

- Posologie : 40mg ou 20mg par prise
- Schéma : J1 - J8 - J15 - J22

Schéma thérapeutique : 1 semaine de pause entre 2 cycles



Si l'ordonnance ne correspond pas à ces situations, il est conseillé de contacter le prescripteur

b) Dexaméthasone & Bortézomib VRD (Cycle de 28 jours)


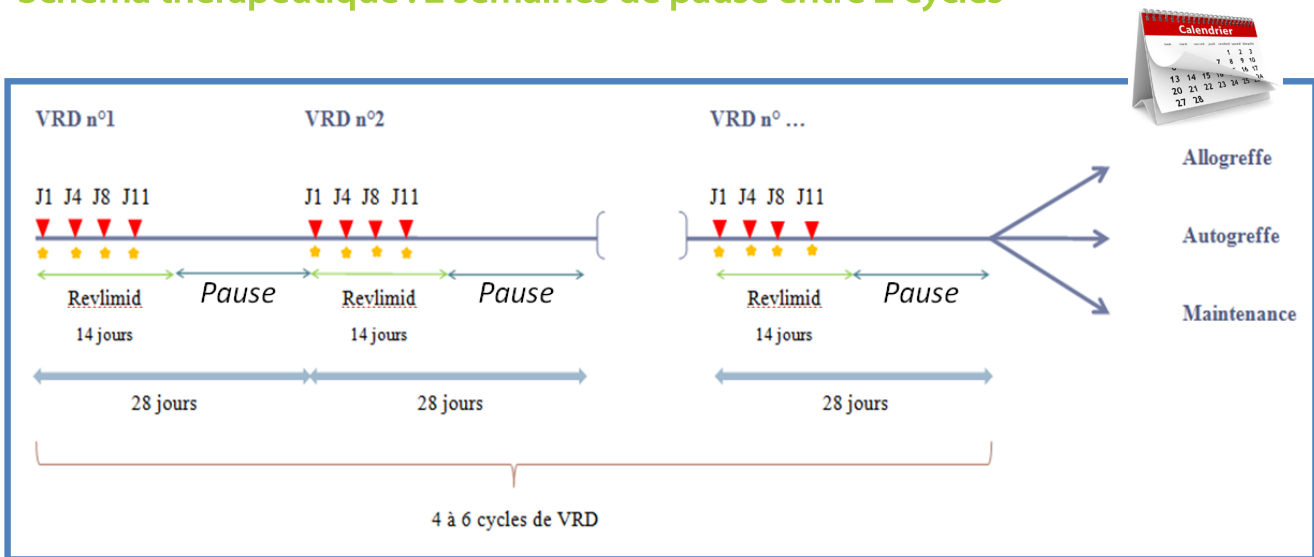
- **Revlimid®**
 - DOSE initiale : **25mg**  *Adaptation possible*
 - DISPENSATION pour **14 jours**
- **Dexaméthasone :**
 - Dexaméthasone 20mg ampoule*
 - Néofordex® 40mg comprimé sécable*
 - Posologie : 20mg
 - Schéma : J1-J2/J4-J5/J8-J9/J11-J12
- **Bortézomib**
 - Effectué en HDJ J1 - J4 - J8 - J11

Schéma thérapeutique : 2 semaines de pause entre 2 cycles



-  Lénalidomide à domicile (prise orale)
-  Dexaméthasone à domicile (prise orale)
-  Bortézomib en hospitalisation de jour

Si l'ordonnance ne correspond pas à ces situations, il est conseillé de contacter le prescripteur

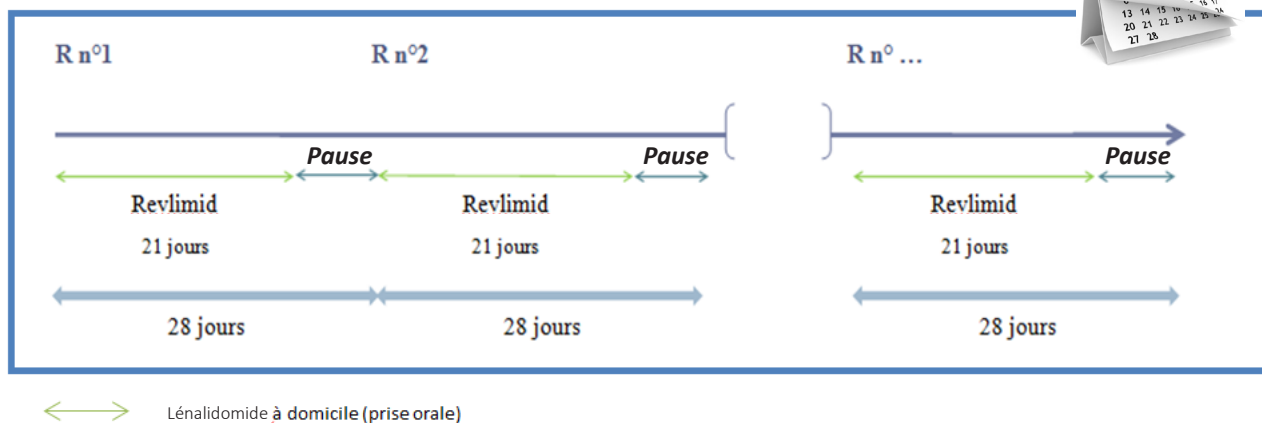
2. Revlimid® en Monothérapie (Cycle de 28 jours)

a) Myélome Multiple

Au long cours, la dexaméthasone peut être arrêtée pour garder Revlimid en monothérapie

- Dose initiale : **25mg**  Adaptation possible
- Dispensation pour **21 jours**

Schéma thérapeutique : 1 semaine de pause entre 2 cycles



Si l'ordonnance ne correspond pas à ces situations, il est conseillé de contacter le prescripteur

