

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

Pr[®] THALOMID[®]

Capsules de thalidomide

Pour utilisation orale

norme maison

50 mg, 100 mg

Agent immunomodulateur

Bristol-Myers Squibb Canada
2344, boul. Alfred-Nobel
Bureau 300
St-Laurent, QC H4S 0A4

Date d'approbation :
2025-07-22

Numéro de contrôle : 294589

THALOMID est une marque déposée de Celgene Corporation utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Aucune au moment de l'autorisation la plus récente	
--	--

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie	2
Table des matières	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	4
1 Indications.....	4
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie	4
2 Contre-indications	4
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.....	5
4 Posologie et administration.....	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.5 Dose oubliée	8
5 Surdose	8
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	9
7 Mises en garde et précautions.....	9
Généralités	9
Appareil cardiovasculaire	10
Appareil cutané.....	10
Cancérogenèse et génotoxicité.....	11
Dépendance, tolérance et risque d'abus	11
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique	11
Santé reproductive.....	11
Seconds cancers primitifs - Leucémie myéloïde aiguë (LMA) et syndrome myélodysplasique (SMD).....	12
Sensibilité et résistance.....	13
Surveillance et examens de laboratoire.....	13
Syndrome de lyse tumorale	13
Système immunitaire	13

Système nerveux	14
Système sanguin et lymphatique	15
7.1 Populations particulières	15
7.1.1 Grossesse.....	15
7.1.2 Allaitement.....	16
7.1.3 Enfants et adolescents.....	17
7.1.4 Personnes âgées	17
8 Effets indésirables	17
8.1 Aperçu des effets indésirables	17
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	18
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	20
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.....	20
9 Interactions médicamenteuses	24
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	24
9.3 Interactions médicament-comportement	24
9.4 Interactions médicament-médicament	25
9.5 Interactions médicament-aliment	26
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	26
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire.....	26
10 Pharmacologie clinique	26
10.1 Mode d'action	26
10.3 Pharmacocinétique	26
11 Conservation, stabilité et mise au rebut	29
12 Instructions particulières de manipulation du produit	29
Partie 2 : Renseignements scientifiques	30
13 Renseignements pharmaceutiques.....	30
14 Études cliniques	30
14.1 Études cliniques par indication	30
Myélome Multiple.....	30
15 Microbiologie	35
16 Toxicologie non clinique	35
Renseignements destinés aux patient·e·s.....	38

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

THALOMID (capsules de thalidomide) en association avec le melphalan et la prednisone (MPT) est indiqué pour le traitement des patients de 65 ans ou plus atteints de myélome multiple (MM) encore jamais traité.

Distribution restreinte

THALOMID n'est offert que par l'entremise d'un programme de distribution contrôlée appelé RevAid®. En vertu de ce programme, seuls les prescripteurs et pharmaciens inscrits au programme peuvent prescrire et servir le produit. De plus, THALOMID ne peut être servi qu'aux patients inscrits au programme RevAid et qui répondent à tous ses critères d'admissibilité. Veuillez composer le 1 888-revaaid1 (1 888 738-2431) ou ouvrir une session à l'adresse www.revaaid.ca.

1.1 Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de THALOMID chez les enfants et les adolescents de moins de 19 ans n'ont pas été établies. THALOMID n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 19 ans.

1.2 Gériatrie

THALOMID a été utilisé lors d'essais cliniques chez des patients dont l'âge pouvait atteindre 92 ans. Pour les patients > 75 ans, la dose de départ de THALOMID recommandée est de 100 mg/jour (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

2 Contre-indications

- En raison de sa tératogénicité avérée chez l'être humain, même après une seule dose, THALOMID (capsules de thalidomide) est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les femmes qui risquent de le devenir (voir [7 Mises en garde et précautions](#)).
- THALOMID est contre-indiqué chez les patients qui sont hypersensibles à la thalidomide ou à la lénalidomide, à la pomalidomide ou à tout ingrédient de la préparation ou toute composante de son contenant. Pour une liste complète, voir la section [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#) de la monographie du produit.
- Femmes qui allaitent.
- Patients de sexe masculin qui sont incapables de suivre ou respecter les mesures contraceptives requises (voir [7 Mises en garde et précautions](#), Risque tératogène).

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

L'instauration et le suivi du traitement par THALOMID (capsules de thalidomide) doivent se faire sous la supervision d'un médecin qualifié, qui connaît bien l'utilisation des agents antinéoplasiques et comprend pleinement les risques associés à l'utilisation de la thalidomide et les exigences sur le plan de la surveillance.

- Provoque des anomalies congénitales chez l'être humain, la mortinatalité et des avortements spontanés. (Voir [7 Mises en garde et précautions](#) et [7.1.1 Grossesse](#)).
- Neuropathie périphérique (voir [7 Mises en garde et précautions](#), Neurologique).
- Événements thromboemboliques, veineux et artériels. (Voir [7 Mises en garde et précautions](#), Cardiovasculaire, [7.1.1 Grossesse](#), [8 Effets indésirables](#) et [9 Interactions médicamenteuses](#)).
- Hépatotoxicité, y compris des cas fatals (voir [7 Mises en garde et précautions](#), Hépatique/biliaire/pancréatique)
- Anaphylaxie (voir [7 Mises en garde et précautions](#), Sensibilité/résistance).
- Offert uniquement en vertu d'un programme de distribution contrôlée appelé RevAid.

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

- Les capsules se prennent par voie orale en doses simples, indépendamment de la prise d'aliments, environ à la même heure chaque jour.
- Il est préférable de prendre THALOMID (capsules de thalidomide) au coucher afin de réduire l'impact de la somnolence.
- Il ne faut ni briser, ni mâcher ni ouvrir les capsules.
- Il faut informer les patients de ne pas manipuler les capsules plus que nécessaire.
- Il faut garder les capsules dans leur emballage thermoformé jusqu'au moment de les prendre, à moins que le pharmacien n'ait déterminé que cela n'est pas sécuritaire.
- Il faut avaler les capsules entières, préférablement avec de l'eau.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Patients souffrant de MM encore jamais traité : en association avec le melphalan et la prednisone, la dose de THALOMID recommandée chez les patients ≤ 75 ans est de 200 mg/jour. Pour les patients > 75 ans, la dose de THALOMID recommandée est de 100 mg/jour.

On l'administrera pendant un nombre maximum de 12 cycles de six semaines.

Le Tableau 1 présente les doses de départ du schéma MPT utilisées chez les patients atteints de MM encore jamais traité, selon l'âge et les numérations sanguines.

Tableau 1 : Doses de départ pour le schéma MPT dans le myélome multiple encore jamais traité

Âge (ans)	NAN (/µL)		Numération plaquettaire (/µL)	Melphalan ^{1,2,3}	Prednisone ⁴	THALOMID ^{5,5}

≤ 75	≥ 1 500	ET	≥ 100 000	0,25 mg/kg/jour	2 mg/kg/jour	200 mg/jour
> 75	≥ 1 500	ET	≥ 100 000	0,20 mg/kg/jour	2 mg/kg/jour	100 mg/jour
≤ 75	< 1,500 mais ≥ 1 000	OU	< 100 000 mais ≥ 50 000	0,125 mg/kg/jour	2 mg/kg/jour	200 mg/jour
> 75	< 1 500 mais ≥ 1 000	OU	< 100 000 mais ≥ 50 000	0,10 mg/kg/jour	2 mg/kg/jour	100 mg/jour

1. Melphalan administré une fois par jour, aux Jours 1 à 4 de chaque cycle de 42 jours.
2. Posologie de melphalan : réduire de 50 % en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine ≥ 30, mais < 50 mL/min) ou grave (ClCr < 30 mL/min)
3. Dose quotidienne maximale de melphalan : 24 mg (sujets ≤ 75ans) ou 20 mg (sujets > 75 ans).
4. Prednisone administrée une fois par jour, aux Jours 1 à 4 de chaque cycle de 42 jours.
5. THALOMID administré une fois par jour au coucher, aux Jours 1 à 42 de chaque cycle de 42 jours.
6. En raison de l'effet sédatif associé à THALOMID, son administration au coucher en améliore généralement la tolérabilité.

