

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Thalidomide Celgene 50 mg gélule

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 50 mg de thalidomide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélules blanches opaques portant l'inscription « Thalidomide Celgene 50 mg ».

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Thalidomide Celgene 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.

Thalidomide Celgene doit être prescrit et délivré conformément au Programme de Prévention de la Grossesse du Thalidomide Celgene (voir rubrique 4.4).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par le thalidomide doit être instauré et contrôlé sous la surveillance d'un médecin expérimenté en agents chimiothérapeutiques ou immunomodulateurs et ayant une parfaite connaissance des risques liés à ce traitement et des exigences de surveillance (voir rubrique 4.4).

#### Posologie

##### Dose recommandée

La dose recommandée de thalidomide est de 200 mg par jour, par voie orale.

Un nombre maximum de 12 cycles de 6 semaines (42 jours) doit être pratiqué.

Tableau 1 : Doses initiales de thalidomide en association au melphalan et à la prednisone

Âge (ans)	PNN (/µL)		Numération plaquettaire (/µL)	Thalidomide <sup>a,b</sup>	Melphalan <sup>c,d,e</sup>	Prednisone <sup>f</sup>
≤ 75	≥ 1 500	ET	≥ 100 000	200 mg par jour	0,25 mg/kg par jour	2 mg/kg par jour
≤ 75	< 1 500 mais ≥ 1 000	OU	< 100 000 mais ≥ 50 000	200 mg par jour	0,125 mg/kg par jour	2 mg/kg par jour
> 75	≥ 1 500	ET	≥ 100 000	100 mg par jour	0,20 mg/kg par jour	2 mg/kg par jour
> 75	< 1 500 mais ≥ 1 000	OU	< 100 000 mais ≥ 50 000	100 mg par jour	0,10 mg/kg par jour	2 mg/kg par jour

<sup>a</sup> Thalidomide est administré une fois par jour au coucher les jours 1 à 42 de chaque cycle de 42 jours.

<sup>b</sup> En raison de l'effet sédatif associé au thalidomide, l'administration au coucher améliore généralement la tolérance.

<sup>c</sup> Melphalan est administré une fois par jour les jours 1 à 4 de chaque cycle de 42 jours.

<sup>d</sup> Posologie du melphalan : réduire la dose de 50 % en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine :  $\geq 30$  mais  $< 50$  mL/min) ou sévère (ClCr :  $< 30$  mL/min).

<sup>e</sup> Dose quotidienne maximale de melphalan : 24 mg (âge  $\leq 75$  ans) ou 20 mg (âge  $> 75$  ans).

<sup>f</sup> Prednisone est administrée une fois par jour les jours 1 à 4 de chaque cycle de 42 jours.

Une surveillance des patients est particulièrement recommandée dans les domaines suivants : risques thrombo-emboliques veineux, neuropathies périphériques, érythème /réactions cutanées, bradycardie, syncope, somnolence, neutropénie et thrombocytopenie (voir rubriques 4.4 et 4.8). Une prise différée, une réduction de dose ou une interruption de traitement peut être nécessaire, selon le grade des critères NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria).

#### *Risques thrombo-emboliques*

Une thromboprophylaxie doit être administrée au moins pendant les 5 premiers mois du traitement, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de thrombose supplémentaires. La prescription d'anti-thrombotiques en prophylaxie tels que les héparines de bas poids moléculaire ou la warfarine, est recommandée. La décision de mettre en place des mesures prophylactiques anti-thrombotiques devra être prise au cas par cas en fonction des facteurs de risque individuels supplémentaires (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8).

L'apparition d'une thrombose veineuse impose l'interruption du traitement et la mise en place d'un traitement anticoagulant. Après stabilisation de l'état du patient sous traitement anticoagulant, et après maîtrise des complications liée à l'évènement thrombo-embolique, le traitement par le thalidomide peut être repris à la dose initiale, après évaluation du rapport bénéfice/risque. Le patient doit continuer le traitement anticoagulant durant toute la durée du traitement par le thalidomide.

#### *Neutropénie*

La numération formule leucocytaire doit être surveillée régulièrement, conformément aux recommandations en oncologie, en particulier chez les patients qui peuvent être plus sujets à une neutropénie. Une prise différée, une réduction de dose ou une interruption de traitement peut être nécessaire, selon le grade des critères NCI-CTC.

#### *Thrombocytopenie*

La numération plaquettaire doit être surveillée régulièrement, conformément aux recommandations en oncologie. Une prise différée, une réduction de dose ou une interruption de traitement peut être nécessaire, selon le grade des critères NCI-CTC.

#### *Neuropathie périphérique*

Le tableau 2 décrit les ajustements de posologie consécutifs à une neuropathie périphérique.

Tableau 2 : Ajustements de la posologie recommandés en cas de neuropathie périphérique en rapport avec le traitement de première ligne du myélome multiple par Thalidomide Celgene

<b>Gravité de la neuropathie</b>	<b>Modification de la posologie</b>
Grade 1 (paresthésie, faiblesse et/ou perte des réflexes) sans perte de fonction	Poursuivre la surveillance du patient à l'aide d'un examen clinique. En cas d'aggravation des symptômes, il convient d'envisager une réduction de la dose. Cependant, une réduction de la dose n'est pas nécessairement suivie d'une amélioration des symptômes.
Grade 2 (fonction altérée mais pas d'impact sur les activités quotidiennes)	Réduire la dose ou interrompre le traitement et poursuivre la surveillance du patient par examen clinique et neurologique. Interrompre le traitement en cas d'absence d'amélioration ou d'aggravation continue de la neuropathie.

	En cas de résolution ou de retour au grade 1, le traitement peut être repris si le rapport bénéfice/risque est favorable.
Grade 3 (activités quotidiennes perturbées)	Interrompre le traitement
Grade 4 (neuropathie invalidante)	Interrompre le traitement.

### *Sujets âgés*

Aucun ajustement spécifique de la posologie n'est recommandé pour les patients âgés  $\leq 75$  ans. Pour les patients âgés  $> 75$  ans, la dose initiale recommandée de thalidomide est de 100 mg par jour. La dose initiale de melphalan doit être réduite chez les patients âgés  $> 75$  ans en tenant compte de la réserve médullaire avant le traitement et de la fonction rénale. La dose initiale recommandée de melphalan est de 0,1 à 0,2 mg/kg par jour en fonction de la réserve médullaire avec une réduction supplémentaire de la dose de 50 % en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine :  $\geq 30$  mais  $< 50$  ml/minute) ou sévère (ClCr :  $< 30$  mL/minute). La dose quotidienne maximale de melphalan est de 20 mg chez les patients âgés  $> 75$  ans (voir tableau 1).

### *Patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique*

Thalidomide Celgene n'ayant pas été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, il n'existe aucune recommandation de posologie spécifique pour ces populations de patients. Les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale sévère doivent être étroitement suivis pour détecter toute survenue de réactions indésirables.

### *Population pédiatrique*

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Thalidomide Celgene dans la population pédiatrique dans l'indication du myélome multiple.

### Mode d'administration

La prise de Thalidomide Celgene se fera de préférence le soir, en prise unique, afin de réduire l'impact de la somnolence. Ce médicament peut être pris pendant ou en dehors des repas.

## **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité au thalidomide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Femmes enceintes (voir rubrique 4.6).
- Femmes en âge de procréer, à moins que toutes les conditions requises par le Programme de Prévention de la Grossesse ne soient remplies (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Patients dans l'incapacité de respecter les mesures de contraception exigées (voir rubrique 4.4).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Effets tératogènes

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 susceptible de l'être, 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.

### Critères permettant de définir qu'une femme est dans l'impossibilité de procréer

Toute patiente ou partenaire de patient est considérée comme en âge de procréer sauf si elle présente au moins l'un des critères suivants :

- âge  $\geq 50$  ans et aménorrhée depuis au moins 1 an ou plus\*.
- ménopause précoce confirmée par un gynécologue spécialisé.
- salpingo-ovariectomie bilatérale ou hystérectomie.

- génotype XY, syndrome de Turner, agénésie utérine.

\*L'aménorrhée faisant suite au traitement d'un cancer ne suffit pas à exclure un risque de grossesse.

### Information des patients

Chez la femme en âge de procréer, l'utilisation du thalidomide est contre-indiquée à moins que toutes les conditions suivantes ne soient remplies :

- La patiente comprend les risques tératogènes pour l'enfant à naître en cas d'exposition au cours de la grossesse
- Elle comprend la nécessité d'une contraception efficace, sans interruption, commencée 4 semaines avant le traitement, poursuivie pendant toute sa durée et jusque 4 semaines après la fin de celui-ci
- Même en cas d'aménorrhée, toute femme en âge de procréer doit suivre toutes les mesures de contraception efficaces
- Elle doit être en mesure de respecter des mesures de contraception efficaces
- Elle est informée et comprend les conséquences potentielles d'une grossesse et la nécessité de consulter rapidement un médecin s'il existe un risque de grossesse
- Elle comprend la nécessité de devoir débuter le traitement dès que le thalidomide lui a été délivré après un test de grossesse négatif
- Elle comprend la nécessité et accepte de faire un test de grossesse toutes les 4 semaines durant le traitement
- Elle confirme avoir bien compris les risques et les mesures de précaution nécessaires pour l'utilisation du thalidomide.

En raison du passage possible du thalidomide dans le sperme, les hommes traités par le thalidomide doivent :

- Comprendre les risques tératogènes en cas de rapport sexuel avec une femme en âge de procréer.
- Comprendre qu'il est nécessaire d'utiliser des préservatifs en cas de rapport sexuel avec une femme en âge de procréer.

Le médecin prescripteur doit s'assurer que :

- Les patient(e)s remplissent les conditions requises par le Programme de Prévention de la Grossesse
- Les patient(e)s confirment avoir compris les conditions susmentionnées.

### Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant 4 semaines avant le début du traitement, pendant toute la durée de celui-ci et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du thalidomide, même en cas d'interruption du traitement, à moins qu'elles ne déclarent une abstinence totale et continue, qui sera confirmée de façon mensuelle. Si la patiente n'utilise aucun moyen contraceptif efficace, elle devra être orientée de préférence vers un médecin compétent pour être conseillée et afin qu'une contraception adaptée soit instaurée.