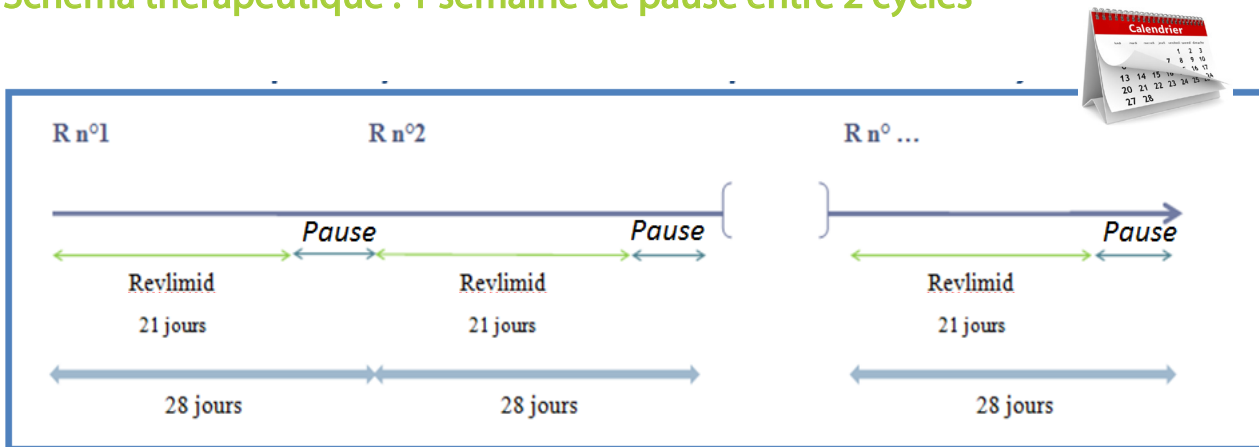
b) Myélodysplasie

- Dose initiale : **10mg**  Adaptation possible
- Dispensation pour **21 jours**

c) Lymphome à cellules du manteau

- Dose initiale : **25mg**  Adaptation possible
- Dispensation pour **21 jours**

Schéma thérapeutique : 1 semaine de pause entre 2 cycles



 Lénalidomide à domicile (prise orale)

Si l'ordonnance ne correspond pas à ces situations, il est conseillé de contacter le prescripteur

Conseils de prise

- Gélules à avaler entières, de préférence avec de l'eau
- Au cours ou en dehors des repas, approximativement à la même heure



En cas d'oubli



< 12 heures : Prendre la dose manquante

> 12 heures : Ne pas prendre la dose manquante, attendre la prise du lendemain

Adaptation dosage

Il existe 3 cas pour adapter les doses de Revlimid®

1. Adaptation posologique en cas de Neutropénie de grade 3-4
2. Adaptation posologique en cas de Thrombopénie de grade 3-4
3. Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale

Se référer aux RCP pour le détail des adaptations



Le déconditionnement des blisters est possible afin d'ajuster la quantité délivrée

Prescriptions associées

1. Prescription recommandée

Il est important de s'assurer de la prise des traitements pour la prévention des évènements thromboemboliques:

- Acide Acétylsalicylique
- HBPM
- AVK

2. Prescriptions possibles

- *Prévention infectieuse* → Cotrimoxazole (Bactrim®), Oracilline ®
- *Prévention Virale* → Valaciclovir (Zélitrex®) (*réactivation HSV*)
- *Facteur de croissance* → G-CSF & EPO

● Effets Indésirables (1/2)

| 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. |

Effets Indésirables (2/2)

| Effets indésirables | Prévention | Conduite à tenir |
|---|---|---|
| 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). | Contactez 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®. |

Interactions Médicamenteuses

- Les agents érythropoïétiques et les autres agents pouvant accroître les risques de thrombose, comme les traitements hormonaux de substitution, doivent être utilisés avec précaution.
- Les inhibiteurs de la P-gp (ciclosporine, clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, quinidine, vérapamil) peuvent augmenter la toxicité du lénalidomide.
- 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)

Synthèse

1. Dans le **Myélome Multiple** le Revlimid® est utilisé en **ASSOCIATION** le plus souvent et parfois seul sur le long cours.
2. Dans le cadre des **Syndromes Myélodysplasiques** et dans le cadre du **Lymphome à Cellule du Manteau** le Revlimid® est utilisé en **MONOTHERAPIE**
3. Pour prévenir les effets secondaires, des **prescriptions sont associées** (anti-thrombotique, antibiotique, antiviral)
4. En fonction de la tolérance et de l'âge, une **adaptation du dosage est possible**.
5. Le Revlimid® **doit être délivré en respectant les exigences du Plan de Gestion des Risques**.

1. Cas possible d'utilisation

- RD (Rev-Dex)
- VRD (Velcade-Rev-Dex)
- R Seul (Myélome)
- R Seul (Myélodysplasie: Dose 10-5-2,5)
- R Seul (Lymphome à Cellule du Manteau)

2. Prescriptions associées

- A.Acétylsalicylique-HBPM-AVK

3. Prescriptions possibles

- G-CSF-EPO-Zelitrex®-Bactrim®

4. Prise: Pendant ou en dehors des repas

5. Adaptation de la posologie en fonction de l'âge, de la fonction rénale, de la tolérance

Fiche de rétrocession

| Imid prescrit | REVLIMID® | | | | | |
|---|-------------------------|---------|-----------------------|---------|--------------------------------------|---------|
| Identification pathologie | <i>Myélome Multiple</i> | | <i>Myélodysplasie</i> | | <i>Lymphome à cellule du manteau</i> | |
| Schéma prescription identifiée | OUI | | | NON | | |
| Prescriptions associées identifiées | OUI | | | NON | | |
| Rétrocession | N°1 | N°2 | N°3 | N°4 | N°5 | N°6 |
| Date | | | | | | |
| Dosage | | | | | | |
| Effets secondaires | | | | | | |
| <i>Fatigue</i> | | | | | | |
| <i>Constipation</i> | | | | | | |
| <i>Diarrhée</i> | | | | | | |
| <i>Rash cutané</i> | | | | | | |
| Effets secondaires nécessitant appel médecin prescripteur | | | | | | |
| <i>Fièvre >38°</i> | | | | | | |
| <i>Saignement spontané</i> | | | | | | |
| <i>Gonflement membre</i> | | | | | | |
| <i>Douleur thoracique</i> | | | | | | |
| Carnet Patient présenté | oui/non | oui/non | oui/non | oui/non | oui/non | oui/non |
| Accord de soin présenté | oui/non | | | | | |
| Vérification PGR | oui/non | oui/non | oui/non | oui/non | oui/non | oui/non |