NAN = numération absolue des neutrophiles

Modification ou interruption de dose:

Il faut surveiller régulièrement chez les patients la survenue de neutropénie, de thrombocytopénie, d'accidents thromboemboliques, d'hémorragies, de neuropathie périphérique, d'érythème/réactions cutanées, de bradycardie, de syncope et de somnolence. Il peut être nécessaire de retarder, de réduire ou de suspendre la dose, chez les patients qui présentent des réactions indésirables de grade 3 ou 4 selon les critères NCI CTC (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) et/ou selon le jugement clinique (voir Tableau 2).

On a signalé des baisses des numérations leucocytaires, y compris la neutropénie, en lien avec l'utilisation clinique de THALOMID. Il faut surveiller la formule leucocytaire et différentielle de manière continue, conformément aux directives oncologiques, surtout chez les patients qui seraient plus sujets à la neutropénie.

Le Tableau 2 présente les conditions en vertu desquelles un nouveau cycle de MPT a été débuté chez les patients atteints d'un myélome multiple encore jamais traité.

Tableau 2 : Conditions à respecter pour débuter un nouveau cycle de MPT dans le MM encore jamais traité

		Conditions respectées			Conditions non respectées – Reporter d'une semaine		
Statut hématologique au départ		Nouveau cycle de MPT débuté si :			Après une semaine, nouveau cycle débuté si :		
NAN (/μL)	Numération plaquettaire (/μL)	NAN (/μL)	Numération plaquettaire (/μL)	TLD non hématologique liée au melphalan	NAN (/μL)	Numération plaquettaire (/μL)	Réduire la dose de melphalan
≥ 1 500	≥ 100 000	≥ 1 500	≥ 100 000	Grade ≤ 2	< 1 500 mais ≥ 1 000	< 100 000 mais ≥ 50 000	50 %
					< 1 000 ¹	< 50 000 ¹	

≥ 1 500	< 100 000 mais ≥ 50 000	≥ 1 500	≥ 50 000	Grade ≤ 2	< 1 500 mais ≥ 1 000	≥ 50 000	50 %
					< 1 000 ¹	< 50 000 ¹	
< 1 500 mais ≥ 1 000	≥ 100 000	≥ 1 000	≥ 100 000	Grade ≤ 2	≥ 1 000	< 100 000 mais ≥ 50 000	50 %
					< 1 000 ¹	< 50 000 ¹	
< 1 500 mais ≥ 1 000	< 100 000 mais ≥ 50 000	≥ 1 000	≥ 50 000	Grade ≤ 2	≥ 1 000 mais < 1 500	≥ 50 000	50 %
					< 1 000 ¹	< 50 000 ¹	

NAN = numération absolue des neutrophiles; TLD = toxicité limitant la dose; M = melphalan; P = prednisone; T = thalidomide.

1. Selon le jugement du médecin.

Il faut administrer une thromboprophylaxie pendant au moins les cinq premiers mois de traitement, surtout chez les patients présentant des facteurs de risque thrombotique additionnels. On recommande des antithrombotiques prophylactiques, comme les héparines de bas poids moléculaire et la warfarine. La décision d'appliquer des mesures thromboprophylactiques doit être prise après une évaluation minutieuse des facteurs de risque individuels sous-jacents des patients.

Si le patient manifeste un accident thromboembolique, il faut cesser le traitement et amorcer le traitement d'anticoagulothérapie standard. Une fois que le patient a été stabilisé sous traitement d'anticoagulation et que toute complication de l'accident thromboembolique a été prise en charge, le traitement par thalidomide peut être repris à la dose originale, selon le rapport bénéfices:risques. Le patient doit rester sous anticoagulothérapie pendant la durée du traitement par thalidomide (voir Tableau 3).

Tableau 3 : Instructions pour les modifications de doses de THALOMID en cas de toxicité limitant la dose durant un cycle de traitement pour le myélome multiple encore jamais traité

Toxicité	Modification de la dose de THALOMID
Érythème cutané de grade 3	Suspendre l'administration de THALOMID jusqu'à résolution de l'érythème cutané à un grade ≤ 1. Réduire la dose d'un niveau au moment de la reprise.
Érythème cutané de grade 4 ou phlyctènes; anaphylaxie	Cesser THALOMID.
Constipation de grade ≥ 3	Instaurer un régime approprié et suspendre THALOMID jusqu'à résolution de la constipation à un grade ≤ 2. Réduire la dose d'un niveau au moment de la reprise.
Thrombose/embolie de grade ≥ 3	Si la survenue coïncide avec un traitement par aspirine ou une période d'anticoagulation inadéquate, instaurer une anticoagulothérapie adéquate. Maintenir la posologie et le niveau de dose à la discrétion du médecin traitant. Cesser THALOMID si ces effets surviennent durant une anticoagulothérapie adéquate (dose prophylactique d'anticoagulothérapie par HBPM, héparine ou warfarine [Coumadin]).

Hypo-/hyperthyroïdie de grade ≥ 2	Instaurer le traitement médical approprié. Maintenir la posologie et le niveau de dose à la discrétion du médecin traitant.
Neuropathie périphérique de grade 3	Suspendre THALOMID jusqu'à résolution de la neuropathie à un grade ≤ 1 . Réduire la dose d'un niveau au moment de la reprise.
Neuropathie périphérique de grade 4	Cesser THALOMID.
Autres EI de grade ≥ 3 associés à THALOMID	Suspendre THALOMID jusqu'à résolution des EI à un grade ≤ 2 . Réduire d'un niveau de dose au moment de la reprise.

EI = effet indésirable; HBPM = héparine de bas poids moléculaire.

Le Tableau 4 décrit les niveaux de réduction de dose de THALOMID.

Tableau 4: Niveaux de réduction de dose de THALOMID dans le myélome multiple encore jamais traité

	Jours 1 – 42 de chaque cycle de 42 jours	
Niveau de dose	Âge ≤ 75 ans	Âge > 75
Dose de départ	200 mg/jour	100 mg/jour
1 ^{er} Niveau de dose	100 mg/jour	50 mg/jour
2 ^e Niveau de dose	50 mg/jour	50 mg un jour sur deux
3 ^e Niveau de dose	50 mg un jour sur deux	—

4.5 Dose oubliée

Si moins de 12 heures se sont écoulées depuis la dose omise, le patient peut prendre la dose. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis la dose omise à l'heure prévue, le patient ne doit pas prendre la dose, mais plutôt prendre la suivante à l'heure prévue le lendemain. Les patients ne doivent pas prendre deux doses à la fois.

5 Surdose

On dispose d'informations limitées sur le surdosage de THALOMID (capsules de thalidomide). Six cas de surdosage ont été signalés à Bristol-Myers Squibb Canada relativement à des doses allant jusqu'à 1 000 mg en doses simples et jusqu'à 300 mg/jour lors d'une administration prolongée. Les symptômes incluaient la somnolence dans les cas de doses simples et la neuropathie périphérique, qui est rentrée dans l'ordre, dans un cas d'administration prolongée. On dénombre également 18 rapports de surdosage accidentel ou délibéré dans la littérature. Pour ces cas, les doses allaient de 350 mg chez un patient de cinq ans, à 14,4 g de thalidomide avec de l'alcool chez un patient de 21 ans qui avaient des antécédents de tentatives suicidaires. On ne signale aucun décès avec les doses allant jusqu'à 14,4 grammes et tous les patients se sont rétablis sans séquelles. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu contre le surdosage de THALOMID et le traitement doit être adapté aux symptômes. En cas de surdosage, il faut surveiller étroitement le patient et vérifier fréquemment ses signes vitaux et ses numérations sanguines au cours des deux semaines suivantes, en plus d'administrer les soins de soutien appropriés.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le

centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 5: Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/Couleur	Inscription	Ingrédients non médicinaux
orale	Capsule, 50mg, Blanc opaque	Logo Évitez toute grossesse BMS 50 mg	Amidon prégélatinisé et stéarate de magnésium; l'enveloppe de la capsule renferme de la gélatine, du dioxyde de titane et de l'encre noire ¹
orale	Capsule, 100mg, Havane opaque	Logo Évitez toute grossesse BMS 100 mg	Amidon prégélatinisé et stéarate de magnésium; l'enveloppe de la capsule renferme de la gélatine, de l'oxyde de fer noir, de l'oxyde de fer jaune, du dioxyde de titane et de l'encre noire. ¹

1. Les enveloppes des capsules de 50 mg et 100 mg comportent de l'encre noire qui contient de la laque et de l'oxyde de fer noir.