Voici des exemples de méthodes de contraception adaptées :

- Implant contraceptif
- Dispositif intra-utérin (DIU) au lévonorgestrel
- Acétate de médroxyprogestérone retard
- Stérilisation tubaire
- Rapports sexuels exclusivement avec un partenaire vasectomisé ; la vasectomie doit avoir été confirmée par deux spermogrammes négatifs
- Pilules progestatives inhibant l'ovulation (c'est-à-dire désogestrel)

En raison du risque accru d'accidents thrombo-emboliques veineux chez les patients atteints de myélome multiple, l'utilisation de pilules oestroprogestatives n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Si la patiente est sous pilule oestroprogestative, elle devra utiliser une autre méthode

contraceptive, c'est-à-dire une des méthodes citées ci-dessus. Le risque thrombo-embolique persiste pendant 4 à 6 semaines après l'arrêt du contraceptif oral oestroprogestatif.

#### Test de grossesse

Le type de test utilisé doit être d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml et pratiqué chez les femmes en âge de procréer, sous la responsabilité d'un médecin comme indiqué ci-dessous. Cette exigence inclut les femmes en âge de procréer qui pratiquent l'abstinence absolue en permanence.

#### Avant de commencer le traitement

Un test de grossesse doit être effectué sous contrôle médical lors de la consultation ou dans les 3 jours précédant la consultation lorsque le thalidomide est prescrit si la patiente utilise une contraception efficace depuis au moins 4 semaines. Le test doit confirmer que la patiente n'est pas enceinte au moment où elle débute le traitement par le thalidomide.

#### Suivi et arrêt du traitement

Un nouveau test de grossesse sous contrôle médical doit être effectué toutes les 4 semaines et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement. Ces tests de grossesse doivent être effectués le jour de la consultation dédiée à la prescription ou dans les 3 jours précédents.

#### Chez l'homme

En raison du passage possible du thalidomide dans le sperme, tous les hommes doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement si leur partenaire est enceinte ou en âge de procréer et n'utilise pas de méthode contraceptive, et pendant 1 semaine à l'issue du traitement et/ou en cas d'interruption des prises.

#### Restrictions en matière de prescription et de délivrance

Chez les femmes en âge de procréer, les prescriptions de Thalidomide Celgene doivent se limiter à 4 semaines de traitement et la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription. Idéalement, le test de grossesse, la prescription et la délivrance auront lieu le même jour. La délivrance du thalidomide devrait avoir lieu au plus tard 7 jours après la prescription.

Pour tous les autres patients, les prescriptions de Thalidomide Celgene doivent se limiter à 12 semaines et la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription.

#### Précautions supplémentaires

Les patients doivent être informés de ne jamais donner leur médicament à quelqu'un d'autre et de rapporter les gélules non utilisées à leur pharmacien en fin de traitement.

Les patients ne doivent pas faire de don de sang ou de sperme pendant la prise de thalidomide et pendant 1 semaine après la fin du traitement.

#### Documents d'information

Afin d'aider les professionnels de la santé à éviter toute exposition fœtale au thalidomide et de fournir des informations supplémentaires de sécurité importantes, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché leur fournira des documents d'information. Le Programme de Prévention de la Grossesse Thalidomide Celgene renforce les mises en garde relatives à la tératogénicité du thalidomide, proposant des conseils pour la mise en place d'une contraception préalable au traitement et fournissant des explications sur les tests de grossesse nécessaires. Des informations complètes sur le risque tératogène du thalidomide et sur les mesures contraceptives définies par le Programme de Prévention de la Grossesse doivent être données par le médecin aux femmes en âge de procréer et, le cas échéant, aux hommes.

#### Aménorrhée

Le traitement par le thalidomide peut être associé à des troubles menstruels, incluant une aménorrhée. En cas d'aménorrhée pendant le traitement par le thalidomide, celle-ci doit être considérée comme étant due à une grossesse jusqu'à ce que l'absence de grossesse soit médicalement confirmée. Le mécanisme exact par lequel le thalidomide peut induire une aménorrhée n'est pas élucidé. Les événements rapportés chez des femmes jeunes (non ménopausées) (âge médian : 36 ans) recevant le

thalidomide, dans des indications autres que le myélome multiple, sont survenus dans les 6 mois suivant l'instauration du traitement et ont été réversibles après l'arrêt du thalidomide. Dans les cas confirmés pour lesquels des dosages hormonaux étaient disponibles, l'évènement d'aménorrhée a été associé à un taux faible d'œstradiol et à des taux élevés de FSH et de LH. Lorsque les résultats étaient fournis, la recherche d'anticorps anti-ovariens était négative et le taux de prolactine était dans les limites normales.

#### Affections cardiovasculaires

##### Infarctus du myocarde

Des cas d'infarctus du myocarde (IDM) ont été rapportés chez des patients recevant du thalidomide, notamment chez ceux qui présentent des facteurs de risque connus. Une surveillance étroite s'impose chez les patients présentant des facteurs de risque connus d'IDM, parmi lesquels un antécédent de thrombose. Des mesures doivent être prises pour essayer de réduire au minimum tous les facteurs de risque modifiables (par exemple le tabagisme, l'hypertension et l'hyperlipidémie).

##### Évènements thrombo-emboliques veineux et artériels

Le risque de thrombo-embolie veineuse (tels que thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) et de thrombo-embolie artérielle (tels qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) est majoré chez les patients traités par le thalidomide (voir rubrique 4.8). Le risque semble plus important au cours des 5 premiers mois du traitement. Des recommandations relatives à la thromboprophylaxie et au traitement anticoagulant figurent à la rubrique 4.2.

Des antécédents d'évènements thrombo-emboliques ou d'administration concomitante d'agents érythropoïétiques ou d'autres agents tels qu'un traitement hormono-substitutif, peuvent aussi accroître le risque thrombo-embolique chez ces patients. De ce fait, il convient d'utiliser ces agents avec prudence chez des patients atteints d'un myélome multiple qui reçoivent le thalidomide en même temps que la prednisone et le melphalan. En particulier, une concentration d'hémoglobine supérieure à 12 g/dl doit conduire à l'arrêt des agents érythropoïétiques. Des mesures doivent être prises pour réduire au minimum tous les facteurs de risque modifiables (par exemple le tabagisme, l'hypertension et l'hyperlipidémie).

Il est conseillé aux patients et aux médecins d'être attentifs à la survenue éventuelle des signes et symptômes d'une thrombo-embolie. Il sera demandé aux patients de consulter leur médecin s'ils développent des symptômes tels qu'essoufflement, douleurs thoraciques, œdème dans les bras ou les jambes.

##### Neuropathie périphérique

La neuropathie périphérique est un effet indésirable très fréquent, potentiellement grave, associé au traitement par le thalidomide, pouvant entraîner des lésions irréversibles (voir rubrique 4.8). Dans une étude de phase 3, le temps médian avant le premier évènement de neuropathie était de 42,3 semaines.

Si le patient présente une neuropathie périphérique, il convient de suivre les instructions relatives aux modifications de dose et de schéma thérapeutique fournies à la rubrique 4.2.

Il est recommandé de suivre étroitement les patients afin de détecter tout symptôme de neuropathie. Les symptômes incluent la paresthésie, la dysesthésie, la gêne, la coordination anormale ou la faiblesse.

Des examens neurologiques et cliniques avant le début du traitement par le thalidomide et une surveillance régulière pendant le traitement sont recommandés.

Les médicaments associés à un risque de neuropathie doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant du thalidomide (voir rubrique 4.5).

Le thalidomide risque également d'aggraver une neuropathie existante. Il ne doit donc pas être administré à des patients présentant des signes ou des symptômes cliniques de neuropathie périphérique à moins que les bénéfices cliniques ne soient supérieurs aux risques.

### Syncope, bradycardie et bloc auriculo-ventriculaire

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance en raison du risque de syncope, de bradycardie et de bloc auriculo-ventriculaire, effets pouvant nécessiter une réduction de la dose ou un arrêt du traitement.

### Affections hématologiques

#### Neutropénie

Chez les patients présentant un myélome multiple, la fréquence de neutropénies de grade 3 ou 4 rapportées en tant qu'effets indésirables a été plus élevée chez ceux recevant l'association MPT (melphalan, prednisone, thalidomide) que chez ceux qui recevaient l'association MP (melphalan, prednisone) : 42,7 % *versus* 29,5 % respectivement (étude IFM 99-06). Dans le cadre de la pharmacovigilance, des effets indésirables tels que neutropénie fébrile et pancytopénie ont été rapportés avec le thalidomide. Les patients doivent être surveillés et une prise différée, une réduction de la dose ou l'interruption du traitement peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

#### Thrombocytopénie

Des thrombocytopénies incluant des cas de grade 3 ou 4 rapportées en tant qu'effets indésirables ont été observées chez des patients présentant un myélome multiple recevant l'association MPT. Les patients doivent être surveillés et une prise différée, une réduction de la dose ou l'interruption du traitement peut être nécessaire (voir rubrique 4.2). Il est conseillé aux patients et à leurs médecins d'être attentifs aux signes et symptômes évocateurs d'une hémorragie, y compris pétéchies, épistaxis et hémorragies digestives, notamment en cas de traitement concomitant susceptible d'induire des saignements (voir rubrique 4.8).

### Affections hépatiques

Des troubles hépatiques, essentiellement des anomalies des paramètres hépatiques, ont été rapportés. Aucun profil particulier n'a été identifié concernant ces anomalies : hépatite cytolytique, hépatite cholestatique et hépatite mixte cytolytique/cholestatique ont été rapportées. Dans la majorité des cas, ces anomalies sont survenues au cours des deux premiers mois de traitement et se sont corrigées spontanément sans traitement après l'arrêt du thalidomide. La fonction hépatique doit être surveillée, en particulier en cas d'hépatopathie préexistante ou de traitement concomitant par des médicaments susceptibles d'induire une toxicité hépatique (voir rubrique 4.8).

