

Pomalidomide Spirig HC®
Pomalidomide

**Guide d'utilisation
destiné aux professionnels de la santé**

Ce guide a été conçu en tant que partie obligatoire de l'autorisation de mise sur le marché de ce médicament. Il a pour objectif de garantir, en tant que mesure additionnelle de réduction du risque, que les médecins prescrivant et utilisant le pomalidomide en connaissent les exigences particulières relatives à la sécurité et les prennent en considération.

Guide destiné aux professionnels de santé pour une utilisation sûre du pomalidomide

1. Le pomalidomide et ses indications approuvées

Le pomalidomide est un dérivé du thalidomide et se présente sous forme d'un racémate. Il possède des propriétés immunomodulatrices ainsi qu'anti-angiogénétiques.

Indications/Possibilités d'emploi

Pomalidomide Spirig HC, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, est indiqué pour le traitement du myélome multiple (MM) chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur comportant le lémalidomide.

Pomalidomide Spirig HC, en association avec la dexaméthasone, est indiqué pour le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs (comportant le lémalidomide et le bortézomib) et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

2. Prescription et remise

Le pomalidomide est disponible seulement sur ordonnance médicale non renouvelable.

Les tests de grossesse et la prescription et remise du pomalidomide doivent de préférence avoir lieu le même jour. Le pomalidomide doit être remise au plus tard sous 7 jours à compter de la date de prescription.

3. Prévention de l'exposition fœtale

Le pomalidomide est un analogue du thalidomide. Le thalidomide a des effets tératogènes connus chez l'homme, lesquels provoquent des anomalies congénitales graves menaçant le pronostic vital de l'enfant à naître. Chez le rat et le lapin, le pomalidomide s'est avéré tératogène lorsqu'il a été administré pendant la phase d'organogenèse majeure. Si le pomalidomide est pris pendant la grossesse, il faut s'attendre à un effet tératogène chez l'homme.

4. Remarques concernant la manipulation

Comme c'est le cas pour les cytostatiques, la manipulation et l'élimination de Pomalidomide Spirig HC nécessitent une prudence particulière.

Les professionnels de santé et les aidants qui manipulent le pomalidomide, doivent porter des gants de protection.

Les gélules ne doivent pas être ouvertes ou écrasées. Si la poudre de pomalidomide entre en contact avec la peau, laver immédiatement et abondamment la peau au savon et à l'eau. En cas de contact avec les muqueuses, rincer abondamment à l'eau.

Les femmes enceintes ou qui pensent l'être ne doivent pas manipuler la plaquette ou la gélule.

Les patients et patientes doivent être instruits de ne jamais donner ce médicament à d'autres personnes et de rapporter les gélules non utilisées à leur médecin ou à leur pharmacien à la fin du traitement. Les gélules ne doivent pas être ouvertes, cassées ou mâchées.

5. Obligations des professionnels de santé lors de la prescription de pomalidomide

Les médecins prescripteurs doivent s'assurer que les patients sont capables de suivre les instructions destinées à une utilisation sûre du pomalidomide.

En outre, les patients doivent être informés et conseillés en détails sur les aspects relatifs à la sécurité et le programme de prévention de la grossesse.

Le guide pour les patients destiné à une utilisation sûre du pomalidomide ainsi que le carnet de traitement doivent être remis aux patients.

6. Instructions de sécurité générales

Effets indésirables hématologiques

Les patients doivent être surveillés pour détecter l'apparition d'effets indésirables hématologiques, en particulier d'une neutropénie. L'hémogramme complet doit être surveillé une fois par semaine pendant les 8 premières semaines, puis une fois par mois. Une modification de dose peut être nécessaire.