7 Mises en garde et précautions

Voir la section [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#).

Généralités

La thalidomide est un puissant agent tératogène chez l'être humain; il provoque un taux élevé d'anomalies congénitales graves et à potentiel fatal. Il ne faut jamais administrer la thalidomide aux femmes enceintes. Il ne faut jamais administrer la thalidomide à des femmes fertiles, à moins de respecter à la lettre toutes les exigences du programme de distribution contrôlée RevAid. Tous les patients, hommes ou femmes, doivent se plier aux conditions d'admissibilité au programme RevAid.

Le seul type d'exposition à la thalidomide connu pour entraîner des anomalies congénitales d'origine médicamenteuse est son ingestion orale directe. À l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune donnée spécifique quant à l'absorption de la thalidomide par voie cutanée ou par inhalation chez les femmes fertiles et on ignore si ce type d'exposition peut entraîner des anomalies congénitales. Il faut informer les patients de ne pas manipuler les capsules plus que nécessaire, de ne pas les ouvrir et de les conserver dans leur emballage thermoformé jusqu'au moment de leur ingestion, dans la mesure du possible. En cas de contact avec des capsules de THALOMID non intactes ou avec leur contenu en poudre, il faut laver la zone exposée à l'eau et au savon.

On a confirmé la présence de la thalidomide dans le sérum et le sperme de patients traités par THALOMID. Si des professionnels de la santé ou autres intervenants sont exposés aux liquides de l'organisme de patients traités par THALOMID, les précautions appropriées s'imposent, par exemple,

porter des gants pour prévenir toute exposition cutanée potentielle à THALOMID ou, en cas de contact, laver la zone exposée à l'eau et au savon.

Il faut informer les patients de s'abstenir de donner du sang lorsqu'ils prennent THALOMID et pendant quatre semaines après l'arrêt du médicament. Si une femme enceinte a reçu du sang provenant de telles personnes, son bébé pourrait être exposé à la thalidomide et naître avec des anomalies congénitales.

Appareil cardiovasculaire

Étourdissements et hypotension orthostatique : Il faut informer les patients que THALOMID peut entraîner des étourdissements et de l'hypotension orthostatique et que par conséquent, ils devraient demeurer assis quelques minutes lorsqu'ils passent de la position couchée à la position debout.

Bradycardie/syncope/bloc auriculoventriculaire/insuffisance cardiaque : On a signalé des cas de bradycardie liée à la thalidomide. Certains des cas de bradycardie signalés ont nécessité des interventions médicales. La portée clinique et l'étiologie sous-jacente de la bradycardie notée chez certains patients traités par la thalidomide sont pour l'instant inconnues. Il faut rester à l'affût de la syncope, de la bradycardie et du bloc auriculoventriculaire chez les patients; réduire la dose ou cesser le traitement, au besoin.

Événements thromboemboliques : L'utilisation de THALOMID dans le myélome multiple (MM) entraîne un risque accru d'événements thromboemboliques veineux, comme la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP) et d'événements thromboemboliques artériels tels que l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux. Le risque semble plus grand durant les cinq premiers mois de traitement et il augmente significativement lorsque THALOMID est utilisé en association avec des agents de chimiothérapie standard et/ou des corticostéroïdes.

Des antécédents d'événements thromboemboliques ou l'administration concomitante d'agents érythropoïétiques ou d'autres médicaments, comme des hormones de substitution, peuvent aussi exacerber le risque thrombotique chez ces patients. C'est pourquoi il faut les utiliser avec prudence chez les patients atteints de MM traités par THALOMID avec prednisone et melphalan. Les contraceptifs hormonaux sont associés à un risque accru de troubles thromboemboliques; leur emploi n'est donc pas recommandé (voir [7.1.1 Grossesse](#)).

On conseille aux patients et aux médecins de rester à l'affût de tout signe et symptôme de thromboembolie. Il faut informer les patients de consulter un médecin s'ils présentent des symptômes tels qu'essoufflement, douleur rétrosternale ou enflure à un bras ou une jambe. Les antithrombotiques prophylactiques, comme les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ou la warfarine, sont à préconiser. Il faut particulièrement recommander la thromboprophylaxie chez les patients présentant des facteurs de risque thrombotique additionnels. La décision d'appliquer des mesures antithrombotiques prophylactiques sera prise après un examen minutieux des facteurs de risque individuels sous-jacents des patients (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Infarctus du myocarde : L'infarctus du myocarde a été signalé chez des patients traités par THALOMID, particulièrement chez ceux qui présentaient des facteurs de risque. Par conséquent, il faut surveiller les patients exposés à des facteurs de risque connus afin de les minimiser (p. ex., tabagisme, hypertension et hyperlipidémie) (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Appareil cutané

Des cas de réactions dermatologiques graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), le syndrome de Lyell et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (ou DRESS pour drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), qui sont parfois fatals, ont été signalés. Le syndrome DRESS peut se manifester par une réaction cutanée (comme un érythème ou une dermatite exfoliative), de l'éosinophilie, de la fièvre et/ou une lymphadénopathie avec des complications systémiques, telles que l'hépatite, la néphrite, la pneumonite, la myocardite et/ou la péricardite. Il faut cesser ou interrompre le traitement par THALOMID lorsqu'une éruption cutanée de grade 2 ou 3 apparaît et le reprendre qu'après un examen clinique approprié. Si l'éruption cutanée est de grade 4, exfoliative, purpurique ou bulleuse ou si on soupçonne un syndrome de Stevens-Johnson, un syndrome de Lyell ou un syndrome DRESS, il ne faut pas reprendre le traitement par THALOMID. La prudence s'impose lorsqu'on administre THALOMID de pair avec des médicaments connus pour causer de graves réactions cutanées.

Cancérogénèse et génotoxicité

Des études de cancérogénicité d'une durée de deux ans ont été réalisées chez des rats et des souris mâles et femelles. Aucun effet cancérogène n'a été observé en lien avec la molécule (voir [16 Toxicologie non clinique](#)).

La thalidomide ne s'est révélée ni mutagène ni clastogène lors des tests suivants : test de mutation bactérienne inverse de Ames (*S. typhimurium* et *E. coli*), test de mutation directe sur des cellules d'ovaires de hamster chinois (AS52/XPRT) et test du micronoyau de la souris *in vivo* (voir [16 Toxicologie non clinique](#)).

Dépendance, tolérance et risque d'abus

Aucun cas de dépendance physique et psychologique n'a été signalé chez les patients traités par THALOMID.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Des troubles hépatiques, principalement sous forme d'anomalies aux résultats des tests de fonction hépatique, ont été signalés. Des cas de lésions hépatiques graves et fatales, ont été signalés. On n'a établi aucun mode de présentation spécifique entre les anomalies hépatocellulaires et cholestatiques, certains cas manifestant un tableau mixte. La majorité des réactions sont survenues au cours des deux premiers mois de traitement et sont rentrés spontanément dans l'ordre sans traitement après l'arrêt de THALOMID. Il faut surveiller périodiquement la fonction hépatique, spécifiquement mais sans s'y limiter, chez les patients souffrant de maladie hépatique préexistante ou qui utilisent concomitamment des médicaments susceptibles d'induire une dysfonction hépatique.