### Réactions cutanées

En cas de réaction cutanée grave (par exemple, syndrome de Stevens-Johnson), interrompre définitivement le traitement.

### Somnolence

Le thalidomide est associé à un risque important de somnolence. Les patients doivent être informés de ce risque de somnolence et demander un avis médical avant de prendre d'autres médicaments connus pour provoquer une somnolence. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi et une réduction de dose peut s'avérer nécessaire.

Les patients doivent être informés quant à la possibilité d'affaiblissement des capacités mentales et/ou physiques nécessaires à l'exécution des tâches dangereuses (voir rubrique 4.7).

### Syndrome de lyse tumorale

Les patients présentant des risques de syndrome de lyse tumorale sont ceux qui ont une charge tumorale élevée avant le traitement. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et les précautions appropriées doivent être prises.

### Infections graves

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance en raison du risque d'infections graves incluant septicémie et choc septique.

### Leucémie aiguë myéloblastique (LAM) et syndromes myélodysplasiques (SMD)

Une augmentation statistiquement significative des cas de LAM et de SMD a été observée dans une étude clinique en cours chez des patients présentant un myélome multiple non préalablement traité recevant l'association de melphalan, prednisone et thalidomide (MPT). Le risque augmente au cours du temps et il était d'environ 2 % après deux ans et d'environ 4 % après trois ans. Une fréquence plus élevée de cancers secondaires (CS) a également été observée chez les patients présentant un myélome multiple de novo traités par le lénalidomide. Parmi les CS invasifs, des cas de LAM/SMD ont été observés chez des patients recevant le lénalidomide en association avec le melphalan ou immédiatement après melphalan à forte dose et autogreffe de cellules souches.

Le bénéfice obtenu avec le thalidomide et le risque de LAM et de SMD doivent être pris en compte avant d'instaurer un traitement par le thalidomide en association avec le melphalan et la prednisone. Les médecins doivent évaluer soigneusement les patients avant et pendant le traitement en utilisant les méthodes habituelles de dépistage des cancers et instaurer un traitement s'il est indiqué.

### Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique

Les études menées chez des volontaires sains et des patients atteints d'un myélome multiple semblent indiquer que la fonction rénale ou hépatique n'influe pas de façon significative sur le thalidomide (voir rubrique 5.2). Cependant, cela n'a pas été étudié formellement chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Par conséquent, les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère doivent être suivis étroitement afin de détecter toute survenue d'effets indésirables.

### Réactions allergiques

Des cas de réactions allergiques/angio-œdème ont été rapportés. En cas d'éruption cutanée, le traitement par le thalidomide doit être interrompu. Il ne pourra être repris qu'après une évaluation clinique appropriée. En cas d'angio-œdème, une nouvelle utilisation du thalidomide est à proscrire.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Le thalidomide ne représente pas un bon substrat pour les isoenzymes du cytochrome P450. Par conséquent, il est peu probable que des interactions avec des médicaments qui sont des inhibiteurs et/ou des inducteurs de cette enzyme se produisent. Le métabolisme par hydrolyse non enzymatique du thalidomide, qui est le principal mécanisme de clairance, suggère que le potentiel d'interactions du thalidomide avec d'autres médicaments est faible.

### Augmentation des effets sédatifs d'autres médicaments

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. Il convient d'utiliser le thalidomide avec précaution lors de l'association à des médicaments susceptibles d'entraîner une somnolence.

### Effet bradycardique

Les médicaments, tels que les substances actives connues pour induire des torsades de pointe, les bêta-bloquants ou les anticholinestérasiques ayant le même effet pharmacodynamique que le thalidomide (connu pour être à l'origine de bradycardie) doivent être utilisés avec précaution.

### Médicaments connus pour leur risque de neuropathie périphérique

Les médicaments possédant un risque de neuropathie périphérique (par exemple la vincristine et le bortézomib) doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant du thalidomide.

### Contraceptifs hormonaux

Le thalidomide ne présente pas d'interaction avec les contraceptifs hormonaux, comme l'a montré l'étude du profil pharmacocinétique de l'association de 0,1 mg d'acétate de noréthindrone et de 0,75 mg d'éthinylestradiol, administrés en dose unique chez 10 sujets sains de sexe féminin. Les résultats ont en effet été similaires (temps à la concentration maximale) avec et sans la co-administration de 200 mg/jour de thalidomide. Cependant, l'administration concomitante de

contraceptifs hormonaux n'est pas recommandée en raison du risque accru de maladie thrombo-embolique veineuse.

#### Warfarine

L'administration de plusieurs doses de 200 mg de thalidomide par jour pendant 4 jours n'a eu aucun effet sur le Temps de Quick exprimé en INR (International Normalized Ratio) chez des volontaires sains. Cependant, en raison du risque accru de thrombose chez les patients atteints d'un cancer et d'accélération du métabolisme de la warfarine avec les corticostéroïdes, une surveillance étroite du Temps de Quick, exprimé en INR, est recommandée pendant l'administration concomitante de thalidomide-prednisone et pendant les premières semaines suivant l'arrêt de ces traitements.

#### Digoxine

Le thalidomide ne présente pas d'interaction avec la digoxine. L'administration de plusieurs doses de 200 mg de thalidomide à 18 volontaires sains de sexe masculin n'a eu aucun effet apparent sur la pharmacocinétique de la digoxine administrée en dose unique. En outre, l'administration d'une dose unique de digoxine de 0,5 mg n'a eu aucun effet apparent sur la pharmacocinétique du thalidomide. On ne sait pas si l'effet sera différent chez les patients atteints de myélome multiple.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent recourir à une méthode de contraception efficace 4 semaines avant le traitement, pendant toute la durée du traitement et 4 semaines après la fin du traitement par le thalidomide (voir rubrique 4.4). En cas de survenue d'une grossesse chez une femme traitée par le thalidomide, le traitement doit être immédiatement arrêté et la patiente doit être adressée à un médecin spécialiste ou expérimenté en tératologie pour évaluation et conseil.

En raison du passage de thalidomide dans le sperme, les hommes doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement et pendant 1 semaine après l'interruption et/ou l'arrêt du traitement quand ils ont des rapports sexuels avec une femme enceinte ou une femme susceptible de l'être et qui n'utilise pas de méthode de contraception. Si une grossesse survient chez la partenaire d'un patient prenant du thalidomide, la partenaire doit être orientée vers un médecin qui est spécialisé ou a de l'expérience en tératologie pour évaluation et conseil.

#### Grossesse

Le thalidomide est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer à moins que toutes les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse ne soient remplies (voir rubrique 4.3).

Le thalidomide est un tératogène puissant, induisant une fréquence élevée (environ 30 %) d'anomalies congénitales graves, potentiellement létales telles que : ectromélie (amélie, phocomélie, hémimélie) des membres supérieurs et/ou inférieurs, microtie avec anomalie de l'orifice externe du conduit auditif (totale ou partielle), lésions de l'oreille moyenne et interne (moins fréquentes), lésions oculaires (anophtalmie, microphthalmie), cardiopathie congénitale, anomalies rénales. D'autres anomalies moins fréquentes ont été également décrites.

#### Allaitement

On ne sait pas si le thalidomide est excrété dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de thalidomide dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par le thalidomide.

#### Fertilité

Une étude sur les lapins n'a démontré aucun effet sur les indices de fertilité chez les mâles ou les femelles, bien qu'une dégénérescence des testicules ait été observée chez les mâles.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Thalidomide Celgene a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le thalidomide peut entraîner de la fatigue, des étourdissements, une somnolence et des troubles de la vision (voir rubrique 4.8). Il faut donc déconseiller aux patients la conduite de véhicules, l'utilisation de machines ou la réalisation de tâches dangereuses durant le traitement par le thalidomide.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

La majorité des patients prenant du thalidomide sont susceptibles de présenter des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients ayant reçu du thalidomide en association au melphalan et à la prednisone sont : neutropénie, leucopénie, constipation, somnolence, paresthésie, neuropathie périphérique, anémie, lymphopénie, thrombocytopénie, vertiges, dysesthésie, tremblements et œdème périphérique.

Outre les effets indésirables listés ci-dessus, on a observé dans d'autres études cliniques que l'association de thalidomide et de dexaméthasone peut être à l'origine d'effets indésirables très fréquents : fatigue ; fréquents : accident ischémique transitoire, syncope, vertiges, hypotension, troubles de l'humeur, anxiété, vision floue, nausées et dyspepsie ; peu fréquents : accident vasculaire cérébral, perforation diverticulaire, péritonite, hypotension orthostatique et bronchite.

Les effets indésirables les plus graves observés chez les patients ayant reçu du thalidomide en association au melphalan et à la prednisone ou à la dexaméthasone sont : thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, neuropathie périphérique, réactions cutanées graves comprenant syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique, syncope, bradycardie et vertiges (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

##### Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 3 indique uniquement les effets indésirables pour lesquels une relation avec le médicament peut être raisonnablement établie. Les fréquences indiquées sont basées sur des observations réalisées au cours d'une étude clinique comparative pivot portant sur l'effet du thalidomide en association au melphalan et à la prednisone chez des patients souffrant de myélome multiple traités pour la première fois. En plus des effets indésirables observés dans l'étude pivot, les effets indésirables basés sur la pharmacovigilance du médicament, sont présentés après le tableau 3.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 : Fréquence des effets indésirables (EI) du thalidomide administré en association au melphalan et à la prednisone

Classe de systèmes d'organes	Tous les EI
Infections et infestations	<u>Fréquent</u> Pneumonie
Affections hématologiques et du système lymphatique	<u>Très fréquent</u> Neutropénie Leucopénie Anémie Lymphopénie Thrombocytopénie

Affections psychiatriques	<u>Fréquent</u> État confusionnel Dépression
Affections du système nerveux	<u>Très fréquent</u> Neuropathie périphérique* Tremblements Vertiges Paresthésie Dysesthésie Somnolence <u>Fréquent</u> Coordination anormale
Affections cardiaques	<u>Fréquent</u> Insuffisance cardiaque Bradycardie
Affections vasculaires	<u>Fréquent</u> Thrombose veineuse profonde*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<u>Fréquent</u> Embolie pulmonaire* Pneumopathie interstitielle Bronchopneumopathie Dyspnée
Affections gastro-intestinales	<u>Très fréquent</u> Constipation <u>Fréquent</u> Vomissements Bouche sèche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<u>Fréquent</u> Toxidermie Érythème Sécheresse cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<u>Très fréquent</u> Œdème périphérique <u>Fréquent</u> Pyrexie Asthénie Malaise

\* Voir rubrique 4.8 Description de certains effets indésirables

Les autres effets indésirables observés lors du suivi de pharmacovigilance du thalidomide et qui n'ont pas été observés dans l'étude pivot comprennent : nécrolyse épidermique toxique (voir rubrique 4.4), obstruction intestinale, hypothyroïdie, dysfonctionnement érectile, syndrome de lyse tumorale (voir rubrique 4.4), perforations gastro-intestinales, réactions allergiques (hypersensibilité, angio-œdème/urticaire) (voir rubrique 4.4), diminution de l'audition ou surdité, insuffisance rénale, infarctus du myocarde (voir rubrique 4.4), aggravation des symptômes parkinsoniens, infections graves (telles que septicémie fatale avec choc septique) (voir rubrique 4.4), convulsions, fibrillation auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire (voir rubrique 4.4), troubles menstruels dont aménorrhée (voir rubrique 4.4), pancréatite, hémorragie digestive (voir rubrique 4.4), affections hépatiques (voir rubrique 4.4) et syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR).