IMNOVID
Pomalidomide
4mg/3mg/2mg/
1mg

Plan de gestion des risques

AMM

Schéma de traitement

Conseil de prise

Prescription associée

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Synthèse

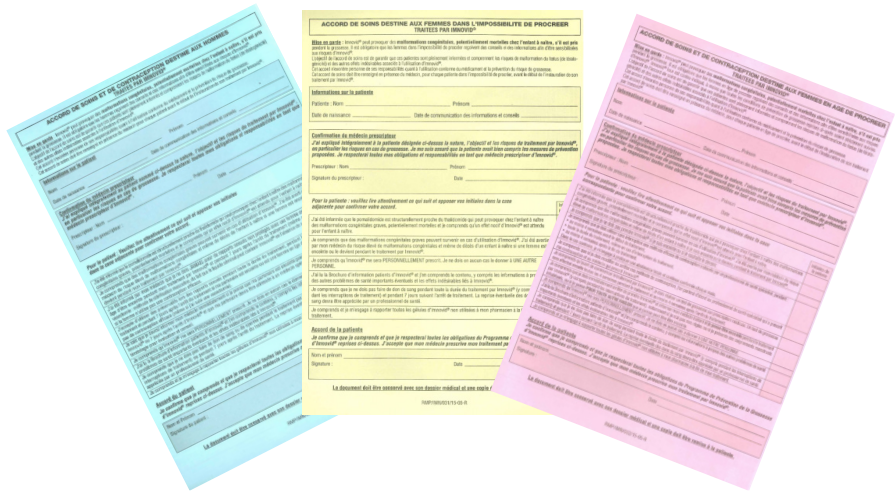
Fiche de rétrocession



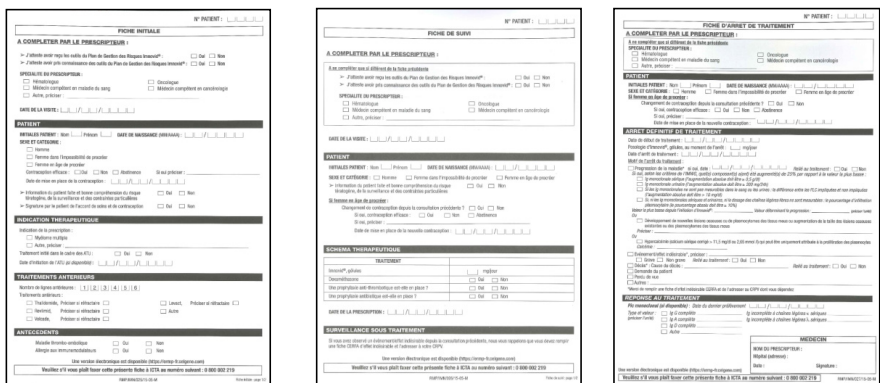
IMNOVID

Plan de gestion des risques

Accord de soins



Registre



⚠ 1 Fiche registre après chaque consultation médicale

Carnet patient



⚠ → Pensez à compléter la dispensation sur le carnet

Rappel AMM

IMNOVID® est indiqué, en association avec la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement

Schéma thérapeutique

A ce jour, **un seul cas de figure** validé :

Imnovid en association avec

Dexaméthasone : Pom-Dex (Cycle de 28 jours)

- Pomalidomide**

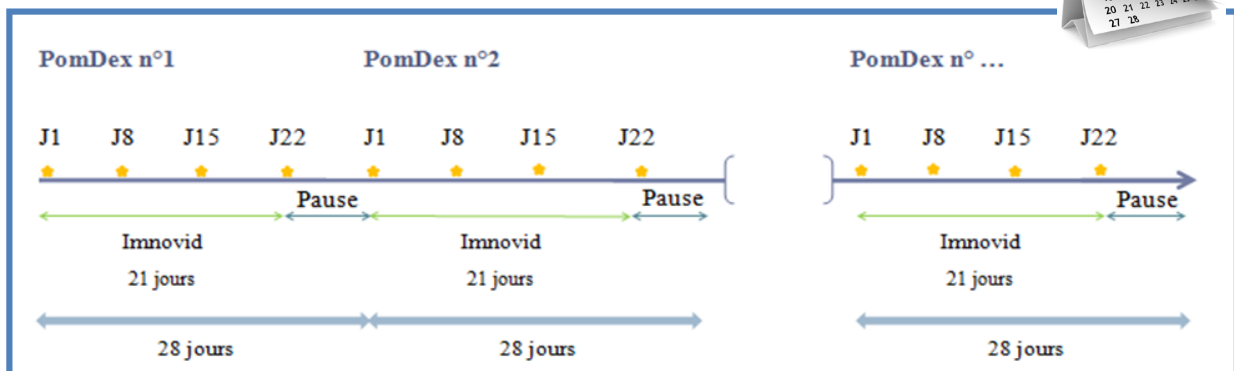
- Dose initiale : **4mg**  *Adaptation possible*
- Dispensation pour **21 jours**

- Dexaméthasone**


Dexaméthasone 20mg ampoule
Néofordex® 40mg comprimé sécable

- Posologie : 40mg ou 20mg par prise
- Schéma : J1 - J8 - J15 - J22

Schéma thérapeutique : 1 semaine de pause entre 2 cycles



 Lénalidomide à domicile (prise orale)

 Dexaméthasone à domicile (prise orale)

Si l'ordonnance ne correspond pas à ces situations, il est conseillé de contacter le prescripteur

Conseils de prise

- Gélules à avaler entières, de préférence avec de l'eau
- Au cours ou en dehors des repas, approximativement à la même heure
- Les gélules ne doivent être ni ouvertes, ni cassées, ni mâchées.



En cas d'oubli



Ne pas prendre la dose manquante, attendre la prise du lendemain

Adaptation dosage

Il existe 2 cas pour adapter les doses d'Imnovid®

1. Adaptation posologique en cas de Neutropénie de grade 3-4
2. Adaptation posologique en cas de Thrombopénie de grade 3-4

Se référer aux RCP pour le détail des adaptations



Prescriptions associées

1. Prescription recommandée

Il est important de s'assurer de la prise des traitements pour la prévention des événements thromboemboliques :

- Acide Acétylsalicylique
- HBPM
- AVK

2. Prescriptions possibles

- *Prévention infectieuse* → Cotrimoxazole (Bactrim®), Oracilline ®
- *Prévention Virale* → Valaciclovir (Zélitrex®) (*réactivation HSV*)
- *Facteur de croissance* → G-CSF & EPO