Ajustement de la posologie

Hématotoxicité (en particulier thrombocytopénie (36,7%))

En cas de thrombocytopénie avec chute de la numération plaquettaire $<25 \times 10^9/l$ ou en cas de neutropénie avec chute des polynucléaires neutrophiles (PNN) $<0,5 \times 10^9/l$ ou en cas de neutropénie fébrile (fièvre $\geq 38,5^\circ C$ et PNN $<1,0 \times 10^9/l$), le traitement par le pomalidomide doit être interrompu et suivi d'un contrôle hebdomadaire de la numération formule sanguine complète (et en cas de chute des polynucléaires neutrophiles, l'utilisation de facteurs de croissance (G-CSF) doit être envisagée à l'appréciation du médecin traitant). Après le retour à la normale de la numération des thrombocytes/du taux des polynucléaires neutrophiles, le traitement par le pomalidomide doit être repris à la dose de 3 mg par jour. Pour chaque chute ultérieure ($<25 \times 10^9/l$ et $<0,5 \times 10^9/l$ respectivement), le traitement par le pomalidomide doit être interrompu. Après le retour à la normale de la numération des thrombocytes/du taux des polynucléaires neutrophiles, le traitement par le pomalidomide doit être repris à une dose inférieure de 1 mg à la dose antérieure.

Pomalidomide Spirig HC en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (PVd): pour commencer un nouveau cycle de pomalidomide, le taux des polynucléaires neutrophiles doit être $\geq 1 \times 10^9/l$ et la numération des plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$.

Pomalidomide Spirig HC en association avec la dexaméthasone (Pd): pour commencer un nouveau cycle de pomalidomide, le taux des polynucléaires neutrophiles doit être $\geq 0,5 \times 10^9/l$ et la numération des plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$.

Événements thrombo-emboliques

On a rapporté des événements thrombo-emboliques veineux (principalement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires). C'est pourquoi, un traitement anticoagulant est conseillé (sauf s'il est contre-indiqué). La décision de mettre en place des mesures prophylactiques anti-thrombotiques devra être prise après une évaluation attentive des facteurs de risque sous-jacents propres à chaque patient.

Affections cardiaques

Des cas d'insuffisance cardiaque, y compris d'insuffisance cardiaque congestive, d'œdème pulmonaire et de fibrillation auriculaire ont été rapportés, surtout chez les patients ayant présenté une affection cardiaque antérieure ou des facteurs de risque cardiaque. Lorsqu'il est envisagé de traiter ces patients par le pomalidomide, la prudence s'impose ainsi qu'une surveillance régulière des signes et symptômes d'une insuffisance cardiaque.

7. Description du programme de prévention de la grossesse et catégorisation des patients

Les conditions du programme de prévention de la grossesse doivent être remplies par toutes les patientes, à moins de pouvoir certifier que la patiente est dans l'impossibilité de procréer.

Critères pour l'évaluation du potentiel de procréer

Toute patiente ou conjointe de patient est considérée comme capable de procréer, à moins qu'elle ne remplisse au moins l'une des conditions suivantes:

- Âge ≥50 ans et aménorrhée naturelle depuis ≥1 an*
- Déficience ovarienne prématûrée avérée
- Antécédent de salpingo-oophorectomie bilatérale, de ligature des trompes bilatérale ou d'hystérectomie
- Génotype XY, syndrome de Turner, aplasie de l'utérus

* Une aménorrhée après un traitement anticancéreux n'exclut pas la capacité de procréer.

Procédure avec les femmes capables de procréer

Le pomalidomide est contre-indiqué chez les femmes capables de procréer qui ne remplissent pas toutes les conditions ci-dessous:

- La patiente comprend le risque tératogène attendu auquel serait exposé un enfant à naître.
- Elle comprend la nécessité d'une contraception fiable sans interruption commencée 4 semaines avant le début du traitement, poursuivie pendant toute la durée du traitement, pauses de traitement comprises, et pendant les 4 semaines suivant la fin du traitement.
- Même en cas d'aménorrhée, toute patiente en âge de procréer doit respecter strictement toutes les recommandations fournies pour une contraception efficace.
- Elle doit être capable de respecter les exigences d'une méthode de contraception fiable.
- Elle est informée et a compris les conséquences d'une grossesse ainsi que la nécessité de consulter rapidement le médecin si une grossesse est suspectée.
- Elle comprend la nécessité de faire des tests de grossesse toutes les 4 semaines et accepte de s'y soumettre.
- Elle a confirmé avoir compris les risques et mesures de sécurité nécessaires dans le cadre d'un traitement par le pomalidomide.