#### Description de certains effets indésirables

##### Affections hématologiques et du système lymphatique

Les effets indésirables hématologiques sont présentés comparativement à ceux observés avec le comparateur, en raison des effets indésirables significatifs de celui-ci dans ces affections (Tableau 4).

Tableau 4 : Comparaison des affections hématologiques pour les associations melphalan-prednisone (MP) et melphalan-prednisone-thalidomide (MPT) dans l'étude IFM 99-06 (voir rubrique 5.1)

	n (% de patients)	
	MP (n = 193)	MPT (n = 124)
	Grades 3 et 4*	
<b>Neutropénie</b>	57 (29,5)	53 (42,7)
<b>Leucopénie</b>	32 (16,6)	32 (25,8)
<b>Anémie</b>	28 (14,5)	17 (13,7)
<b>Lymphopénie</b>	14 (7,3)	15 (12,1)
<b>Thrombocytopénie</b>	19 (9,8)	14 (11,3)

\* Critères de l'OMS

Une neutropénie fébrile et une pancytopenie, non observées dans l'étude pivot, ont été rapportées comme effets indésirables supplémentaires lors du suivi post commercialisation du thalidomide.

#### Térogénicité

Le risque de morts *in utero* ou d'anomalies congénitales graves, principalement la phocomélie, est extrêmement élevé. Le thalidomide ne doit en aucun cas être administré pendant la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).

#### Évènements thrombo-emboliques veineux et artériels

Un risque accru de thrombo-embolie veineuse (tels que thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) et de thrombo-embolie artérielle (tels qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) a été décrit chez les patients recevant du thalidomide (voir rubrique 4.4).

#### Neuropathie périphérique

La neuropathie périphérique est un effet indésirable très fréquent, potentiellement grave, associé au traitement par le thalidomide, pouvant entraîner des lésions irréversibles (voir rubrique 4.4). La neuropathie périphérique se produit généralement à la suite d'une administration prolongée. Toutefois, certains cas ont été observés après une utilisation de courte durée. La fréquence des évènements neuropathiques menant à l'arrêt, à la réduction ou à l'interruption de la dose augmente avec une dose cumulée et avec la durée du traitement. Les symptômes peuvent apparaître un certain temps après l'arrêt du traitement par le thalidomide. Ils peuvent disparaître lentement ou pas du tout.

#### Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)/syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR)

Des cas de SEPR/SLPR ont été rapportés. Les signes et symptômes étaient des troubles visuels, des céphalées, des convulsions et une altération de l'état mental, avec ou sans hypertension associée. Le diagnostic de SEPR/SLPR doit être confirmé par imagerie cérébrale. Dans la majorité des cas rapportés, les patients présentaient des facteurs de risque reconnus de SEPR/SLPR, notamment hypertension, insuffisance rénale et corticothérapie à dose élevée et/ou chimiothérapie concomitantes.

#### Leucémie aiguë myéloblastique (LAM) et syndromes myélodysplasiques (SMD)

Des cas de LAM et de SMD ont été rapportés dans une étude clinique en cours chez des patients présentant un myélome multiple non préalablement traité recevant l'association de melphalan, prednisone et thalidomide (voir rubrique 4.4).

#### Sujets âgés

Le profil des effets indésirables rapportés chez les patients âgés > 75 ans traités par le thalidomide 100 mg une fois par jour a été comparable à celui observé chez les patients âgés ≤ 75 ans traités par le thalidomide 200 mg une fois par jour (voir tableau 3). Toutefois la fréquence de survenue des effets indésirables graves est plus élevée chez les patients âgés > 75 ans.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Dix-huit cas de surdosage ont été signalés dans la littérature concernant des doses allant jusqu'à 14,4 g. Aucun décès n'a été signalé et aucun cas de surdosage n'a été à l'origine de séquelles. Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage au thalidomide. En cas de surdosage, les signes vitaux du patient doivent être surveillés et un traitement symptomatique approprié doit être prodigué pour maintenir une pression artérielle et un état respiratoire normaux.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, autres immunosuppresseurs. Code ATC : L04AX02.

Le thalidomide est une molécule chirale. C'est le racémate (+)-(R)- et (-)-(S)-thalidomide qui est utilisé. Le spectre d'activité du thalidomide n'est pas entièrement caractérisé.

#### Mécanisme d'action

Le thalidomide présente des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et potentiellement antitumorales. Les essais *in vitro* et les études cliniques suggèrent que les effets immunomodulateurs, anti-inflammatoires et antitumoraux du thalidomide sont liés à l'inhibition de la production de TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor-alpha), à une intervention sur les molécules de surface impliquées dans la migration des leucocytes et à une activité antiangiogénique.

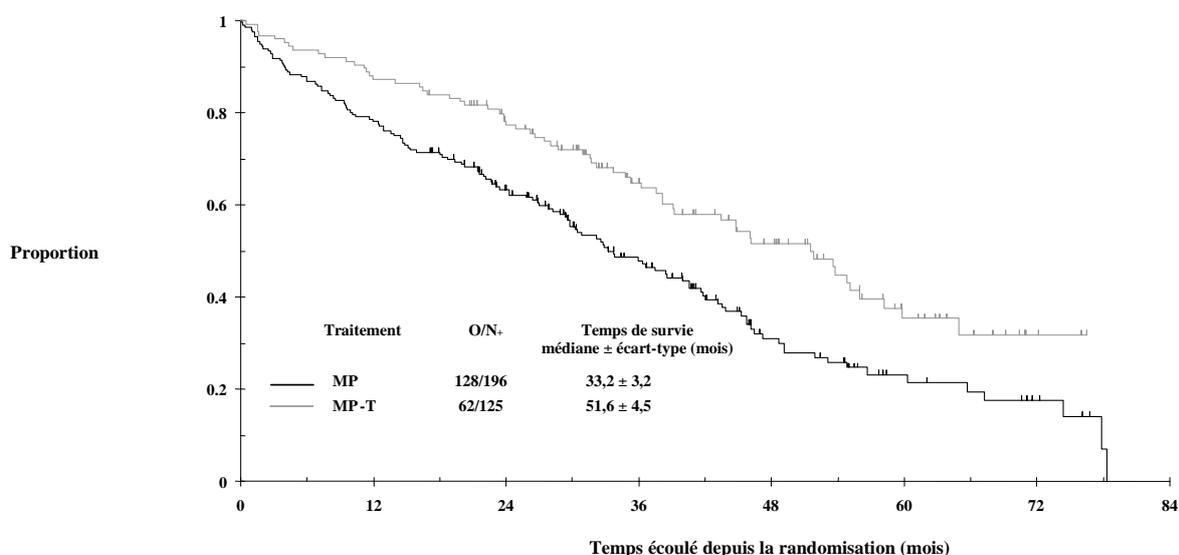
Le thalidomide possède également des propriétés hypnotiques et sédatives d'origine centrale, différentes de celles des barbituriques. Il n'a aucun effet antibactérien.

#### Efficacité et sécurité clinique

Les résultats de l'étude multicentrique, en groupes parallèles, ouverte et randomisée de phase 3 IFM 99-06 ont fait apparaître un gain de survie quand le thalidomide est utilisé en association au melphalan et à la prednisone pendant 12 cycles de 6 semaines pour le traitement du myélome multiple de novo. Dans cette étude, les patients étaient âgés de 65 à 75 ans, avec 41 % (183/447) des patients âgés de 70 ans ou plus. La dose médiane de thalidomide était de 217 mg et 40 % des patients ont reçu 9 cycles. Le melphalan et la prednisone ont été administrés à une dose de respectivement 0,25 mg/kg/jour et 2 mg/kg/jour les jours 1 à 4 de chaque cycle de 6 semaines.

Suite à l'analyse per protocole, une actualisation a été réalisée pour l'étude IFM 99-06, fournissant des données de suivi supplémentaires de 15 mois. La survie globale médiane était de  $51,6 \pm 4,5$  et  $33,2 \pm 3,2$  mois dans les groupes MPT et MP, respectivement (IC à 97,5% 0,42 à 0,84). Cette différence de 18 mois était statistiquement significative, avec un *hazard ratio* de réduction du risque de décès dans le groupe MPT de 0,59, intervalle de confiance à 97,5 % de 0,42-0,84 et valeur p de  $< 0,001$  (voir Figure 1).

Figure 1 : Taux de survie globale selon le traitement



### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le thalidomide dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication du myélome multiple (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

L'absorption du thalidomide est lente après administration par voie orale. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre 1 et 5 heures après l'administration. L'ingestion concomitante d'aliments retarde l'absorption mais n'a pas d'incidence sur le niveau d'absorption.

