

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 mg₃, 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 ^{ère} semaines puis 1 fois par mois. Conseiller au patient d'être attentif aux signes et symptômes évocateurs d'une hémorragie (pétéchies, épistaxis...). Antibiotoprophylaxie 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 $< 30000/\text{mm}^3$.

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.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

- Les gélules d'IMNOVID® doivent être prises **chaque jour environ à la même heure, au cours ou en dehors des repas**. Elles doivent être avalées **avec un grand verre d'eau, sans les ouvrir, ni les mâcher**.
- **En cas d'oubli d'une prise, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante**. Prendre la dose habituellement prescrite le jour suivant et noter cet oubli dans le carnet de suivi.
- **Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur**.
- En raison de la présence de pomalidomide dans le sang, aucun patient, homme ou femme, ne doit effectuer de **don de sang pendant toute la durée du traitement même en cas d'interruption et pendant 7 jours après l'arrêt de celui-ci**.
- Le pomalidomide ne doit pas être utilisé durant la **grossesse** à moins d'une nécessité absolue. En cas d'utilisation pendant la grossesse, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus. Les pilules contraceptives ne sont pas recommandées comme seule méthode de contraception.
- Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des comprimés.
- Ne pas laisser à la portée des enfants.
- Ne pas jeter les emballages ni les comprimés à la poubelle. Rappez-les à votre pharmacien
- Conseiller aux hommes d'uriner en position assise (pour éviter les projections).
- En cas de contamination des vêtements ou des draps (vomissures...), les laver immédiatement et séparément, en machine, à température élevée (60-90°C).
- **Contactez rapidement le médecin en cas de:**
 - signes de pneumonie : dyspnée, toux, essoufflements ou modification du rythme respiratoire.
 - fièvre
 - essoufflement à l'effort, douleur thoracique, gonflement, rougeurs ou douleurs au niveau des bras ou des jambes (signes faisant craindre une TVP).

Pour une information complète, se reporter au RCP.