Chez les femmes capables de procréer, le médecin prescripteur doit s'assurer que :

- La patiente remplit les conditions indiquées ci-dessus.
- La patiente remplit les conditions spécifiées par le programme de prévention de la grossesse, y compris confirmation d'une compréhension suffisante.
- La patiente a appliqué des mesures contraceptives suffisantes au moins 4 semaines avant le début du traitement, continue à appliquer des mesures contraceptives suffisantes pendant toute la durée du traitement, pauses de traitement comprises, et continuera à les appliquer encore au moins 4 semaines au-delà de la fin du traitement. Chez les patientes nécessitant un traitement immédiat par le pomalidomide, une contraception adéquate, associée à l'utilisation de préservatifs, doit être assurée pendant les 7 jours précédant le début du traitement.
- Un test de grossesse fait avant le traitement soit négatif.

Contraception

Les femmes capables de procréer doivent appliquer une méthode de contraception fiable pendant les 4 semaines précédant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement, pauses de traitement comprises, et pendant les 4 semaines suivant la fin du traitement. Chez les patientes nécessitant un traitement immédiat par le pomalidomide, une contraception adéquate, associée à l'utilisation de préservatifs, doit être assurée pendant les 7 jours précédant le début du traitement. Si une méthode de contraception fiable n'a pas été utilisée auparavant, la patiente doit être adressée à un service médical de consultation capable de conseiller et informer la patiente de façon approfondie pour le choix d'une méthode contraceptive fiable.

Les méthodes de contraception suivantes peuvent être considérées comme fiables:

- Méthodes indépendantes de la patiente:
 - Implant
 - Acétate de médroxyprogesterone retard
 - Stérilisation
- Méthodes dépendantes de la patiente:
 - Renoncement total aux rapports hétérosexuels
 - Rapports hétérosexuels uniquement avec un partenaire stérilisé par une vasectomie attestée par deux examens confirmant l'absence de spermatozoïdes
 - Contraceptifs oraux à la progestérone seule

En raison du risque accru de thromboembolies veineuses sous pomalidomide, les contraceptifs oraux œstro-progestatifs ne sont pas recommandés. Si une patiente utilise déjà des contraceptifs oraux œstro-progestatifs, il convient de considérer le passage à une autre méthode de contraception. Le risque de thromboembolies veineuses persiste pendant 4 à 6 semaines après l'arrêt du contraceptif oral œstro-progestatif. Si aucune autre méthode ne peut être utilisée, on considérera une prévention antithrombotique pendant la durée d'utilisation du contraceptif oral œstro-progestatif. La patiente doit être dûment informée du risque de thromboembolie veineuse.

Les dispositifs intra-utérins (stérilets) sont associés à un risque accru d'infections lors de la mise en place et peuvent provoquer des saignements vaginaux ou règles irrégulières. Ces méthodes ne sont donc pas recommandées.

Test de grossesse

Des tests de grossesse avec une sensibilité d'au moins 25 UI/ml hCG doivent être effectués chez les femmes capables de procréer.

Chaque cas d'une patiente dont le test de grossesse est positif doit, sans attendre, être reporté au Swiss Teratogen Information Service (STIS) à Lausanne, au moyen du formulaire Swissmedic «Annonce d'effets indésirables suspectés d'un médicament (EI)».

Avant le début du traitement

Un test de grossesse sous contrôle médical doit être réalisé lors de la consultation où le pomalidomide est prescrit ou au cours des trois jours suivant la visite chez le médecin prescripteur. À la date du test, la patiente doit avoir appliqué une méthode contraceptive fiable depuis au moins 4 semaines. Le test doit assurer que la patiente n'est pas enceinte au début du traitement par le pomalidomide.

Avant le début du traitement chez les patientes nécessitant un traitement immédiat

Une détermination quantitative du taux sérique de hCG doit être faite immédiatement. Après 7 jours d'application d'une méthode de contraception efficace, associée à l'utilisation de préservatifs, le test doit être répété. Si les deux tests confirment que la patiente n'est pas enceinte, le traitement peut être commencé.