### Distribution

Le taux de liaison avec les protéines plasmatiques des énantiomères (+)-(R) et (-)-(S) est respectivement de 55 % et 65 %. Le thalidomide est présent dans le sperme à des niveaux similaires aux concentrations plasmatiques. Par conséquent, en raison des risques tératogènes importants connus du produit, pendant le traitement par le thalidomide et pendant 1 semaine après l'arrêt du traitement, les patients hommes doivent utiliser des préservatifs si leur partenaire est enceinte ou est susceptible de le devenir et si elle n'utilise pas de méthode de contraception efficace (voir rubrique 4.4). L'âge, le sexe, la fonction rénale et les paramètres biologiques cliniques n'ont pas d'effet significatif sur la distribution du thalidomide.

### Biotransformation

Le thalidomide est métabolisé presque exclusivement par hydrolyse non enzymatique. Dans le plasma, le thalidomide sous forme inchangée représente 80 % des composants en circulation. Le thalidomide sous forme inchangée est un composant mineur (moins de 3 % de la dose) dans les urines. En plus du thalidomide, les produits hydrolytiques N-(o-carboxybenzoyl) glutarimide et phthaloyl-isoglutamine, issus de processus non enzymatiques, sont également retrouvés dans le plasma et en majorité dans les urines. Le métabolisme oxydatif ne contribue pas de façon significative au métabolisme global du thalidomide. Le thalidomide subit une métabolisation hépatique limitée, catalysée par le cytochrome P450. Des données *in vitro* indiquent que la prednisone peut donner lieu à une induction enzymatique susceptible de réduire l'exposition systémique des médicaments pris en concomitance. La pertinence *in vivo* de ces observations n'est pas connue.

### Élimination

La demi-vie d'élimination moyenne du thalidomide dans le plasma après des doses uniques comprises entre 50 et 400 mg administrées par voie orale était de 5,5 à 7,3 heures. Après administration d'une dose orale unique de 400 mg de thalidomide radiomarqué, la récupération moyenne totale, au jour 8, a été de 93,6 % de la dose administrée. La majorité de la dose radioactive a été excrétée dans les 48 heures suivant l'administration. La voie rénale a été la voie principale d'élimination (plus de 90 %), tandis que l'excrétion fécale a été mineure.

Il existe une relation linéaire entre le poids et la clairance estimée du thalidomide. Chez des patients atteints d'un myélome multiple pesant de 47 à 133 kg, la clairance du thalidomide a été d'environ 6 à 12 l/h, ce qui représente une augmentation de la clairance de 0,621 l/h pour chaque augmentation du poids de 10 kg.

### Linéarité/non-linéarité

L'exposition systémique totale (ASC) est proportionnelle à la dose pour des doses uniques. La pharmacocinétique ne dépend pas du facteur temps.

### Insuffisance rénale et hépatique

Le métabolisme du thalidomide par le système du cytochrome P450 est minime et le thalidomide sous forme inchangée n'est pas éliminé par voie rénale. Les mesures de la fonction rénale ( $Cl_{Cr}$ ) et de la fonction hépatique (paramètres sanguins) indiquent un effet minime de ces fonctions sur la pharmacocinétique du thalidomide. De ce fait, le métabolisme du thalidomide n'est pas susceptible d'être modifié en cas d'insuffisance hépatique ou rénale. Les données chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale semblent indiquer l'absence d'effet de la fonction rénale sur la pharmacocinétique du thalidomide. Cependant, les métabolites pharmacologiquement actifs étant éliminés dans les urines, il est recommandé de surveiller étroitement la survenue d'effets indésirables chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Chez le chien mâle, après une année d'administration, des bouchons biliaires dans les canalicules ont été observés à des expositions supérieures à 1,9 fois l'exposition humaine.

Une diminution du nombre de plaquettes a été observée dans les études menées sur la souris et le rat. Cette diminution semble être liée au thalidomide et a été observée à des expositions supérieures à 2,4 fois l'exposition humaine. Cette diminution n'a pas induit de signes cliniques.

Dans une étude d'un an menée sur des chiens, on a observé une hypertrophie et/ou une coloration bleuâtre des glandes mammaires et un cycle œstral prolongé chez les femelles soumises à des expositions de respectivement 1,8 fois l'exposition humaine ou supérieures à 3,6 fois l'exposition humaine. La pertinence pour les êtres humains est inconnue.

L'effet du thalidomide sur la fonction thyroïdienne a été évalué chez des rats et des chiens. Aucun effet n'a été observé chez les chiens. Toutefois, une baisse apparente liée à la dose des taux de T4 libre et totale a été observée chez les rats, plus particulièrement chez les femelles.

Aucun effet mutagène ni génotoxique n'a été mis en évidence lors des essais de génotoxicité menés sur le thalidomide. Aucune preuve de cancérogénicité n'a été observée après une exposition d'environ 15, 13 et 39 fois la dose de départ recommandée chez les souris, les rats mâles et les rats femelles respectivement.

L'effet tératogène du thalidomide chez l'animal dépend des espèces. Le thalidomide est tératogène chez l'homme.

Une étude sur les lapins n'a démontré aucun effet sur les indices de fertilité chez les mâles ou les femelles, bien qu'une dégénérescence des testicules ait été observée chez les mâles.

Une étude péri- et postnatale menée sur les lapins et évaluant le thalidomide administré à des doses allant jusqu'à 500 mg / kg / jour a provoqué des avortements, une augmentation du nombre de mort-nés et une baisse de viabilité de la descendance pendant l'allaitement. Chez les lapins dont la mère a reçu du thalidomide, on a observé une hausse de la fréquence des avortements, un ralentissement de la prise de poids, des troubles d'apprentissage et de mémoire, une baisse de fertilité et une baisse d'indice de gestation.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu des gélules

Amidon pré-gélatinisé  
Stéarate de magnésium

#### Enveloppe des gélules

Gélatine  
Dioxyde de titane (E171)

#### Encre d'impression

Gomme laque  
Oxyde de fer noir (E172)  
Propylèneglycol

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

5 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées PVC/PCTFE/aluminium contenant 14 gélules.

Tailles de conditionnement : 28 gélules (deux plaquettes thermoformées) dans un étui « portefeuille ».

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Retourner toutes les gélules non utilisées au pharmacien à la fin du traitement.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Royaume-Uni

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/443/001

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 16 avril 2008

Date de dernier renouvellement : 16 avril 2013

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Penn Pharmaceutical Services Limited  
Tafarnaubach Industrial Estate  
Tredegar  
Gwent  
NP22 3AA  
Royaume-Uni

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Royaume-Uni

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2.).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**
1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit, en accord avec les autorités nationales compétentes, définir et mettre en place au niveau national un système de distribution contrôlé et s'assurer que :
    - Avant la mise sur le marché du médicament, tous les médecins susceptibles de prescrire Thalidomide Celgene et tous les pharmaciens susceptibles de délivrer Thalidomide Celgene reçoivent une « lettre d'information destinée aux professionnels de la santé » dont le contenu est décrit ci-dessous.
    - Avant la prescription (ou la délivrance, si approprié, et en accord avec les autorités nationales compétentes), tous les professionnels de la santé pouvant prescrire (et délivrer) Thalidomide Celgene reçoivent un dossier d'information destiné aux professionnels de la santé contenant les éléments suivants :
      - Guide pour les professionnels de la santé
      - Brochure pour les patients
      - Carte d'information destinée aux patients
      - Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), notice et étiquetage
  2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mettre en œuvre le Programme de Prévention de la Grossesse (PPG) dans chaque État Membre. Les détails du PPG doivent être définis et mis en place en accord avec les autorités nationales compétentes de chaque État Membre avant la mise sur le marché du médicament.
  3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit établir en accord avec les autorités nationales compétentes de chaque État Membre le texte définitif de la « lettre d'information destinée aux professionnels de la santé » et le contenu du dossier d'information destiné aux professionnels de la santé avant la mise sur le marché du produit, et s'assurer que les documents comprennent les éléments clés décrits ci-après.
  4. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mettre en œuvre un système de mise à disposition d'une carte d'information destinée aux patients dans chaque État Membre.
  5. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit assurer que le matériel d'information est fourni aux et revu par les organisations nationales de patients ou, dans le cas où ce type d'organisation n'existerait pas ou ne pourrait pas être sollicité, par un groupe pertinent de patients. Les patients impliqués doivent, de préférence, être naïfs de tout traitement par le thalidomide. Les résultats des tests d'utilisateurs devront être fournis à l'autorité nationale compétente et le matériel final doit être validé au niveau national.
  6. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit assurer, en accord avec chaque État Membre et avant la mise sur le marché du médicament :
    - Des stratégies les plus appropriées pour contrôler l'utilisation hors AMM sur le territoire national
    - La collecte au niveau national des données détaillées avec au moins les données démographiques des patients et les indications de Thalidomide Celgene afin de surveiller de près son utilisation hors AMM
    - La mise en place au niveau national de mesures d'évaluation de l'efficacité du PPG et de sa conformité.
  7. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit notifier l'EMA, les représentants nationaux appropriés des victimes et des patients, de la date de lancement proposée, et ce avant le lancement dans chaque État Membre.
  8. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit diffuser dans les États membres dans lesquels Thalidomide Celgene est autorisé et en accord avec son plan de communication une « lettre d'information destinée aux professionnels de la santé » informant les professionnels de la santé du risque de cancers secondaires (CS) chez les patients traités par Thalidomide Celgene.