Santé reproductive

- Toutes les femmes fertiles (y compris celles qui normalement n'utilisent pas de contraception parce qu'elles ont des antécédents d'infertilité ou qu'elles sont aménorrhéiques) doivent utiliser simultanément les deux méthodes de contraception efficaces :
 - pendant au moins quatre semaines avant le début du traitement par THALOMID;
 - durant les interruptions de traitement;
 - durant le traitement par THALOMID;
 - et pendant au moins quatre semaines après l'arrêt du traitement par THALOMID.

- La patiente qui choisit de s'abstenir de tout contact hétérosexuel comme mesure contraceptive doit s'engager à utiliser simultanément deux méthodes de contraception si l'abstinence est levée.
- L'utilisation de contraceptifs hormonaux est associée à un risque accru de troubles thromboemboliques et les contraceptifs hormonaux ne sont pas recommandés ([7 Mises en garde et précautions](#), Hématologique).
- Toute méthode contraceptive peut échouer. Par conséquent, les femmes fertiles doivent donc impérativement utiliser simultanément deux méthodes contraceptives efficaces.
- En cas de grossesse durant le traitement, le médicament doit être immédiatement cessé. Dans ces conditions, la patiente doit être adressée à un obstétricien-gynécologue qui connaît bien les problèmes de toxicité reproductive pour une évaluation et un counselling plus approfondis.
- Toute exposition embryofœtale possible à THALOMID doit être signalée à Bristol-Myers Squibb Canada, au numéro 1 888 revaid1 (1 888 738-2431).
- Les patientes qui ont déjà subi une hystérectomie ou une ovariectomie bilatérale sont exemptées de la contraception durant le traitement par THALOMID.

Les patients de sexe masculin qui prennent THALOMID doivent toujours utiliser un condom lors d'un rapport sexuel avec une femme fertile, même s'ils ont subi avec succès une vasectomie. Le condom doit être utilisé :

- pendant que le patient prend THALOMID;
- pendant toute interruption de traitement;
- pendant au moins quatre semaines après l'arrêt de THALOMID.

Les patients doivent s'abstenir de tout don de sperme lorsqu'ils prennent THALOMID et pendant au moins quatre semaines après l'arrêt de THALOMID.

Les patients de sexe masculin doivent informer leurs partenaires sexuelles fertiles de ce qui suit:

- Le patient prend THALOMID.
- Il y a un risque d'anomalies congénitales, de mortinatalité et d'avortement spontané si un fœtus est exposé au sperme du patient.
- Le port du condom est obligatoire lors de tout rapport sexuel.

En cas de grossesse chez la partenaire d'un patient de sexe masculin qui reçoit de la thalidomide, il est recommandé d'adresser la partenaire à un médecin qui est spécialiste ou qui connaît bien la tératologie, pour évaluation et conseils.

Seconds cancers primitifs - Leucémie myéloïde aiguë (LMA) et syndrome myélodysplasique (SMD)

Une augmentation statistiquement significative des cas de LMA et de SMD a été observée lors d'un essai clinique sur des patients atteints de MM qui n'avaient encore jamais été traités et qui recevaient en association du melphalan, de la prednisone et THALOMID (MPT). Chez les patients sous MPT, le taux d'incidence des seconds cancers primitifs (SCP) hématologiques (0,72 par 100 années-patients) a augmenté comparativement à la lénalidomide en association avec la dexaméthasone (0,17 par 100 années-patients). Des cas de LMA et de SMD ont été signalés après la mise en marché (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Il faut tenir compte du risque de LMA et de SMD avant d'instaurer un traitement par THALOMID en association avec le melphalan et la prednisone (MPT). Les médecins doivent examiner soigneusement leurs patients avant et durant le traitement à l'aide de tests standard pour le dépistage du cancer, afin de surveiller l'apparition de seconds cancers primitifs et d'instaurer le traitement qui s'impose.

Sensibilité et résistance

Hypersensibilité

On a signalé des cas de réactions d'hypersensibilité à THALOMID, y compris des cas d'anaphylaxie. Les signes et symptômes ont entre autres été l'érythème cutané maculaire, parfois associé à de la fièvre, la tachycardie et l'hypotension et, dans certains cas graves, ils peuvent nécessiter l'arrêt du traitement. Si la réaction survient de nouveau à la reprise du traitement, il faut cesser THALOMID. En cas de réaction anaphylactique ou d'œdème angioneurotique, il ne faut pas reprendre le traitement par THALOMID.

Surveillance et examens de laboratoire

Il faut vérifier environ tous les mois la formule sanguine complète (FSC) et la biochimie sérique. La formule leucocytaire avec différentielle et les plaquettes doivent être contrôlées en permanence, conformément aux directives oncologiques, surtout chez les patients les plus sujets à la neutropénie et à la thrombocytopénie respectivement.

Il faut surveiller périodiquement la fonction hépatique, spécifiquement mais sans s'y limiter, chez les patients souffrant de maladie hépatique préexistante ou qui utilisent concomitamment des médicaments susceptibles d'induire une dysfonction hépatique.

Dans une population de patients VIH-positifs, les taux d'ARN du VIH plasmatiques ont augmenté. Tant que la portée clinique de cette observation n'aura pas été mieux élucidée, il faudra mesurer la charge virale des patients VIH-positifs après le premier et le troisième mois de traitement, puis tous les trois mois par la suite.

Syndrome de lyse tumorale

Les patients exposés à un risque de syndrome de lyse tumorale sont ceux qui présentent un lourd fardeau tumoral avant le traitement. Il faut surveiller étroitement ces patients et appliquer les précautions qui s'imposent.

Système immunitaire

Augmentation de la charge virale du VIH : Lors d'un essai randomisé avec témoins sous placebo sur THALOMID chez une population de patients VIH-positifs, les taux plasmatiques d'ARN du VIH ont augmenté (changement médian = 0,42 log₁₀ copies d'ARN du VIH/mL, $p = 0,04$, comparativement au placebo). Une tendance similaire a été observée dans une seconde étude non publiée réalisée auprès de patients VIH-positifs. La portée clinique de cette augmentation est inconnue. Les deux études ont été réalisées avant l'arrivée des traitements antirétroviraux hautement actifs sur le marché. Tant que la portée clinique de cette observation n'aura pas été mieux élucidée, il faudra mesurer la charge virale des patients VIH-positifs après le premier et le troisième mois de traitement, puis tous les trois mois par la suite.

Infections graves : Il faut surveiller les signes d'infection grave chez les patients, y compris la septicémie et le choc septique.

Réactivation du virus de l'hépatite B : La réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) a été signalée chez des patients traités par THALOMID qui avaient déjà été infectés par le VHB. Certains de ces cas ont progressé jusqu'à l'insuffisance hépatique ou une hépatite fulminante et ont entraîné l'arrêt définitif de THALOMID ou ont été fatals.

La prudence s'impose quand on utilise THALOMID chez des patients déjà infectés par le VHB. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour tout signe et symptôme d'hépatite B active pendant l'entière durée du traitement et pendant plusieurs mois après la fin du traitement. Voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#).

Leucoencéphalopathie multifocale progressive : Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP), y compris des cas mortels, ont été signalés avec l'utilisation de THALOMID. Les médecins doivent tenir compte de la LMP dans leur diagnostic différentiel chez les patients qui présentent des signes ou une aggravation des symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux. L'utilisation des mesures diagnostiques appropriées pour la LMP est recommandée. Si l'on soupçonne une LMP, on doit suspendre l'administration de THALOMID jusqu'à ce que tout soupçon de LMP soit exclue. En cas de LMP confirmée, le traitement par THALOMID doit être interrompu de façon permanente.