Effets Indésirables

| Effets secondaires | Prévention | Conduite à tenir |
|--|--|--|
| Hématologiques (+++): neutropénie, thrombopénie, anémie, leucopénie | Hémogramme complet avant le début du traitement, puis chaque semaine pendant les 8 ^{1^{ère}} semaines puis 1 fois par mois. Conseiller au patient d'être attentif aux signes et symptômes évocateurs d'une hémorragie (pétéchies, épistaxis...). Antibioprophylaxie pour les patients recevant le pomalidomide en association à la dexaméthasone hautes doses (G-CSF chez le sujet âgé). | Adaptation du traitement (interruption/arrêt et réduction de posologie) en fonction des résultats et après avis du médecin. 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 . |
| Somnolence, étourdissements et confusion (+++), vertiges, tremblements et ataxie. | Informers les patients du risque de somnolence et d'affaiblissement des capacités mentales et physiques. Attention à l'effet conjoint avec l'alcool. Eviter les médicaments pouvant provoquer étourdissements ou confusion. | Prise de préférence le soir au moment du coucher. Prudence en cas de conduite de véhicule. |
| Evènements thromboemboliques veineux ou artériels: thromboses (++) | Sauf contre-indication, la mise en place d'un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire est recommandée (exemple de l'acide acétylsalicylique). Pour les patients présentant d'autres facteurs de risque de thromboses (tabagisme, hypertension, hyperlipidémie), ou aux ATCDs de thrombose, un traitement par HBPM sera préféré. Attention aux agents érythropoïétiques et autres médicaments à risque d'évènements thrombotiques. | Réalisation d'un doppler veineux en cas de suspicion de thrombose. |
| Cutanés : (++) éruption cutanée et prurit | Moins souvent rencontrés. Conseiller au patient d'utiliser un savon doux et un agent hydratant et d'éviter les expositions prolongées au soleil. | Traitement symptomatique après avis du médecin : dermocorticoïdes locaux, antihistaminiques contre le prurit, puis corticostéroïdes <i>per os</i> . |
| Intestinaux : constipation (+++), diarrhées (+) | Constipation : boire 2L d'eau par jour et avoir une activité physique | Constipation : fibres, traitement symptomatique laxatif sous avis médical. |
| | Diarrhées : éviter café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, céréales et alcool. | Diarrhées : boire au moins 2L d'eau par jour, privilégier les féculents, pas de prise au coucher, traitement symptomatique sous avis médical (anti-diarrhéique). |
| Autres : | Dyspepsie : effet indésirable lié à la dexaméthasone utilisée en association. | Adaptation posologique ou arrêt du traitement, antihistaminiques (H2) après avis du médecin. |
| | Dysthyroïdies : contrôle de la fonction thyroïdienne avant le début du traitement et régulièrement ensuite (tous les 3 à 6 mois). | |
| | Crampes : s'hydrater fréquemment, ne pas faire de gestes répétitifs. | Vérifier l'absence d'un déficit en électrolytes (potassium, magnésium) et/ou en oligoéléments. |
| | Infections (+++) : pneumonie (+++) , septicémie, bronchite, infections respiratoires... | Surveiller la température, prévenir le médecin et faire pratiquer des bilans sanguins. |
| | Œdèmes+++ : (lié à la dexaméthasone) | Régime hyposodé et contention. |

Interactions Médicamenteuses

- **Warfarine**

Les effets de la dexaméthasone sur la warfarine ne sont pas connus.

Une surveillance étroite de la concentration de la warfarine est conseillée pendant le traitement.

- **Contraceptifs stéroïdiens**

Leur efficacité peut être diminuée en cas de traitement concomitant par la dexaméthasone.

- **Agents érythropoïétiques**

Ils sont susceptibles d'augmenter le risque d'évènements thromboemboliques chez les patients recevant Imnovid® en association avec la dexaméthasone.

Synthèse

1. Imnovid® est toujours utilisé en **ASSOCIATION**
2. Pour prévenir les effets secondaires (thrombose, infection), des **prescriptions sont associées**
3. En fonction de la tolérance et de l'âge, une **adaptation des dosages est possible**
4. **L'Imnovid® doit être délivré en respectant les exigences du Plan de Gestion des Risques**

1. Cas possible d'utilisation

- Pd (Poma-Dex)

2. Prescriptions associées

- A.Acétylsalicylique-HBPM-AVK

3. Prescriptions possibles

- G-CSF-EPO-Zelitrex®-Bactrim®

4. Prise: Pendant ou en dehors des repas

5. Dosage: 4mg/3mg/2mg/1mg

6. Pomalidomide bénéficie d'une prise en charge particulière

 **Remplir et faxer le registre**

Fiche de rétrocession

| | | | | | | |
|--|-------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Imid prescrit | <i>IMNOVID®</i> | | | | | |
| Identification pathologie | <i>Myélome Multiple</i> | | | | | |
| Schéma prescription identifiée | <i>OUI</i> | | | <i>NON</i> | | |
| Prescriptions associées identifiées | <i>OUI</i> | | | <i>NON</i> | | |
| Rétrocession | <i>N°1</i> | <i>N°2</i> | <i>N°3</i> | <i>N°4</i> | <i>N°5</i> | <i>N°6</i> |
| Date | | | | | | |
| Dosage | | | | | | |
| Effets secondaires | | | | | | |
| <i>Fatigue</i> | | | | | | |
| <i>Constipation</i> | | | | | | |
| <i>Diarrhée</i> | | | | | | |
| <i>Rash cutané</i> | | | | | | |
| Effets secondaires nécessitant appel médecin prescripteur | | | | | | |
| <i>Fièvre >38°</i> | | | | | | |
| <i>Saignement spontané</i> | | | | | | |
| <i>Gonflement membre</i> | | | | | | |
| <i>Douleur thoracique</i> | | | | | | |
| Carnet Patient présenté | oui/non | oui/non | oui/non | oui/non | oui/non | oui/non |
| Accord de soin présenté | oui/non | | | | | |
| Vérification PGR | oui/non | oui/non | oui/non | oui/non | oui/non | oui/non |