## Éléments clés à inclure

### Communication directe aux professionnels de la santé

La « lettre d'information aux professionnels de la santé » se compose de deux parties :

- Un texte principal commun, approuvé par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP)
- Les exigences nationales spécifiques définies avec les autorités nationales compétentes, relatives :
  - au système de distribution du produit
  - aux procédures visant à assurer que toutes les mesures appropriées ont été prises avant de procéder à la délivrance du thalidomide

### Dossier éducatif destiné aux professionnels de la santé

Le Guide d'information pour les professionnels de la santé doit contenir les éléments suivants :

- Livret de professionnel de la santé
  - Histoire du thalidomide, brève information sur Thalidomide Celgene et sur son indication autorisée
  - Posologie
  - Durée maximale de la prescription
    - 4 semaines pour les femmes en âge de procréer
    - 12 semaines pour les hommes et les femmes non susceptibles de procréer
  - Tératogénicité et nécessité de prévenir l'exposition du fœtus pendant la grossesse
  - Obligations des professionnels de la santé qui ont l'intention de prescrire ou de délivrer Thalidomide Celgene, y compris:
    - Nécessité de fournir des conseils approfondis aux patients
    - Les patients doivent être en mesure de respecter les exigences en matière de sécurité d'utilisation du thalidomide
    - Nécessité de fournir aux patients le matériel d'information approprié
    - Signaler tout cas de grossesse, de neuropathie ou d'autres événements indésirables à Celgene et à l'autorité de la santé locale (si applicable dans l'État Membre) en utilisant les formulaires fournis dans le « Dossier d'information destiné aux professionnels de la santé »
  - Données de sécurité applicables à tous les patients
    - Description et prise en charge des événements thrombo-emboliques veineux et artériels, des événements cardiovasculaires, et des neuropathies périphériques
    - Retour des gélules non utilisées au pharmacien en fin de traitement
    - Ne pas donner de sang pendant le traitement et une semaine après la fin du traitement
  - Algorithme pour la mise en œuvre du Programme de Prévention de la Grossesse
    - Cet algorithme doit faciliter la classification des patients et la détermination des mesures nécessaires de prévention et de test de grossesse
  - Informations sur le Programme de Prévention de la Grossesse
    - Définition d'une femme en âge de procréer et mesures à adopter par le prescripteur en cas d'incertitude quant au statut de femme en âge de procréer
    - Informations définissant une contraception efficace
    - Conseil de sécurité pour les femmes en âge de procréer
      - Nécessité d'éviter l'exposition fœtale
      - Définition de l'exigence de prévention de la grossesse et nécessité de méthodes contraceptives appropriées
      - Que, si elle doit changer ou arrêter d'utiliser sa méthode de contraception, elle doit informer :
        - le médecin lui ayant prescrit sa méthode de contraception qu'elle prend du thalidomide
        - le médecin lui ayant prescrit le thalidomide qu'elle a arrêté ou changé sa méthode de contraception

- Modalités des tests de grossesse :
  - Conseil sur les tests appropriés
  - Fréquence des tests de grossesse (avant le début du traitement, tous les mois pendant le traitement et après l'arrêt du traitement)
- Nécessité d'arrêter immédiatement Thalidomide Celgene en cas de suspicion de grossesse
- Nécessité d'informer immédiatement le médecin traitant en cas de suspicion de grossesse
- Conseil de sécurité pour les hommes
  - Nécessité d'éviter l'exposition fœtale
  - Le thalidomide étant présent dans le sperme, nécessité d'utiliser des préservatifs si la partenaire sexuelle est enceinte ou est une femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace
  - Si la partenaire découvre une grossesse, il doit en informer immédiatement son médecin et toujours utiliser un préservatif durant les rapports sexuels
  - Ne pas donner son sperme durant le traitement et pendant une semaine après l'arrêt du thalidomide
- Exigences en cas de grossesse :
  - Arrêter immédiatement Thalidomide Celgene en cas de grossesse
  - Nécessité d'orienter la patiente vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour évaluation et conseil
  - Compléter le formulaire de déclaration de grossesse fourni dans le « Dossier d'information destiné aux professionnels de la santé »
  - Coordonnées locales permettant de signaler une suspicion de grossesse
- Formulaires de déclaration initiale et de suivi de grossesse
- Suivi des recommandations du RCP après la mise sur le marché (si applicable dans l'État Membre)
- Formulaires de déclaration de neuropathie et d'effets indésirables
- Formulaires d'accords de soins
  - Trois types d'accords de soins pour les patients doivent être disponibles :
    - Pour les patientes en âge de procréer
    - Pour les patientes qui ne sont pas en âge de procréer
    - Pour les hommes
  - Tous les accords de soins doivent contenir les éléments suivants :
    - Mise en garde de tératogénicité
    - Date à laquelle les conseils ont été prodigués
    - Déclaration de compréhension du patient en ce qui concerne le risque qu'impliquent le thalidomide et les mesures PPG
    - Informations sur le patient, signature et date
    - Nom du médecin prescripteur, signature et date
    - Objectif de ce document tel que précisé dans le PPG (Programme de Prévention de la Grossesse) : « L'objectif de l'accord de soins consiste à protéger les patients et tout fœtus éventuel en s'assurant que les patients sont correctement informés et qu'ils comprennent le risque de tératogénicité et d'autres réactions indésirables associées au traitement par le thalidomide. Il ne s'agit pas d'un contrat et il ne libère personne de ses responsabilités en ce qui concerne l'utilisation sûre du produit et la prévention de l'exposition fœtale ».

- Les formulaires d'accords de soins pour les femmes en âge de procréer doivent aussi inclure :
  - La confirmation que le médecin a discuté de ce qui suit :
    - La nécessité d'éviter l'exposition fœtale
    - Que si elle est enceinte ou si elle envisage de le devenir, elle ne doit pas prendre Thalidomide Celgene
    - La nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace, sans interruption, 4 semaines avant de commencer le traitement, pendant toute la durée du traitement et 4 semaines après la fin du traitement
    - Que si elle doit changer ou arrêter d'utiliser sa méthode de contraception, elle doit informer :
      - le médecin lui ayant prescrit sa contraception qu'elle prend du thalidomide
      - le médecin lui ayant prescrit le thalidomide qu'elle a arrêté ou changé sa méthode de contraception
    - La nécessité d'effectuer des tests de grossesse, soit avant le traitement, puis toutes les 4 semaines durant le traitement et après le traitement
    - La nécessité d'arrêter Thalidomide Celgene immédiatement lors d'une suspicion de grossesse
    - La nécessité de contacter son médecin immédiatement lors d'une suspicion de grossesse
    - Qu'elle ne doit pas partager le traitement avec une autre personne quelconque
    - Qu'elle ne doit pas donner du sang durant le traitement et pendant une semaine après l'arrêt du thalidomide
    - Qu'elle doit remettre les gélules au pharmacien à la fin du traitement
  
- Les formulaires d'instauration du traitement pour les femmes non susceptibles de procréer doivent aussi inclure :
  - La confirmation que le médecin a discuté de ce qui suit :
    - Qu'elle ne doit pas partager le traitement avec une autre personne quelconque
    - Qu'elle ne doit pas donner du sang durant le traitement et pendant une semaine après l'arrêt du thalidomide
    - Qu'elle doit remettre les gélules au pharmacien à la fin du traitement
  
- Les formulaires d'accords de soins pour les patients de sexe masculin doivent aussi inclure :
  - La confirmation que le médecin a discuté de ce qui suit :
    - La nécessité d'éviter l'exposition foetale
    - Que le thalidomide est présent dans le sperme et la nécessité d'utiliser des préservatifs si la partenaire sexuelle est enceinte ou si elle est une femme en âge de procréer et qu'elle n'utilise pas de méthode de contraception efficace
    - Que si sa partenaire tombe enceinte, il doit informer son médecin traitant immédiatement et toujours utiliser un préservatif
    - Qu'il ne doit pas donner du sang ou du sperme pendant le traitement et pendant une semaine après l'arrêt du thalidomide
    - Qu'il ne doit pas partager le traitement avec une autre personne quelconque
    - Qu'il doit remettre les gélules au pharmacien à la fin du traitement
  
- Cartes patients et/ou outils équivalents
  - vérifier que les conseils pertinents ont été prodigués
  - documentation relative au potentiel de procréation

- vérifier la case (ou analogue) que le médecin coche pour confirmer que la patiente utilise une méthode de contraception efficace (dans le cas d'une femme en âge de procréer)
- vérification du test de grossesse négatif initial avant l'instauration du traitement (dans le cas d'une femme en âge de procréer)
- dates et résultats des tests de grossesse
- Brochures éducatives à l'attention des patients:
  - Ces brochures peuvent être de 3 types ou d'un seul type de brochure pour le patient qui associe les informations portant sur chaque catégorie de patient :
    - Brochure pour les femmes en âge de procréer et leurs partenaires
    - Brochure pour les femmes non susceptibles de procréer
    - Brochure pour les patients de sexe masculin
  - Toutes les brochures doivent contenir les informations suivantes
    - Le fait que Thalidomide Celgene est tératogène
    - Le fait que Thalidomide Celgene peut provoquer des thrombo-embolies veineuses et artérielles, événements cardiovasculaires et neuropathies
    - Description de la carte patient et son utilisation dans l'État Membre individuel
    - Dispositions nationales ou autres dispositions spécifiques applicables pour les prescriptions de délivrance du thalidomide
    - Le fait que Thalidomide Celgene ne peut pas être donnée à une autre personne
    - Le fait que le patient ne peut pas donner son sang
    - Le fait que le patient doit informer son médecin de tout événement indésirable
    - Que les gélules non utilisées doivent être remises au pharmacien à la fin du traitement
  - Les informations suivantes doivent également être contenues dans les différentes brochures :
    - Brochure pour les patientes en âge de procréer
      - Nécessité d'éviter l'exposition fœtale
      - Nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace
      - Que si elle doit changer ou arrêter d'utiliser sa méthode de contraception, elle doit informer :
        - le médecin lui ayant prescrit sa contraception qu'elle prend du thalidomide
        - le médecin lui ayant prescrit le thalidomide qu'elle a arrêté ou changé sa méthode de contraception
      - Nécessité d'effectuer des tests de grossesse, à savoir avant le traitement, toutes les 4 semaines durant le traitement et après le traitement
      - Nécessité d'arrêter immédiatement Thalidomide Celgene en cas de suspicion de grossesse
      - Nécessité de contacter immédiatement son médecin en cas de suspicion de grossesse
    - Patients masculins
      - Nécessité d'éviter l'exposition fœtale
      - Le thalidomide étant présent dans le sperme, nécessité d'utiliser des préservatifs si la partenaire sexuelle est enceinte ou est une femme en âge de procréer ne prenant pas de contraception efficace

- Si la partenaire découvre une grossesse, il doit en informer immédiatement son médecin traitant et toujours utiliser un préservatif durant les rapports sexuels
- Ne pas donner son sperme durant le traitement et pendant une semaine après l'arrêt du thalidomide

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Thalidomide Celgene 50 mg gélules  
Thalidomide

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque gélule contient 50 mg de thalidomide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**À utiliser uniquement selon les instructions données par votre médecin.**

**MISE EN GARDE : le thalidomide entraîne des anomalies congénitales et la mort du fœtus.**

**Il est impératif de suivre le Programme de Prévention de la Grossesse du Thalidomide Celgene.**

CONSERVER L'EMBALLAGE INTACT.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Tout médicament non utilisé doit être rapporté à un pharmacien.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Celgene Europe Ltd  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/443/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Thalidomide Celgene 50 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Thalidomide Celgene 50 mg  
Thalidomide

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Celgene Europe Ltd

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Thalidomide Celgene 50 mg gélules Thalidomide

#### ATTENTION

**Le thalidomide provoque des anomalies congénitales et la mort du fœtus. Ne prenez pas de thalidomide si vous êtes enceinte ou si vous êtes en âge de devenir enceinte. Vous devez respecter les recommandations de contraception qui vous ont été données par votre médecin.**

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Thalidomide Celgene et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Thalidomide Celgene
3. Comment prendre Thalidomide Celgene
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Thalidomide Celgene
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Thalidomide Celgene et dans quel cas est-il utilisé ?**

##### **Qu'est-ce que Thalidomide Celgene ?**

Thalidomide Celgene contient une substance active appelée thalidomide. Ce médicament appartient à un groupe de médicaments qui modifient le fonctionnement de votre système immunitaire.