Système nerveux

Neuropathie périphérique : On sait que THALOMID cause une atteinte neurologique. La neuropathie périphérique (sensorielle et/ou motrice) est une réaction indésirable (RI) au traitement par THALOMID qui est très courante, potentiellement grave et parfois irréversible. La neuropathie périphérique survient généralement après un emploi prolongé se calculant en mois; toutefois, des rapports en font aussi mention après un emploi de relativement courte durée. La corrélation avec la dose cumulative n'a pas été clairement établie. Les symptômes peuvent apparaître quelque temps après l'arrêt du traitement par THALOMID et peuvent rentrer dans l'ordre graduellement ou persister.

THALOMID peut aussi aggraver une neuropathie existante et il est contre-indiqué chez les patients présentant des signes et symptômes cliniques de neuropathie périphérique.

On recommande de procéder à des examens cliniques et neurologiques chez les patients avant de commencer THALOMID. Le clinicien doit examiner les patients tous les mois pendant les trois premiers mois de traitement pour détecter les premiers signes de neuropathie, ce qui inclut engourdissement, fourmillements ou douleur aux mains et aux pieds. Il faut évaluer les patients périodiquement par la suite durant le traitement. Une surveillance plus étroite s'impose durant le traitement au moyen de tout agent concomitant associé à la neuropathie périphérique. Il faut régulièrement rappeler aux patients les signes et symptômes de la neuropathie périphérique et les interroger et les examiner à ce sujet (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

On utilisera avec prudence tous les médicaments dont on sait qu'ils ont un lien avec la neuropathie chez les patients traités par THALOMID.

Somnolence : THALOMID provoque souvent la somnolence. Il faut informer les patients d'éviter toute situation où la somnolence risque de poser problème et leur conseiller de ne prendre aucun autre médicament susceptible de causer la somnolence sauf sur recommandation d'un médecin. Ces médicaments incluent les anxiolytiques, les hypnotiques, les antipsychotiques, les antihistaminiques H1, les opiacés, les barbituriques et l'alcool. Il faut informer les patients du risque de ralentissement des facultés mentales et/ou physiques requises pour l'exécution de tâches dangereuses, comme conduire une automobile ou faire fonctionner de la machinerie complexe ou dangereuse. Il faut informer les

patients que THALOMID peut potentialiser la somnolence causée par l'alcool. Il faut surveiller les patients et réduire la dose au besoin (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Convulsions : On a signalé des cas de convulsions, y compris des crises de grand mal, depuis la mise en marché de THALOMID. La plupart des patients souffraient de troubles pouvant les avoir prédisposés aux convulsions et on ignore à l'heure actuelle si THALOMID exerce des effets épileptogènes. Durant un traitement par THALOMID, il faut surveiller étroitement tout signe clinique susceptible de déclencher une activité convulsivante aiguë chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou présentant d'autres facteurs de risque à cet égard.

Système sanguin et lymphatique

Neutropénie ou thrombocytopénie : Des baisses des numérations sanguines, dont la neutropénie ou la thrombocytopénie, y compris de grades 3 ou 4 dans les deux cas, ont été signalées en lien avec l'utilisation clinique de THALOMID en association avec le melphalan et la prednisone. Il faut surveiller les patients et réduire, ou reporter leur dose ou cesser l'agent au besoin (voir [7 Mises en garde et précautions](#), Surveillance et tests de laboratoire, [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). On conseille aux patients et aux médecins de rester à l'affût des signes ou symptômes de saignements, tels que pétéchies, épistaxis et saignements rénaux, conjonctivaux et gastro-intestinaux, surtout avec la prise concomitante de médicaments susceptibles d'induire des saignements (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

- THALOMID est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui peuvent le devenir.
- THALOMID est contre-indiqué chez les femmes fertiles qui n'utilisent pas simultanément les deux méthodes contraceptives efficaces obligatoires ou qui ne s'abstiennent pas de tout contact hétérosexuel.
- Même si une seule dose (1 capsule [50 mg ou 100 mg]) de THALOMID est prise durant la grossesse, elle peut provoquer de graves anomalies congénitales ou le décès du bébé à naître.
- En cas de grossesse durant le traitement, le médicament doit être immédiatement cessé. Dans ces conditions, la patiente doit être adressée à un obstétricien-gynécologue qui connaît bien la question des effets toxiques sur la reproduction pour évaluation et counselling plus approfondis.
- Toute exposition embryofœtale possible à THALOMID doit être signalée à Bristol-Myers Squibb Canada, au numéro 1 888 revalid1 (1 888 738-2431).

Femmes fertiles:

Sont considérées fertiles toutes les femmes qui ont leurs règles, qui ont été rendues aménorrhéiques par des traitements antérieurs et/ou qui sont pérимénopausées.

La plus grave toxicité associée à la thalidomide est sa tératogénicité documentée chez l'être humain. Le risque de graves anomalies congénitales, principalement phocomélie ou mort du fœtus, est extrêmement élevé. Selon les sources, la période cruciale de la grossesse serait de 35 à 50 jours après les dernières règles. Le risque d'autres anomalies congénitales potentiellement graves à l'extérieur de cette période critique est inconnu, mais pourrait être important. Selon les connaissances actuelles, il ne faut jamais utiliser THALOMID durant la grossesse. Même si une seule dose (1 capsule [50 mg ou 100 mg]) de

THALOMID est prise durant la grossesse, elle peut provoquer de graves anomalies congénitales ou le décès du bébé à naître.

THALOMID est contre-indiqué chez les femmes fertiles, à moins que TOUTES les conditions suivantes ne soient réunies :

- ✓ La patiente est capable de comprendre et de respecter à la lettre les instructions. (Dans certains cas, il faudra recourir à un aidant apte pour veiller au respect des consignes du programme RevAid).
- ✓ La patiente peut et veut s'engager à utiliser simultanément les deux méthodes contraceptives efficaces obligatoires ou s'engager à s'abstenir de contact hétérosexuel.
- ✓ La patiente consulte un professionnel de la santé qualifié qui connaît bien la contraception pour discuter des deux meilleures méthodes contraceptives les plus efficaces à utiliser simultanément.
- ✓ La patiente comprend les risques cumulatifs de thrombose veineuse profonde, y compris notamment, THALOMID, cancer et contraception hormonale.
- ✓ La patiente connaît le risque d'échec de la contraception.
- ✓ La patiente peut et veut se soumettre aux tests de grossesse obligatoires décrits plus loin. Cela inclut deux tests de grossesse négatifs avant la première remise du médicament et d'autres tests de grossesse pendant toute la durée du traitement.
- ✓ La patiente est informée de la nécessité potentielle d'une contraception d'urgence.
- ✓ La patiente est informée du risque de tératogénicité en cas de grossesse.
- ✓ La patiente connaît et comprend la nécessité de consulter rapidement son médecin s'il y a un risque de grossesse.
- ✓ La patiente reconnaît l'importance de se conformer à toutes les conditions d'utilisation.

La thalidomide est présente dans le sperme des patients qui prennent THALOMID. (Voir [10.3 Pharmacocinétique](#), Distribution). Il y a un risque d'anomalies congénitales, de mortinatalité et d'avortement spontané si un fœtus est exposé à la thalidomide par l'entremise du sperme d'un patient.

Tests de grossesse:

- Les patientes fertiles ne doivent pas recevoir THALOMID tant que toute grossesse n'a pas été exclue. Elles doivent avoir des résultats négatifs à deux tests de grossesse avant d'amorcer un traitement par THALOMID et aux tests subséquents tout au long du traitement.
- Le premier test de grossesse doit être réalisé de sept à 14 jours avant le début du traitement.
- Le deuxième test de grossesse doit être réalisé 24 heures avant de servir le médicament et de débiter le traitement.
- Un test de grossesse doit être réalisé toutes les semaines durant le premier mois de traitement, puis une fois par mois durant le traitement (ou toutes les deux semaines si les menstruations sont irrégulières) et quatre semaines après l'arrêt du traitement.
- Il s'agit de tests de grossesse sanguins qui doivent être effectués par un laboratoire autorisé. Les dates et les résultats des tests de grossesse doivent être consignés au dossier.
- Les tests de grossesse doivent avoir une sensibilité à détecter une concentration d'hCG sérique d'au moins 25 mUI/mL.
- Un test de grossesse et une consultation en obstétrique-gynécologie s'imposent si une patiente n'a pas ses règles ou si elle manifeste des saignements menstruels anormaux.