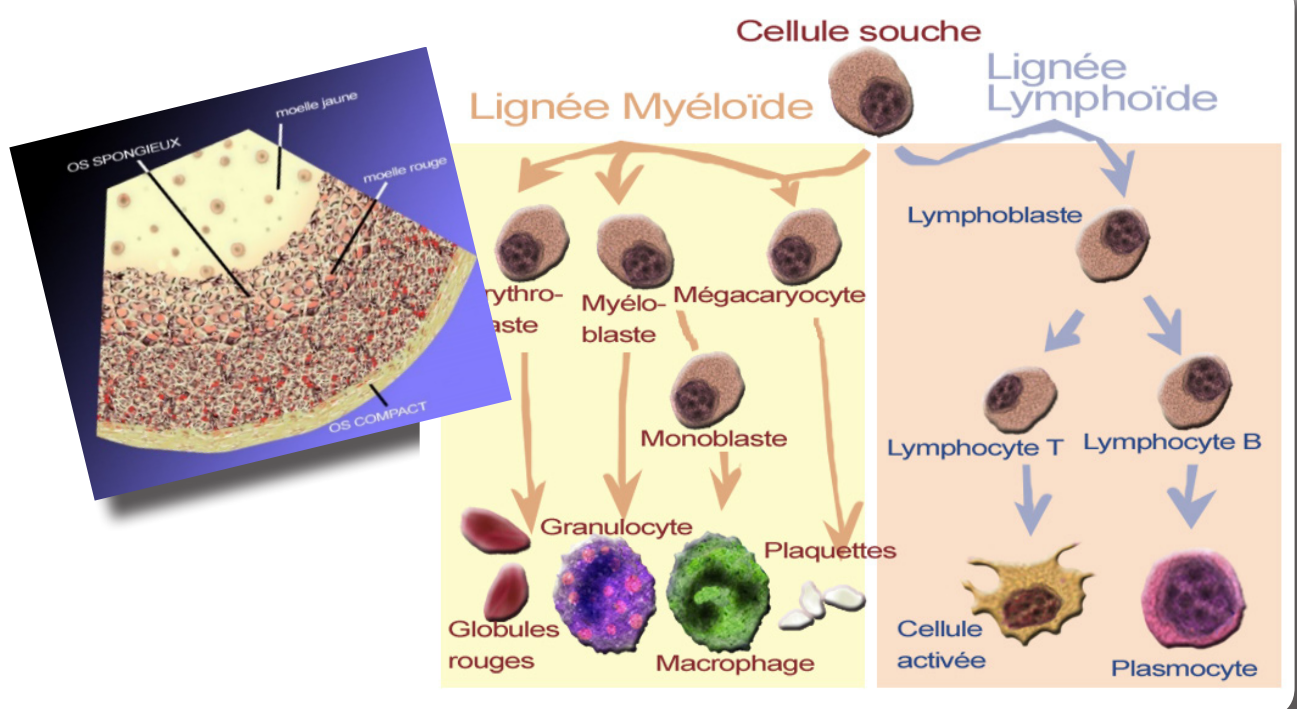
Le Myélome Multiple



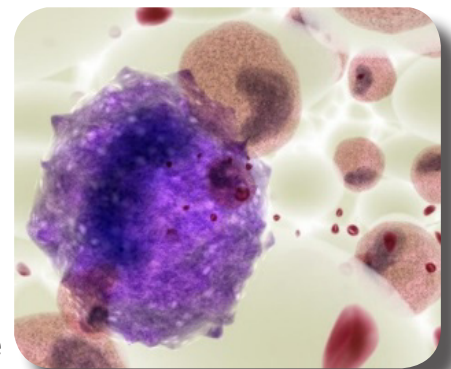
Définition

Une maladie de la moelle osseuse

Le Myélome Multiple est une maladie maligne de la moelle osseuse contenu dans les os où sont produites les cellules du sang et de la lymphe



- Les **Plasmocytes** sont issus des lymphocytes B
- Leur rôle est de produire les anticorps
- nécessaires aux défenses contre les infections
- **Le plasmocyte anormal se multiplie de façon incontrôlée**, à l'identique, en très grand nombre et fabrique une quantité excessive d'un anticorps (=Immunoglobuline) qui sera utilisé comme un « marqueur biologique » de la maladie.
- Cette **prolifération** envahit la moelle aux **dépens des autres cellules sanguines**

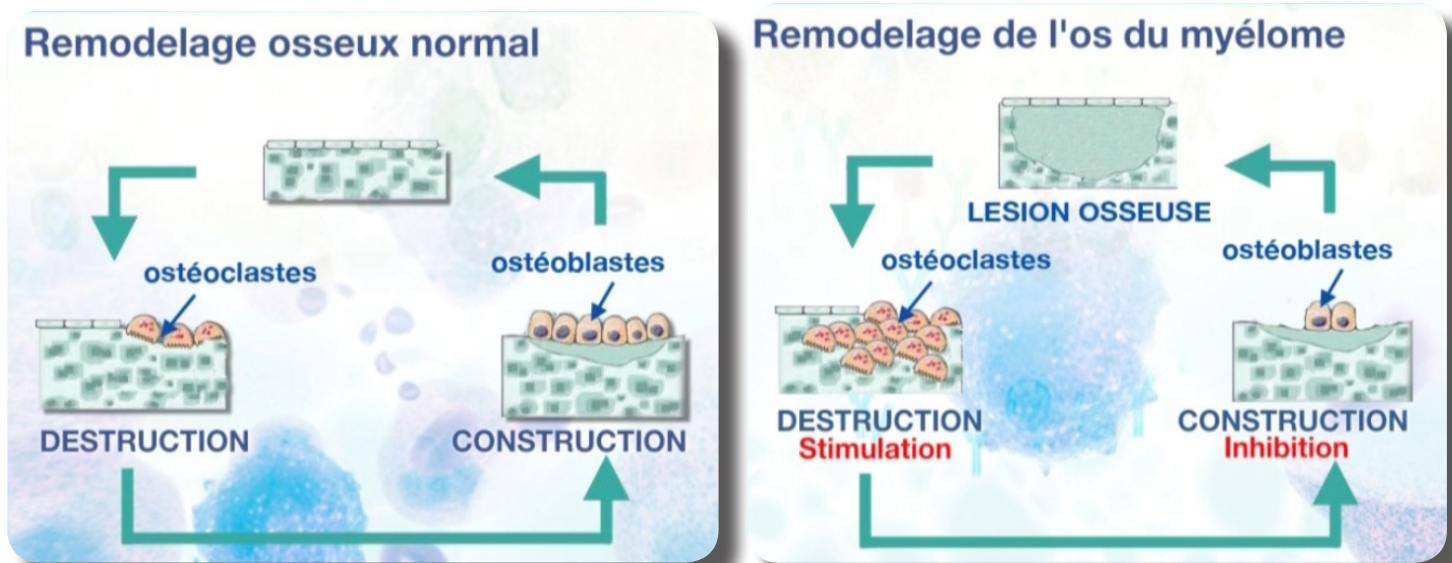


Le Myélome Multiple

Symptômes

Douleurs et fractures osseuses

- 90% des malades atteints de Myélome Multiple souffrent de lésions osseuses parfois très invalidantes, qui peuvent s'accompagner de fractures
- Normalement, la balance Ostéoblaste/Ostéoclastes est équilibrée. Dans le cadre du Myélome Multiple, cette balance est déséquilibrée, d'où des destructions osseuses.