##### **Dans quel cas Thalidomide Celgene est-il utilisé ?**

Thalidomide Celgene est utilisé en association avec deux autres médicaments appelés « melphalan » et « prednisone » pour traiter les patients âgés de plus de 65 ans présentant un type de cancer appelé myélome multiple. Il est utilisé pour traiter les patients chez lesquels un myélome multiple a été diagnostiqué récemment et qui n'ont pas reçu préalablement d'autre traitement pour leur myélome multiple, ou qui ne peuvent pas être traités par une chimiothérapie à haute dose, qui peut être très difficile à supporter pour l'organisme.

##### **Qu'est-ce que le myélome multiple ?**

Le myélome multiple est un type de cancer touchant un certain type de globule blanc appelé plasmocyte. Ces cellules s'accumulent dans la moelle osseuse et se divisent de façon incontrôlée. Cela peut entraîner une atteinte des os et des reins. En général, le myélome multiple ne peut pas être guéri. Cependant, les signes et symptômes peuvent régresser de façon importante ou disparaître pendant une certaine période. Cela est appelé une « rémission ».

##### **Comment agit Thalidomide Celgene ?**

Thalidomide Celgene agit en aidant le système immunitaire de l'organisme et en attaquant directement le cancer. Il agit de plusieurs façons différentes :

- en arrêtant le développement des cellules cancéreuses

- en arrêtant la croissance des vaisseaux sanguins dans la tumeur
- en stimulant une partie du système immunitaire pour attaquer les cellules cancéreuses

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Thalidomide Celgene ?

Votre médecin vous aura fourni des instructions spécifiques, en particulier sur les effets du thalidomide sur les enfants à naître (indiqués dans le Programme de Prévention de la Grossesse du Thalidomide Celgene).

Votre médecin vous aura remis une carte patient ou tout autre document pertinent. Lisez ce document attentivement et respectez les instructions qui y figurent.

Si vous ne comprenez pas ces indications, veuillez consulter votre médecin pour obtenir plus d'informations avant de prendre Thalidomide. Consultez également la rubrique « Avertissements et précautions » et « Grossesse et allaitement » pour des informations complémentaires.

### Ne prenez jamais Thalidomide Celgene

- Si vous êtes enceinte, si vous pensez que vous pourriez l'être ou si vous prévoyez de l'être, **car Thalidomide Celgene provoque des anomalies congénitales et la mort du fœtus.**
- Si vous êtes en âge de devenir enceinte, sauf si vous prenez toutes les mesures nécessaires pour éviter une grossesse (voir rubrique 2 « Avertissements et précautions » et « Grossesse et allaitement »)
- Si vous êtes en âge de devenir enceinte, votre médecin notera lors de chaque prescription que les mesures nécessaires ont été prises et vous remettra une copie de cette confirmation.
- Si vous êtes allergique au thalidomide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 « Contenu de l'emballage et autres informations »).

Ne prenez pas Thalidomide Celgene si l'une de ces situations vous concerne. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Thalidomide Celgene.

### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre ce médicament, si vous vous trouvez dans l'une des situations suivantes :

#### Pour les femmes prenant Thalidomide Celgene

Avant de débuter le traitement, vous devez vérifier avec votre médecin si vous êtes en âge de devenir enceinte, même si cela vous semble improbable.

Si vous êtes en âge de devenir enceinte :

- Vous devrez réaliser un test de grossesse sous le contrôle de votre médecin
  - avant le traitement
  - toutes les 4 semaines pendant le traitement
  - 4 semaines après la fin du traitement
- Vous devrez utiliser une méthode efficace de contraception :
  - 4 semaines avant le début du traitement
  - pendant le traitement
  - durant 4 semaines après l'arrêt du traitement

Votre médecin vous conseillera sur les moyens de contraception adaptés à votre cas.

Si vous êtes en âge de devenir enceinte, votre médecin indiquera avec chaque prescription que les mesures nécessaires décrites ci-dessus ont été prises et l'indiquera sur votre carte patient ou sur tout autre document pertinent.

### **Pour les hommes prenant Thalidomide Celgene**

Le thalidomide passe dans le sperme humain. Par conséquent, vous ne devez pas avoir de rapports sexuels non protégés.

- Il faut éviter toute grossesse et toute exposition durant la grossesse. Utilisez toujours un préservatif :
  - pendant le traitement
  - pendant 1 semaine après l'arrêt du traitement
- Vous ne devez pas donner votre sperme :
  - pendant le traitement
  - pendant 1 semaine après l'arrêt du traitement

### **Pour tous les patients**

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Thalidomide Celgene si :

- Vous avez des antécédents de crise cardiaque (infarctus du myocarde), vous avez déjà développé un caillot sanguin dans le passé ou si vous fumez, si vous avez une tension artérielle élevée (hypertension) ou un taux de cholestérol élevé. Pendant le traitement par Thalidomide Celgene, le risque de formation de caillots sanguins dans les veines et les artères est augmenté.
- Vous avez souffert ou souffrez d'un ralentissement du rythme cardiaque (signe de bradycardie)
- Vous avez des lésions nerveuses telles que des engourdissements, une mauvaise coordination des mouvements ou des douleurs dans vos mains et vos pieds.
- Vous avez souffert de somnolence.
- Vous avez une charge tumorale élevée dans tout le corps, y compris dans la moelle osseuse. Cela peut entraîner une complication dans laquelle la destruction des cellules tumorales entraîne des taux anormaux de substances chimiques dans l'organisme, ce qui peut provoquer une insuffisance rénale (cette complication est appelée « syndrome de lyse tumorale »).
- Vous avez présenté de la fièvre, des frissons et des tremblements intenses, éventuellement compliqués par une tension artérielle basse et une confusion (possibles symptômes d'infection grave).
- Vous avez développé une réaction allergique pendant le traitement par le thalidomide, par exemple éruption cutanée, démangeaisons, gonflement (œdème), sensations vertigineuses ou difficultés pour respirer.
- Vous ne comprenez pas les conseils de contraception qui vous ont été fournis par votre médecin ou vous vous sentez incapable de suivre ces informations.

Vous ne devez pas faire de dons de sang pendant le traitement par Thalidomide Celgene et pendant 1 semaine après l'arrêt du traitement.

En cas de doute sur les informations ci-dessus, parlez-en à votre médecin avant de prendre Thalidomide Celgene.

### **Enfants et adolescents**

L'utilisation de Thalidomide Celgene n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Thalidomide Celgene**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament. Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance, y compris les produits de phytothérapie.

Veillez à informer votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

- des médicaments pouvant entraîner une somnolence, car le thalidomide peut accroître leurs effets. Cela inclut les sédatifs (tels que les anxiolytiques, les hypnotiques, les antipsychotiques, les anti-histaminiques H<sub>1</sub>, les opioïdes et les barbituriques) ;
- des médicaments qui ralentissent le rythme cardiaque (qui induisent une bradycardie, tels que les anticholinestérasiques et les bêta-bloquants) ;
- des médicaments utilisés pour traiter les troubles cardiaques et leurs complications (tels que la digoxine) ou pour fluidifier le sang (tels que la warfarine) ;
- d'autres traitements anticancéreux ;
- des contraceptifs.

### **Thalidomide Celgene avec des aliments, des boissons et de l'alcool**

Les gélules de Thalidomide Celgene peuvent être prises pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 3, « Comment prendre Thalidomide Celgene ? »).

Ne buvez pas d'alcool pendant le traitement par Thalidomide Celgene. La prise de Thalidomide Celgene en association avec l'alcool peut entraîner une somnolence accrue.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

#### Grossesse

Le thalidomide cause des anomalies congénitales graves ou le décès d'un enfant à naître.

- La prise d'une seule gélule par une femme enceinte peut entraîner des anomalies congénitales graves chez le bébé.
- Ces anomalies peuvent être des bras ou des jambes courts, des mains ou des pieds malformés, des anomalies de la vue ou de l'ouïe et des problèmes au niveau des organes internes.

Si vous êtes enceinte, vous ne devez pas prendre Thalidomide Celgene. De plus, vous ne devez pas tomber enceinte pendant le traitement par Thalidomide Celgene.

Vous devez donc utiliser un moyen de contraception efficace si vous êtes une femme en âge de devenir enceinte (voir la section « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Thalidomide Celgene ? » de la rubrique 2).

### **Vous devez arrêter le traitement et informer immédiatement votre médecin si :**

- Vous n'avez pas eu ou pensez ne pas avoir eu vos règles ou vous avez un saignement menstruel inhabituel ou vous pensez être enceinte.
- Vous avez eu un rapport hétérosexuel sans utiliser de méthode efficace de contraception.