7.1.2 Allaitement

- THALOMID est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. Par conséquent, THALOMID ne doit pas être utilisé durant l'allaitement. THALOMID est excrété dans le lait des lapines en lactation (voir [16 Toxicologie non clinique](#)).

7.1.3 Enfants et adolescents

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les jeunes patients de moins de 19 ans. THALOMID n'est pas recommandé chez les jeunes de moins de 19 ans. TOUTES les femmes fertiles actives sexuellement doivent utiliser simultanément deux méthodes de contraception efficaces (voir [7.1.1 Grossesse](#)).

7.1.4 Personnes âgées

THALOMID a été utilisé dans le cadre d'essais cliniques chez des patients dont l'âge pouvait atteindre 92 ans. Pour les patients > 75 ans, la dose de départ de THALOMID recommandée est de 100 mg/jour (voir [1.2 Gériatrie](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Le profil de réactions indésirables signalées chez les patients > 75 ans traités par THALOMID à raison de 100 mg par jour a été similaire à celui qui a été observé chez les patients ≤ 75 ans traités par THALOMID à raison de 200 mg par jour. Toutefois, la fréquence globale des réactions indésirables graves (telles que fibrillation auriculaire, dorsalgie et chutes), y compris fatales, a été plus élevée chez les patients > 75 ans traités par THALOMID à raison de 100 mg par jour, possiblement en raison des comorbidités et de facteurs de risque additionnels (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

THALOMID (capsules de thalidomide) est un puissant agent tératogène pour l'être humain; il donne lieu à un taux élevé d'anomalies congénitales graves et à potentiel fatal.

En général, lors des études contrôlées menées auprès de patients atteints de MM, l'incidence globale des réactions indésirables dans le groupe traité par THALOMID a été plus élevée que chez les patients traités au moyen des agents de comparaison. Cela a été vrai également pour les réactions indésirables graves, les abandons dus à des réactions indésirables et les réactions indésirables ayant mené à un arrêt du médicament expérimental ou à une réduction ou une interruption de dose. Toutefois, les pourcentages de patients décédés par suite de réactions indésirables au médicament ont été similaires entre les différents groupes traités.

On peut s'attendre à ce que la majorité des patients traités par THALOMID en association avec le mephalan et la prednisone (MPT) manifestent des réactions indésirables.

Les réactions indésirables les plus souvent signalées (> 10 %) chez les patients traités par THALOMID (sous forme de schéma MPT) lors d'études cliniques ont été : constipation, nausées, érythème cutané, somnolence/fatigue, étourdissements, neuropathie périphérique sensorielle, paresthésie, tremblements, œdème périphérique, asthénie et réactions hématologiques (neutropénie, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, lymphopénie). La survenue de thromboses veineuses profondes et

d'embolies pulmonaires (TVP/EP) a aussi été rapportée, généralement à des taux plus élevés dans les groupes traités par THALOMID.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Traitement du myélome multiple chez des sujets âgés de 65 à 75 ans (étude IFM 99-06)

L'étude IFM-99-06 est une étude multicentrique randomisée ouverte qui comparait un schéma MPT à un schéma MP chez des patients de ≥ 65 ans atteints de MM encore jamais été traité. Les patients de moins de 65 ans y étaient admis s'ils n'étaient pas de bons candidats à un traitement à forte dose.

Les patients ne pouvaient participer à l'étude s'ils présentaient un taux de créatinine sérique ≥ 50 mg/L, une dysfonction cardiaque, des signes d'insuffisance circulatoire cérébrale, une neuropathie périphérique ou une insuffisance hépatique importante.

Les patients devaient recevoir 12 cycles de traitement, chacun d'une durée de six semaines (pour un total de 72 semaines). Tous les patients ont reçu le médicament expérimental pendant au moins une semaine. La durée médiane du traitement dans le groupe sous MPT a été de 10,5 mois, allant jusqu'à 26,9 mois. La dose médiane de THALOMID dans le groupe sous MPT était de 217,4 mg et allait jusqu'à 400 mg.

Au début de l'étude, des proportions égales de patients ont reçu une dose quotidienne initiale de thalidomide de 200 mg et de 400 mg (44,4 % des patients pour chacune des doses). La majorité des patients ont maintenu une dose stable de 200 mg de THALOMID durant les 12 premiers mois de l'étude, après quoi chez une proportion croissante de patients, la dose a été réduite ou la thalidomide a été cessée.

Selon le protocole commandité par l'IFM, les incidents considérés de grades 1 et 2 par l'investigateur n'ont pas été enregistrés dans les rapports de cas, sauf les incidents dits d'intérêt pour leur lien connus avec la thalidomide (p. ex., toxicité cutanée, cardiaque, thrombotique ou neurologique). Des incidents d'intérêt de tous grades ont été notés. De plus, toutes ces RI gravissimes ou mortelles ont été classées telles et ont par conséquent été incluses dans l'évaluation de l'innocuité du schéma melphalan, prednisone et thalidomide.

Les réactions indésirables les plus souvent observées en lien avec l'utilisation de THALOMID en association avec le melphalan et la prednisone sont : neutropénie, leucopénie, constipation, somnolence, paresthésie, neuropathie périphérique, anémie, lymphopénie, thrombocytopénie, étourdissements, dysesthésie, tremblements et œdème périphérique (Tableau 6).

Les réactions indésirables cliniquement importantes liées à l'utilisation de THALOMID en association avec le melphalan et la prednisone incluent : TVP, EP, neuropathie périphérique, réactions dermatologiques graves, y compris le syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell, syncope, bradycardie et étourdissements.

Tableau 6: Réactions indésirables les plus souvent signalées chez $\geq 10\%$ des sujets traités par THALOMID, melphalan et prednisone dans l'étude IFM 99-06 sur les schémas MPT vs MP dans le MM non encore traité

Système-organe-classe/Termes préférés	MPT (n = 124)		MP (n = 193)	
	Grade 3/4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	Tous grades n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique				
Neutropénie	55 (44)	58 (47)	59 (31)	63 (33)
Leucopénie	35 (28)	35 (28)	32 (17)	32 (17)
Anémie	26 (21)	27 (22)	37 (19)	38 (20)
Lymphopénie	19 (15)	19 (15)	14 (7)	14 (7)
Thrombocytopénie	14 (11)	15 (12)	22 (11)	23 (12)
Troubles du système nerveux				
Somnolence	2 (2)	28 (23)	0	0
Paresthésie	3 (2)	23 (19)	0	4 (2)
Neuropathie périphérique	2 (2)	21 (17)	0	0
Étourdissements	1 (1)	15 (12)	0	5 (3)
Dysesthésie	1 (1)	15 (12)	0	1 (0,5)
Neuropathie	1 (1)	15 (12)	0	0
Tremblements	0	14 (11)	0	0
Troubles généraux et problèmes au point d'administration				
Œdème périphérique	0	15 (12)	0	3 (2)
Troubles gastro-intestinaux				
Constipation	0	28 (23)	0	1 (0,5)

Dans l'étude IFM 99-06, les réactions de nature dermatologique, neurologique, cardiaque et thrombotique de tous grades OMS ou toutes intensités ont été signalées. Pour toutes les autres RI, seules les RI de grade OMS 3 ou jugées graves ont été signalées et uniquement si, de l'avis de l'investigateur, elles n'étaient pas attribuables à la progression du myélome.

Réactions indésirables au médicament signalées lors d'autres essais cliniques

Dans une étude additionnelle, chez des patients atteints de MM encore jamais traité pour qui THALOMID (sous forme de schéma MPT) servait de groupe comparateur, les effets indésirables les plus souvent signalés ($\geq 20\%$) ont été : neutropénie, constipation, anémie, œdème périphérique, neuropathie périphérique sensorielle, nausées, fatigue et thrombocytopénie. La proportion de patients ayant eu au moins un effet indésirable de grade 3 ou 4 a été de 89 %. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus souvent signalés ont été : troubles sanguins, notamment, neutropénie, anémie, thrombocytopénie, leucopénie et lymphopénie, et neuropathie périphérique sensorielle.