Ceci s'explique par

- La destruction de la trame de l'os, spécifique au Myélome Multiple

ET

- Une inhibition de la reconstruction de l'os

Le Myélome Multiple

Symptômes

Hypercalcémie

La perte osseuse est accompagnée d'une libération de calcium dans le sang dans les os où sont produites les cellules du sang et de la lymphe

SYMPTÔMES

- Mictions plus fréquentes
- Nausées, vomissements
- Constipation
- Etat général de faiblesse
- Dépression, état confusionnel

Insuffisance rénale

La cause la plus fréquente est un « encombrement » des petits canaux rénaux par les chaînes légères de para protéine.

SYMPTÔMES

- Fatigue
- Manque d'appétit
- Sensation de soif
- Nausées
- Vomissements

Anémie

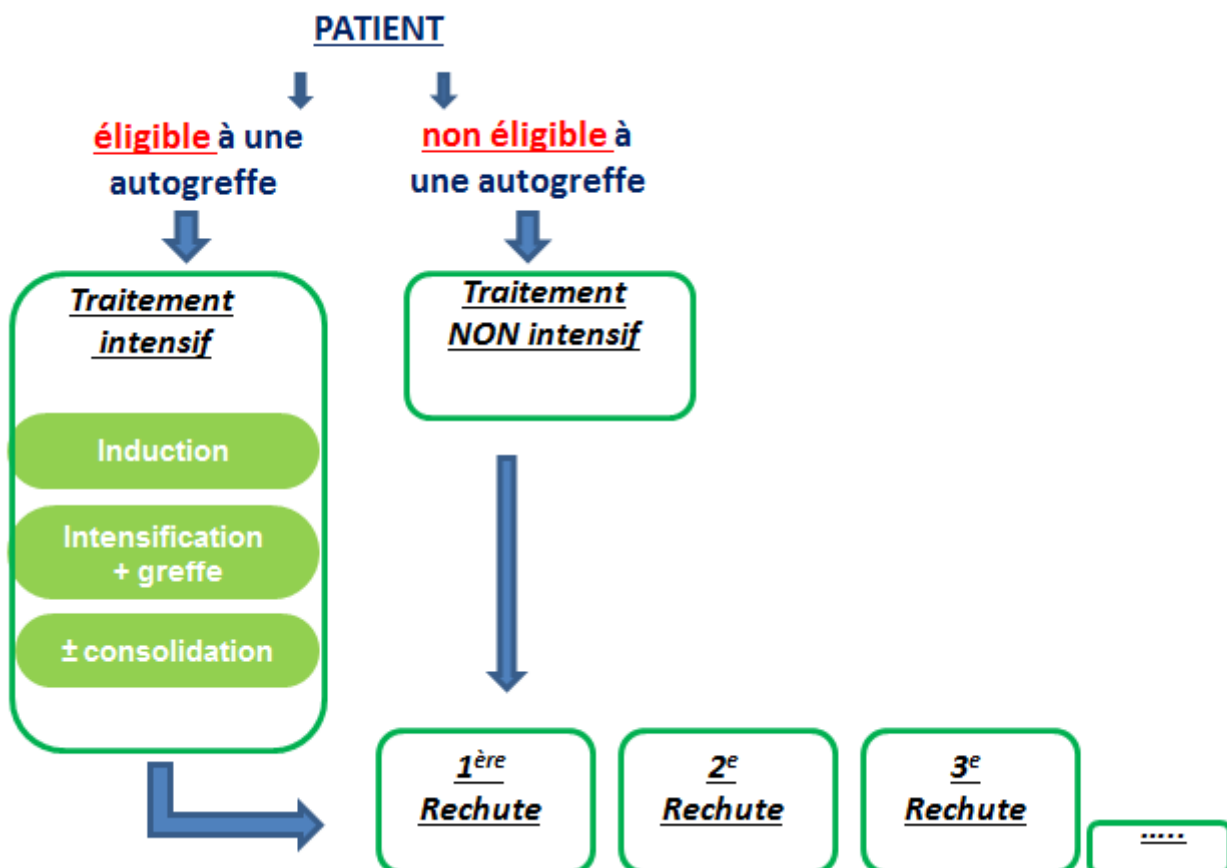
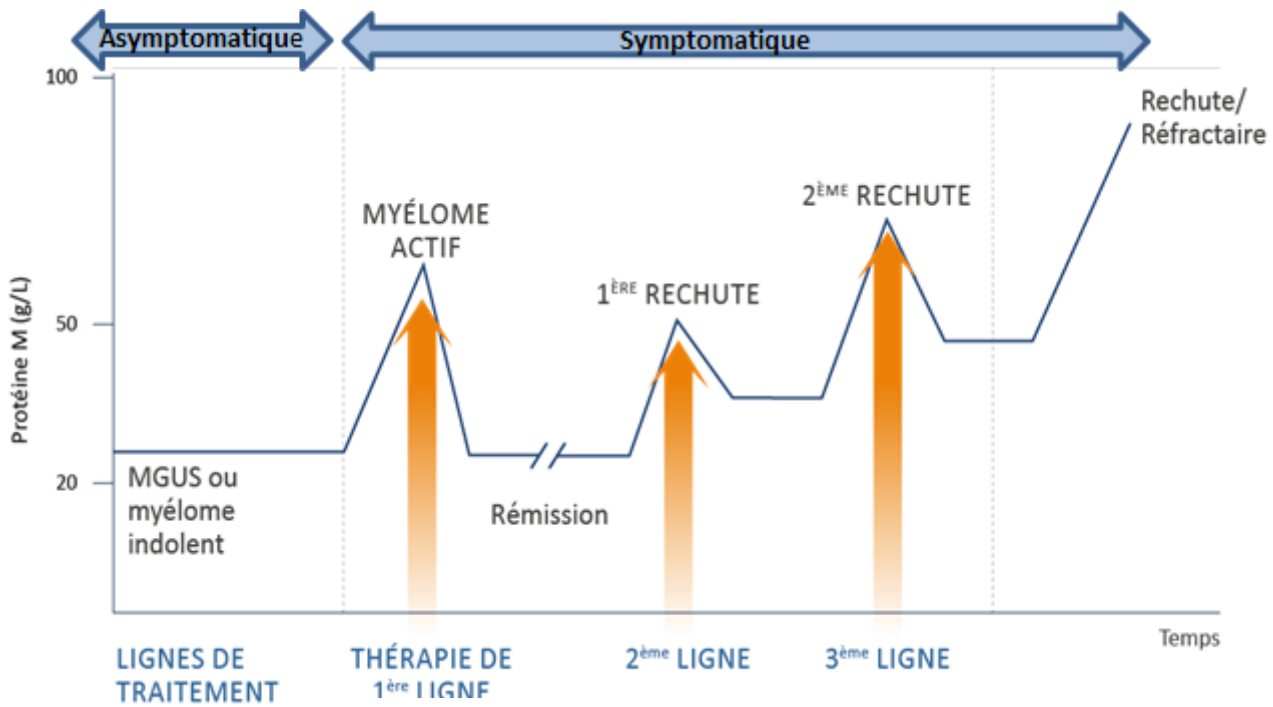
La quantité élevée de cellules du myélome multiple dans la moelle osseuse empêche le développement normal des autres cellules sanguines, en particulier des globules rouges.