Si vous tombez enceinte durant le traitement par le thalidomide, vous devez arrêter le traitement et en informer immédiatement votre médecin.

Pour les hommes prenant Thalidomide Celgene qui ont une partenaire en âge de procréer, voir la section « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Thalidomide Celgene » de la rubrique 2. Si votre partenaire découvre qu'elle est enceinte pendant que vous prenez du thalidomide, vous devez en informer immédiatement votre médecin.

#### Allaitement

N'allaites pas pendant votre traitement par Thalidomide Celgene, car on ignore si Thalidomide Celgene passe dans le lait maternel humain.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est déconseillé de conduire ou d'utiliser des machines si vous ressentez des effets indésirables tels que des vertiges, une fatigue, une somnolence ou des troubles de la vision.

### 3. Comment prendre Thalidomide Celgene ?

Veillez à toujours prendre Thalidomide Celgene en suivant exactement les indications de votre médecin ou votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

#### Combien en prendre ?

La dose recommandée chez les adultes âgés de 75 ans ou moins est de 200 mg (4 gélules de 50 mg) par jour ou de 100 mg (2 gélules de 50 mg) par jour chez les adultes âgés de plus de 75 ans. Toutefois, votre médecin déterminera la dose adaptée à votre cas, surveillera votre évolution et pourra ajuster la dose. Il vous indiquera comment et combien de temps prendre Thalidomide Celgene (voir rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Thalidomide Celgene ? »).

Thalidomide Celgene est pris une fois par jour en plusieurs cycles de traitement (chaque cycle durant 6 semaines), en association au melphalan et à la prednisone qui sont pris les jours 1 à 4 de chaque cycle de 6 semaines.

#### Comment et quand prendre ce médicament ?

- Ce médicament est à prendre par voie orale.
- Vous devez avaler les gélules de Thalidomide Celgene entières, de préférence avec de l'eau.
- Ne cassez pas les gélules et ne les mâchez pas.
- Prenez les gélules une fois par jour, avant d'aller vous coucher pour éviter la somnolence au cours de la journée.

#### Si vous avez pris plus de Thalidomide Celgene que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Thalidomide Celgene que vous n'auriez dû, prévenez immédiatement votre médecin ou allez immédiatement à l'hôpital. Si possible, prenez la boîte de médicaments et cette notice avec vous.

#### Si vous oubliez de prendre Thalidomide Celgene

Si vous oubliez de prendre Thalidomide Celgene au moment habituel et

- que moins de 12 heures se sont écoulées depuis ce moment : prenez vos gélules immédiatement ;
- que plus de 12 heures se sont écoulées depuis ce moment : ne prenez pas vos gélules. Prenez les gélules suivantes à l'heure habituelle le jour suivant.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce médicament :

**Arrêtez de prendre Thalidomide Celgene et consultez immédiatement votre médecin si vous remarquez les effets indésirables graves suivants. Vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent :**

- **Réactions cutanées graves** incluant les éruptions cutanées, qui constituent un effet indésirable fréquent et la formation de cloques sur la peau et les muqueuses (syndrome de Stevens Johnson et nécrolyse épidermique toxique), qui sont des effets indésirables rares. Vous pouvez avoir une température élevée (fièvre) en même temps.

**Si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants, prévenez immédiatement votre médecin :**

- **Engourdissement, picotements, coordination anormale ou douleurs dans les mains et les pieds.**  
Ceci peut être dû à des lésions nerveuses (appelées « neuropathie périphérique »), qui constituent un effet indésirable très fréquent. Il peut devenir très sévère, douloureux et invalidant. Si vous souffrez de tels symptômes, veuillez en discuter immédiatement avec votre médecin, qui pourra réduire la dose ou arrêter le traitement. Cet effet indésirable apparaît généralement plusieurs mois après la prise de ce médicament mais peut se produire plus tôt. Il peut également parfois se produire après l'arrêt du traitement. Il peut ne pas disparaître ou s'estomper lentement.
- **Douleur vive dans la poitrine et difficulté à respirer.**  
Cela peut être dû à des caillots sanguins dans les artères menant aux poumons (appelé « embolie pulmonaire »), qui est un effet indésirable fréquent. Cela peut se produire pendant le traitement ou après l'arrêt du traitement.
- **Douleur dans les jambes, gonflement, en particulier des mollets.**  
Ceci peut être dû à la formation de caillots dans les veines des jambes (thrombose veineuse profonde), qui est un effet indésirable fréquent. Cela peut se produire pendant le traitement ou après l'arrêt du traitement.
- **Douleur dans la poitrine irradiant dans les bras, la nuque, les mâchoires, le dos ou l'estomac, transpiration et essoufflement, nausées ou vomissements.**  
Cela peut être des symptômes de crise cardiaque/d'infarctus du myocarde (pouvant être dû à des caillots dans les artères du cœur).
- **Troubles de la vision ou de l'élocution, qui sont temporaires.**  
Cela peut être des symptômes d'accident vasculaire cérébral (pouvant être dû à la présence d'un caillot dans une artère du cerveau).
- **Fièvre, frissons, mal de gorge, toux, aphtes dans la bouche ou tout autre symptôme d'infection.**
- **Saignement ou ecchymose en l'absence de blessure.**

Les autres effets indésirables incluent :

Il est important de noter qu'un faible nombre de patients atteints d'un myélome multiple peuvent développer d'autres types de cancers, en particulier des hémopathies malignes (cancers du sang), et qu'il est possible que ce risque soit majoré en cas de traitement par Thalidomide Celgene. Par conséquent, votre médecin devra évaluer attentivement le bénéfice et le risque s'il vous prescrit Thalidomide Celgene.

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- Constipation.
- Sensation de vertige.
- Somnolence et fatigue.
- Frissons (tremblements).
- Gonflement des mains et des pieds.
- Diminution du nombre de cellules sanguines. Ceci signifie que vous êtes plus susceptible de développer des infections. Votre médecin peut surveiller le nombre de vos cellules sanguines pendant le traitement par Thalidomide Celgene.

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Indigestion, nausées, vomissements et sécheresse de la bouche.
- Érythème, sécheresse de la peau.
- Sensation de faiblesse, d'évanouissement ou troubles de la marche, manque d'énergie ou de force, hypotension.
- Fièvre et malaise général.
- Vertiges, entraînant des difficultés à rester debout et marcher normalement.
- Vision trouble.

- Pneumonie, maladie pulmonaire.
- Battements de coeur lents, insuffisance cardiaque.
- Dépression, confusion, changements d'humeur, anxiété.

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Inflammation des bronches (bronchite).
- Inflammation des cellules de la paroi de l'estomac.
- Perforation du gros intestin (côlon) pouvant entraîner une infection.

D'autres effets indésirables ont été signalés après la mise sur le marché de ce médicament. Ceux-ci comprennent :

- Insuffisance thyroïdienne (hypothyroïdie).
- Occlusion intestinale.
- Problèmes sexuels, par exemple difficulté à avoir une érection.
- Diminution du nombre de globules blancs (neutropénie), accompagnée de fièvre et d'infection.
- Infection grave du sang (septicémie) accompagnée de fièvre, de frissons et de forts tremblements et qui peut être compliquée d'une hypotension et d'une confusion (choc septique).
- Diminution simultanée du nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes (pancytopénie).
- Syndrome de lyse tumorale – Des complications métaboliques peuvent survenir pendant le traitement du cancer et parfois même sans traitement. Ces complications sont causées par les produits de dégradation des cellules cancéreuses qui sont détruites. Elles peuvent inclure : des modifications du bilan sanguin; des taux élevés de potassium, de phosphore, d'acide urique et de faibles taux de calcium entraînant des modifications de la fonction rénale et du rythme cardiaque, des convulsions et dans certains cas le décès.
- Réactions allergiques telles qu'éruption localisée ou généralisée avec démangeaisons et angio-œdème (types de réaction allergique qui peuvent se manifester sous forme d'urticaire, d'éruption cutanée, de gonflement des yeux, de la bouche ou du visage, de difficulté à respirer ou de démangeaisons).
- Diminution de l'audition ou surdité.
- Convulsions.
- Maladie des reins (insuffisance rénale).
- Atteinte du foie (affection hépatique), incluant des anomalies des paramètres hépatiques.
- Saignement dans l'estomac ou les intestins (hémorragie digestive).
- Irrégularités du rythme cardiaque (bloc cardiaque ou fibrillation auriculaire), étourdissement ou évanouissement.
- Aggravation des symptômes de la maladie de Parkinson (tels que tremblements, dépression ou confusion).
- Douleur dans le haut de l'abdomen et/ou le dos qui peut être intense et persister quelques jours, accompagnée éventuellement de nausées, de vomissements, de fièvre et d'un pouls rapide – ces symptômes peuvent être dus à une inflammation du pancréas (pancréatite).

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Thalidomide Celgene**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étui « portefeuille » et sur la plaquette blister après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou a été ouvert.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

À la fin de votre traitement, vous devez ramener toutes les gélules non utilisées à un pharmacien ou médecin. Ces mesures permettront de prévenir des mauvais usages.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Thalidomide Celgene**

- La substance active est le thalidomide. Chaque gélule contient 50 mg de thalidomide.
- Les autres composants sont : amidon pré-gélatinisé et stéarate de magnésium. L'enveloppe des gélules contient de la gélatine et du dioxyde de titane (E171). L'encre d'impression contient de la gomme laque, de l'oxyde de fer noir (E172) et du propylène glycol.

### **Qu'est-ce que Thalidomide Celgene et contenu de l'emballage extérieur**

Les gélules de Thalidomide Celgene sont blanches et portent l'inscription « Thalidomide Celgene 50 mg ». Les gélules sont présentées dans des étuis « portefeuille » contenant 28 gélules (2 plaquettes thermoformées de 14 gélules chacune).

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Royaume-Uni

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Royaume-Uni

### **Fabricant**

Penn Pharmaceutical Services Limited  
Tafarnaubach Industrial Estate  
Tredegar  
Gwent  
NP22 3AA  
Royaume-Uni

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Royaume-Uni

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Veillez prendre contact avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché si vous souhaitez obtenir ces informations sous un autre format.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.