L'âge des patients variait de 51 à 92 ans. Des analyses de sous-groupes ont été effectuées selon l'âge (≤ 75 et > 75 ans). Le profil des réactions indésirables signalés chez les patients > 75 ans traités par THALOMID à raison de 100 mg par jour a été similaire à celui qui a été observé chez les patients ≤ 75 ans traités par THALOMID à raison de 200 mg par jour.

Les effets indésirables les plus souvent signalés ($\geq 20\%$) chez les patients > 75 ans ont été : neutropénie, constipation, anémie, œdème périphérique, neuropathie périphérique sensorielle, fatigue, nausées, asthénie, dorsalgie et thrombocytopénie. Les effets indésirables graves les plus souvent signalés ($\geq 2\%$)

chez les patients > 75 ans ont été : pneumonie, anémie, fibrillation auriculaire, dorsalgie, neutropénie fébrile, détérioration de l'état de santé physique général, insuffisance cardiaque, embolie pulmonaire, insuffisance rénale aiguë, dyspnée, chutes, neutropénie, insuffisance rénale, septicémie et syncope. Les réactions indésirables graves de type fibrillation auriculaire, dorsalgie et chutes ont été signalées plus fréquemment (avec une différence $\geq 2\%$) chez les patients > 75 ans que chez les patients plus jeunes, possiblement en raison des comorbidités et de facteurs de risque additionnels.

Dans deux études sur THALOMID en association avec la dexaméthasone pour le MM encore jamais traité, les réactions indésirables suivantes ont été observées chez $\geq 10\%$ des patients : neuropathie périphérique, tremblements, étourdissements, confusion, TVP/EP, constipation, œdème périphérique, fatigue, sécheresse de la peau, anémie, vision trouble, sécheresse de la bouche, asthénie, baisse de la numération leucocytaire, altération de l'état de conscience, paresthésie, anxiété et hypotension.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique: aplasie médullaire fébrile, neutropénie fébrile, pancytopenie

Troubles cardiaques: insuffisance cardiaque, bradyarythmie, bradycardie sinusale

Troubles gastro-intestinaux: vomissements, sécheresse de la bouche, nausées, diarrhée, douleur abdominale haute

Troubles généraux et problèmes au point d'administration: asthénie, pyrexie, malaise, détérioration de l'état de santé physique général, œdème, fatigue

Infections et infestations: zona, pneumonie, infection fongique buccale

Troubles du métabolisme et de la nutrition: hyperkaliémie, hypokaliémie

Troubles musculosquelettiques, des tissus conjonctifs et des os: dorsalgie

Troubles du système nerveux: neuropathie sensorielle périphérique, anomalies de la coordination, troubles de l'équilibre, coma, troubles de la démarche, hypoesthésie, trouble cognitif, polyneuropathie

Troubles psychiatriques: dépression, état confusionnel

Troubles rénaux et urinaires: insuffisance rénale aiguë

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins: dysfonction sexuelle

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux: dyspnée, embolie pulmonaire, œdème pulmonaire aigu, bronchopneumopathie, maladie pulmonaire interstitielle

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés: éruption cutanée toxique, sécheresse de la peau, érythème

Troubles vasculaires: thrombose veineuse profonde, hypotension, phlébite, thrombose, thrombose veineuse, thrombose veineuse à un membre, thrombophlébite

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Somnolence, étourdissements, neuropathie et érythème sont les réactions indésirables les plus souvent observées en lien avec l'utilisation de THALOMID. THALOMID a fait l'objet d'études cliniques contrôlées et non contrôlées chez des patients atteints de MM et d'érythème noueux lépreux (ÉNL) et chez des gens VIH-positifs. De plus, la thalidomide a été administrée à titre expérimental pendant plus de 20 ans dans de nombreuses indications.

Le Tableau 7 dresse la liste des réactions indésirables au médicament enregistrées après la mise en marché de THALOMID chez des patients qui y ont été exposés à partir de février 1997.

Tableau 7: Réactions indésirables signalées de février 1997 à février 2013

Système de l'organisme	Courantes (≥ 1 % et < 10 %)	Peu fréquentes (≥ 0,1 % et < 1 %)	Rares (≥ 0,01 % et < 0,1 %)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		Anémie, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie	Insuffisance médullaire, neutropénie fébrile, lymphopénie, pancytopenie
Troubles cardiaques		Bradycardie	Arythmie, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, trouble cardiaque, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, arrêt cardiorespiratoire, infarctus du myocarde, palpitations, bradycardie sinusale, tachycardie, bloc auriculoventriculaire
Troubles de l'oreille et du labyrinthe			Surdité, acouphènes, vertiges
Troubles endocriniens			Hypothyroïdie
Troubles oculaires			Diplopie, vision brouillée, troubles visuels
Troubles gastro-intestinaux		Constipation, diarrhée, nausées, vomissements	Distension abdominale, douleur abdominale haute, ascite, colite, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, trouble gastro-intestinal, hémorrhagie gastro-intestinale (y compris des cas fatals), hypoesthésie orale, obstruction intestinale, perforation intestinale, pancréatite, paresthésie orale, malaise gastrique, stomatite
Troubles généraux et problèmes au point d'administration	Décès, progression de la maladie	Asthénie, aggravation de l'état, médicament inefficace, intolérance au médicament, fatigue,	Douleur rétrosternale, frissons, interaction médicamenteuse, œdème du visage, sensation anormale, trouble de la démarche, détérioration de l'état

		malaise, œdème périphérique, douleur, pyrexie	de santé physique général, hyperpyrexie, maladie pseudogrippale, inflammation des muqueuses, défaillance pluriviscérale, œdème, mort subite, enflure
Troubles hépatobiliaires			Insuffisance hépatique, ictère
Troubles immunitaires			Réaction du greffon contre l'hôte, hypersensibilité
Infections et infestations ¹		Pneumonie, sepsis	Bronchite, cellulite, zona, infection, choc septique, sinusite, infection staphylococcique, infection des voies respiratoires hautes, infection urinaire
Blessure, empoisonnement et complications des interventions			Intoxication médicamenteuse, chute, blessure, erreur de médicament, atteinte d'un nerf
Analyses de laboratoire			Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la bilirubine sanguine, anomalies de la formule sanguine, augmentation de la créatinine sanguine, augmentation de la glycémie, augmentation de la gonadotrophine chorionique humaine sanguine augmentation de l'immunoglobuline G sanguine, augmentation de la tension artérielle, augmentation de l'urée sanguine, baisse de l'hématocrite, baisse de l'hémoglobine, ralentissement de la fréquence cardiaque, augmentation du ratio international normalisé, anomalies aux analyses de laboratoire, anomalies aux tests de fonction hépatique, baisse de la numération des neutrophiles, baisse de la numération plaquettaire, augmentation des protéines totales, perte de poids, gain de poids, baisse de la numération leucocytaire, augmentation de la numération leucocytaire
Troubles du métabolisme et de la		Déshydratation	Anorexie, cachexie, baisse de l'appétit, diabète de type 2, rétention