Pendant et après le traitement

Un test de grossesse doit être fait toutes les 4 semaines pendant le traitement, et 4 semaines après la fin du traitement. Ces tests de grossesse doivent être faits pendant les visites chez le médecin pour la prescription du pomalidomide ou dans les trois jours précédant une telle visite.

Les tests de grossesse et la prescription et remise du pomalidomide doivent de préférence avoir lieu le même jour. Le pomalidomide doit être remise au plus tard sous 7 jours à compter de la date de prescription.

Procédure en cas de suspicion d'une grossesse

Chez les patientes traitées par le pomalidomide, il est important de s'assurer du respect des mesures strictes de contraception. Cependant, si une patiente tombe enceinte ou en cas de suspicion d'une grossesse pendant le traitement ou dans le mois qui suit l'arrêt de ce dernier, le traitement par le pomalidomide doit être immédiatement arrêté. En tant que médecin prescripteur, vous devez dans un tel cas en être immédiatement informé afin d'initier les mesures indispensables (envoi de la patiente chez un médecin spécialisé en tératologie pour évaluation et conseils).

Programme chez les patients de sexe masculin

Chez les patients de sexe masculin, les données cliniques attestent du passage de la substance dans le sperme pendant la prise de Pomalidomide Spirig HC. Les patients dont la partenaire est capable de procréer doivent de ce fait utiliser des préservatifs lors des rapports sexuels pendant le traitement par Pomalidomide Spirig HC et au moins pendant les 7 jours après l'arrêt du traitement. Les hommes traités par Pomalidomide Spirig HC doivent remplir les conditions suivantes:

- Ils doivent avoir compris le risque tératogène attendu s'ils ont des rapports sexuels avec une femme capable de procréer.
- Ils doivent avoir compris et accepté qu'ils doivent utiliser des préservatifs pour tous les rapports sexuels avec une femme capable de procréer pendant toute la durée du traitement, pauses de traitement comprises, et pendant les 7 jours suivant la fin du traitement.

Le médecin prescripteur doit assurer que les patients de sexe masculin ont compris et accepté d'utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement, pauses du traitement comprises, et pendant les 7 jours suivant la fin du traitement, s'ils ont des rapports sexuels avec une femme capable de procréer.

Les patients ne doivent en aucun cas faire un don de sperme pendant leur traitement par Pomalidomide Spirig HC ou pendant les 7 jours suivant la fin de ce traitement.

Vous devez absolument, en tant que médecin prescripteur, attirer l'attention du patient sur la nécessité pour les hommes traités par le pomalidomide d'informer leurs partenaires sexuelles des risques possibles associés à une grossesse. En cas de suspicion d'une grossesse chez la partenaire sexuelle pendant ou au cours des 7 jours suivant l'arrêt du traitement, cette dernière doit immédiatement consulter un médecin. En tant que professionnel de santé, vous devez également en être informé immédiatement afin d'initier les mesures indispensables.

11. Formulaire de confirmation par le patient

Assurez-vous, à l'aide du formulaire de confirmation, que les patients ont reçu des conseils appropriés concernant le traitement, les méthodes de contraception et la prévention des grossesses.

12. Annonce des effets indésirables médicamenteux (effets secondaires)

En cas d'apparition d'effets indésirables ou d'autres risques liés au médicament pendant le traitement par le pomalidomide, veuillez en informer immédiatement les autorités via le système d'annonce national:

Swissmedic, Hallerstrasse 7, 3012 Berne

+41 58 462 02 11

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/pharmacovigilance.html>

ou:

Spirig HealthCare AG - Pharmacovigilance

pharmacovigilance@spirig-healthcare.ch

Téléphone: +41 (0) 62 388 85 88

Spirig HealthCare SA
Industriestrasse 30
CH - 4622 Egerkingen

Tél.: +41 62 388 85 00
Fax: +41 62 388 85 85

E-mail: info@spirig-healthcare.ch
Site Internet: www.spirig-healthcare.ch