SYMPTÔMES

- Teint pâle
- Etat général de faiblesse
- Réduction des performances
- Détresse respiratoire à l'effort
- Manque de concentration

Le Myélome Multiple

La prise en charge



Fiches de bon usage des chimiothérapies orales à destination

- des professionnels de santé
- des patients

<http://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/bon-usage-des-produits-de-sante/fiches-de-bon-usages/fiches-de-bon-usage-des-produits-de-sante,2262,2488.html?>

Fiche THALIDOMIDE® professionnels de santé

version de octobre 2015

THALIDOMIDE®

Thalidomide

INDICATION AMM

Le *Thalidomide* possède des propriétés immuno-modulatrices et anti-inflammatoires. Il a une activité angiogénique par inhibition de la néo-vascularisation liée au VEGF et au FGF bêta. Un effet apoptotique a été observé ainsi qu'une diminution du TNF alpha et de l'interleukine 6.

Thalidomide® est indiqué, en association avec le melphalan et la prednisone, pour le traitement de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie, médecine interne, dermatologie, gastroentérologie, néphrologie ou stomatologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Chez les femmes en âge de procréer, les prescriptions de Thalidomide Celgène doivent se limiter à 4 semaines de traitement et la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription. Il est disponible uniquement dans les pharmacies hospitalières.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Une présentation est disponible, par boîtes de 28 sous plaquettes thermoformées:

- Gélule à 50 mg

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

POSOLOGIE

La dose recommandée est de **200 mg de Thalidomide par voie orale en une prise par jour**. Un nombre maximum de 12 cycles de 8 semaines doit être pratiqué.

Les gélules de Thalidomide® doivent être prises de préférence le soir, en une prise unique, afin de réduire l'impact de la somnolence. Les gélules peuvent être prises pendant ou en dehors des repas.

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. L'utilisation d'un contraceptif doit se faire en dehors d'un oestro-progestatif.

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

| Effets secondaires | 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 . |
| Tératogénicité. | Contraception efficace obligatoire pour les hommes et les femmes sous traitement. | |
| Eruption cutanée | Utiliser un savon doux et un agent hydratant. Eviter les expositions 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. |

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 boîtes 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. |

IMNOVID®

Pomalidomide

INDICATION

Le pomalidomide inhibe la prolifération et induit l'apoptose des cellules tumorales hématopoïétique, renforce l'immunité impliquant les lymphocytes T et les cellules tueuses naturelles (NK), inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, IL-6...) par les monocytes et inhibe l'angiogenèse. Il a un effet cytotoxique direct sur le myélome.

IMNOVID® est indiqué, en association avec la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament orphelin soumis à prescription hospitalière (LISTE I), qui nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription et renouvellement réservés aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang. Il est disponible uniquement dans les pharmacies hospitalières.

En raison de l'effet tératogène majeur de l'IMNOVID® :

- **les femmes en âge de procréer** doivent obligatoirement bénéficier d'une contraception efficace commencée au minimum 4 semaines avant le début du traitement et poursuivie pendant toute la durée du traitement (même en cas d'interruption), jusqu'à 4 semaines après l'arrêt. La prescription limitée à 4 semaines, ne peut se faire qu'au vu d'un dosage des β -HCG plasmatiques réalisé dans les 3 jours qui précèdent la prescription et la délivrance doit avoir lieu dans les 7 jours suivant la date de prescription. La surveillance nécessite un dosage des β -HCG à chaque consultation mensuelle.

- **chez l'homme** : usage systématique du préservatif pendant le traitement et jusqu'à 7 jours après l'interruption ou l'arrêt.

- **pour tous les patients**, avant toute prescription, un accord de soin doit être signé après information du patient sur le risque tératogène et les précautions requises.

Un registre exhaustif de l'ensemble des patients traités par IMNOVID® est mis en place pour permettre de mesurer l'efficacité des Mesures de Minimisation du Risque et du Plan de Prévention des Grossesses et de s'assurer de son bon usage. Lors de l'initiation d'un traitement, une fiche initiale de recueil sera renseignée par le médecin prescripteur et remise au patient avec l'ordonnance, et le patient se chargera de la transmission à la pharmacie hospitalière pour qu'elle soit complétée par le pharmacien au moment de la dispensation et transmise au centre logistique. Il en sera de même à chaque consultation. Une fiche d'arrêt de traitement sera également renseignée lors de la consultation instaurant l'arrêt du traitement.

Pour les hommes et les femmes dans l'impossibilité de procréer, la prescription est limitée à 12 semaines au maximum.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Quatre dosages sont disponibles, par boîte de 21 gélules, bleu foncé et jaune opaque, sous plaquette thermoformée : 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg.

A conserver à température ambiante, à l'abri de la lumière, dans son emballage d'origine.

POSOLOGIE

La dose initiale recommandée de pomalidomide est de 4 mg par voie orale, une fois par jour pendant les jours 1 à 21 jours de chaque cycle de 28 jours. La dose recommandée de dexaméthasone est de 40 mg/jour, par voie orale aux jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours pour les patients âgés de 75 ans ou moins.

La posologie est ensuite maintenue ou modifiée en fonction des résultats des examens cliniques et des analyses biologiques (adaptation par palier de 1 mg). Le traitement doit être arrêté en cas de progression de la maladie.

Si les effets indésirables réapparaissent après réduction de la dose à 1 mg, le médicament doit être arrêté. Pour commencer un nouveau cycle d'IMNOVID®, le pourcentage de PNN doit être $\geq 1000/\text{mm}^3$ et le pourcentage de plaquettes $\geq 50000/\text{mm}^3$.

IMNOVID® doit être pris chaque jour environ à la même heure. Les gélules ne doivent être ni ouvertes, ni cassées, ni mâchées. Elles doivent être avalées entières, de préférence avec de l'eau, au cours ou en dehors des repas.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Des études *in vitro* indiquent que le pomalidomide ne modifie pas le cycle du cytochrome P450.

La survenue d'effets indésirables doit être surveillée étroitement en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP1A2 (par exemple ciprofloxacine, énoxacine et fluvoxamine) avec le pomalidomide.

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

| Effets secondaires | Prévention | Conduite à tenir |
|---|---|--|
| Hématologiques (+++): neutropénie, thrombopénie, anémie, leucopénie | Hémogramme complet avant le début du traitement, puis chaque semaine pendant les 8 1 ^{ères} semaines puis 1 fois par mois. Conseiller au patient d'être attentif aux signes et symptômes évocateurs d'une hémorragie (pétéchies, épistaxis...). Antibioprophylaxie pour les patients recevant le pomalidomide en association à la dexaméthasone hautes doses (G-CSF chez le sujet âgé). | Adaptation du traitement (interruption/arrêt et réduction de posologie) en fonction des résultats et après avis du médecin. Une transfusion plaquettaire ainsi que l'administration d'un facteur de croissance hématopoïétique sont possibles. Seuils d'alerte : PNN $< 500/\text{mm}^3$, plaquettes $< 30000/\text{mm}^3$. |

DEXAMETHASONE

Présentation : Ampoule de 20 mg, voie injectable ou orale
Comprimé de 40 mg, voie orale (NEODEX, ATU)

Posologie : La posologie est adaptée en fonction de l'âge, réduction de 50% à partir de 75 ans. Plusieurs schémas possibles :

- Bloc de 4 jours consécutifs
- 1 prise par semaine
- Le jour +/- le lendemain des injections de Velcade®

Prise :

Au cours d'un repas
De préférence le matin (le plus tôt dans la journée)

En cas d'oubli Jusqu'à 2 heures après l'heure à laquelle je la prends d'habitude.
Au-delà, il est préférable de reporter la prise au lendemain matin.
Ne pas doubler la prise.

Effets indésirables

| | PREVENTION | QUE FAIRE ? |
|---|---|--|
| Hyperglycémie, Rétention d'eau | J'adapte mon régime alimentaire le jour de la prise de la Dexaméthasone (régime pauvre en sel, pauvre en sucres rapides et riche en protéines). Je surveille mon poids régulièrement | En cas de prise de poids importante, je préviens mon médecin. |
| Hyperexcitabilité, Insomnie | Je prends la Dexaméthasone le plus tôt possible dans la journée | En cas d'insomnies persistantes, un traitement sédatif ou un somnifère pourra être nécessaire. J'en parle à mon médecin. |

Conseil :

Les jours de prise de Dexaméthasone, je dois suivre un régime alimentaire sans sel :

- Je dois éviter de consommer du sel
- Je limite mes apports en sucre et j'augmente mes apports en protéine.

Aliments riches en sel à éviter en priorité

Charcuterie, conserve en boîte, plats préparés, fromage (ex. camembert), condiment de type moutarde ou équivalent...

ALKERAN®

Melphalan

INDICATION AMM

Le *melphalan* est un agent alkylant bifonctionnel de l'ADN, appartenant à la famille des moutardes azotées, qui empêche la réplication cellulaire.

Il est indiqué dans le traitement :

- du **myélome multiple**.
- de l'**adénocarcinome ovarien** dans les stades avancés.
- du **carcinome du sein** dans les stades avancés ou en complément d'un traitement chirurgical.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Ce médicament peut être prescrit par un médecin hospitalier ou de ville (LISTE I). Il est disponible dans les pharmacies de ville sur ordonnance et remboursé par la SS à 100%.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Une seule présentation est disponible :

- flacon de 50 comprimés blancs dosés à 2 mg.

A conserver à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur).
Ne pas congeler. Conserver hors de la portée des enfants.

POSOLOGIE

La posologie dépend du protocole thérapeutique appliqué au malade et tient compte de l'indication et des éventuelles thérapeutiques associées:

- **Myélome multiple** : 0,15 à 0,25 mg/kg/j pendant 4 à 7 jours, en dose fractionnée. Le traitement est repris toutes les 4 à 8 semaines (En association avec 0,5 à 2 mg/kg/j par jour de prednisone).

- **Adénocarcinome ovarien** : Cures de 0,2 mg/kg/j pendant 5 jours, toutes les 4 et 8 semaines

- **Stade avancé du carcinome du sein** : 0,15 mg/kg/jour pendant 4 à 6 jours, toutes les 6 semaines.

Les patients insuffisants rénaux devront faire l'objet d'une surveillance plus étroite et d'une adaptation de posologie du fait du risque de survenue d'insuffisance médullaire.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Contre indiquées : vaccin contre la fièvre jaune.

Déconseillées :

Ciclosporine, tacrolimus : détérioration importante de la fonction rénale (synergie des effets néphrotoxiques des deux substances).

Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée, éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Liens utiles

Autorités

HAS

Haute autorité de santé - www.has-sante.fr

ANSM

Agence Nationale de la sécurité du Médicament - www.ansm.sante.fr

ARS

Agence Régionale de Santé - www.ars.normandie.sante.fr

OMEDIT

Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
www.omedit-normandie.fr/

Sociétés Savantes

INCA

Institut National du Cancer - www.e-cancer.fr

SFH

Société Française d'Hématologie - <http://sfh.hematologie.net>

SFPO

Société Française de Pharmacie Oncologique - www.sfpo.com

IFM

Intergroupe Francophone du Myélome - <http://myelome.fr>

GFM

Groupe Francophone des Myélodysplasie - www.gfmgroup.org

LYSA

Lymphoma Study Association - www.lysa-lymphoma.org

Association de Patients

AF3M

Association Française des Malades du Myélome Multiple - www.af3m.org/

CCM

Connaître et Combattre la Myélodysplasie - www.myelodysplasies.org/

France Lymphome Espoir

www.francelymphomeespoir.fr

Notes

Notes

GUIDE DE RETROCESSION DES IMID

Immunomodulateurs

Thalidomide, Revlimid, Imnovid