nutrition			liquidienne, hypercalcémie, hyperglycémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hyponatrémie
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs			Arthralgie, dorsalgie, douleur osseuse, œdème articulaire, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, myalgie, ostéonécrose, douleurs aux membres
Néoplasies bénignes, malignes et non spécifiées (incluant kystes et polypes)		Myélome multiple	Leucémie myéloïde aiguë, syndrome myélodysplasique, néoplasie maligne, progression de la néoplasie
Troubles du système nerveux	Neuropathie périphérique	Étourdissements, céphalées, hypoesthésie, paresthésie, somnolence, syncope, tremblements	Amnésie, aphasie, ataxie, trouble de l'équilibre, sensation de brûlure, ischémie cérébrale, accident vasculaire cérébral, coma, convulsions, altération du niveau de conscience, dysesthésie, dysarthrie, dysgueusie, encéphalopathie, hémorragie intracrânienne, hémiparésie, hyperesthésie, léthargie, perte de conscience, troubles de la mémoire, trouble mental, névralgie, neurotoxicité, paralysie, neuropathie motrice périphérique, neuropathie sensorielle périphérique, polyneuropathie, sédation, trouble sensoriel, trouble du langage, accès ischémique transitoire cérébral
Troubles psychiatriques		État confusionnel	Agitation, anxiété, dépression, désorientation, hallucinations, insomnie, altération de l'état mental, nervosité, anomalies du raisonnement
Troubles rénaux et urinaires		Insuffisance rénale	Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale chronique, atteinte rénale, incontinence urinaire
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins			Aménorrhée, trouble érectile
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		Dyspnée, embolie pulmonaire	Maladie pulmonaire obstructive chronique, toux, dysphonie, dyspnée d'effort, épistaxis, hypoxie, maladie pulmonaire interstitielle, trouble pulmonaire, infiltration pulmonaire,

			douleur pharyngo-laryngée, épanchement pleural, hypertension pulmonaire, œdème pulmonaire, trouble respiratoire, insuffisance respiratoire
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		Érythème, érythème généralisé	Alopécie, dermatite, dermatite exfoliative, sécheresse de la peau, érythème, hyperhidrose, pétéchies, prurit, rougeur érythémateuse, érythème maculaire, érythème maculo-papulaire, érythème prurigineux, exfoliation cutanée, ulcère cutané, enflure du visage, œdème angioneurotique, urticaire
Troubles vasculaires		Thrombose veineuse profonde	Embolie, hémorragie, hypertension, hypotension, hypotension orthostatique, phlébite, thrombose

1. Tous les termes préférés de la rubrique Infections et infestations (incluant les infections bactériennes, virales et fongiques), sauf les infections présentant un intérêt pour la santé publique, seront présumés inscrits.

De plus, on a signalé d'autres cas très rares (< 1/10 000) de syndrome de lyse tumorale, de réaction anaphylactique, de syndrome de Stevens-Johnson Syndrome, de syndrome de Lyell et de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse.

De graves infections, dont des cas de septicémie et de choc septique, des infections virales incluant la réactivation de l'hépatite B et de l'hépatite C ayant entraîné la mort, et des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) ont été signalés après la mise en marché de la thalidomide. Il faut surveiller les signes d'infection grave chez les patients durant leur traitement.

Événements thromboemboliques:

Des cas d'événements thromboemboliques artériels, y compris des cas fatals, ont été signalés chez des patients traités par la thalidomide. Il s'agissait principalement d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, d'accès ischémique transitoire cérébral et autres événements thromboemboliques artériels. Les facteurs de risque associés à ces événements, en plus de la maladie maligne sous-jacente, l'âge ≥ 65 ans et le fait d'être de sexe masculin, incluaient l'hyperlipidémie, l'hypertension, le diabète, l'obésité, la maladie rénale et le tabagisme (Voir [7 Mises en garde et précautions](#), Cardiovasculaire).

Troubles immunitaires : Rejet de greffe d'organe solide.

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La thalidomide *in vitro* n'est pas un substrat, inhibiteur ou inducteur, des enzymes du cytochrome P450. Par conséquent, son administration concomitante avec des substrats ou des inhibiteurs du cytochrome P450 ne risque pas d'entraîner d'interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes.

9.3 Interactions médicament-comportement

THALOMID peut être associé à des étourdissements et à de la fatigue. Par conséquent, il faut conseiller aux patients de faire preuve de prudence s'ils font fonctionner de la machinerie ou s'ils conduisent.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 8: Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la thalidomide

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Anxiolytiques, hypnotiques, antipsychotiques, anti-histaminiques H ₁ , opiacés, barbituriques et alcool	C	Amplifient les propriétés sédatives	La prudence s'impose lorsqu'on administre la thalidomide en association avec des médicaments qui provoquent la somnolence. Informez le patient du risque accru de sédation. Surveillez les effets du traitement d'association.
Médicaments formellement associés à la neuropathie périphérique (p. ex., vincristine, bortézomib)	T	Accroissent le risque de neuropathie périphérique	Utiliser avec prudence tout médicament formellement associé à la neuropathie périphérique (p. ex., vincristine et bortézomib) chez les patients traités par thalidomide.
Contraceptifs hormonaux d'association	ECT	Chez dix femmes en bonne santé, les profils pharmacocinétiques de la noréthindrone et de l'éthinyl estradiol après l'administration d'une seule dose renfermant 1,0 mg d'acétate de noréthindrone et 75 µg d'éthinyl estradiol ont été étudiés. Les résultats ont été similaires avec et sans administration concomitante de THALOMID à raison de 200 mg/jour jusqu'à l'atteinte de l'état d'équilibre.	La thalidomide n'interagit pas avec les contraceptifs hormonaux. La thalidomide n'exerce aucun impact sur le profil pharmacocinétique des contraceptifs oraux.
Bêta-bloquants, agents anticholinestérase	T	Accroissent le risque de bradycardie	En raison du risque de bradycardie induite par la thalidomide, la prudence s'impose avec tout médicament exerçant un effet pharmacodynamique similaire.

Légende : C = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

Le risque de TVP et d'EP peut être exacerbé par l'administration concomitante d'autres agents utilisés pour traiter le MM, comme la dexaméthasone à dose élevée et les agents stimulant l'érythropoïèse, de

même que l'hormonothérapie substitutive dans la ménopause.

Les contraceptifs hormonaux ne sont pas recommandés en raison du risque accru de thromboembolie veineuse.

9.5 Interactions médicament-aliment

THALOMID s'absorbe aussi bien avec ou sans aliments.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions avec les analyses de laboratoire n'ont pas été établies.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Le mode d'action de la thalidomide est encore mal élucidé. La thalidomide possède des propriétés immunomodulatrices, anti-inflammatoires et anti-angiogéniques. Les données tirées d'études *in vitro* et d'études cliniques donnent à penser que les effets immunologiques de cette molécule peuvent varier substantiellement selon les circonstances, mais seraient tributaires de la suppression de la production excessive de TNF- α (*tumour necrosis factor-alpha*) et de la modulation à la baisse de certaines molécules de l'adhésion à la surface cellulaire qui participent à la migration des leucocytes. Par exemple, l'administration de thalidomide aurait fait diminuer les taux circulants de TNF- α chez des patients souffrant d'ÉNL; toutefois, on a également observé une augmentation des taux plasmatiques de TNF- α chez les patients VIH-positifs. Quant aux propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices de la thalidomide, elles pourraient inclure la suppression de la participation des macrophages à la synthèse des prostaglandines et la modulation de la production d'interleukine-10 et d'interleukine-12 par les cellules mononucléaires du sang périphérique. Le traitement par thalidomide chez les patients atteints de MM s'accompagne d'une augmentation du nombre de cellules tueuses naturelles circulantes et d'une augmentation des taux plasmatiques d'interleukine-2 et d'interféron-gamma (cytokines dérivées des lymphocytes T associées à l'activité cytotoxique). La thalidomide s'est révélée capable d'inhiber l'angiogenèse dans un modèle d'explant d'artère ombilicale humaine *in vitro*. Les processus cellulaires angiogéniques inhibés par la thalidomide pourraient inclure la prolifération des cellules endothéliales. La thalidomide est également un sédatif hypnotique non barbiturique à action centrale.

10.3 Pharmacocinétique

Des données pharmacocinétiques ont été recueillies lors d'études sur des sujets en bonne santé.

Tableau 9: Paramètres pharmacocinétiques plasmatiques pour THALOMID, moyens (% CV)

Population/ Dose simple	ASC _{0∞} µg•h/mL	C _{max} µg/mL	T _{max} (h)	Demi-vie (h)	Clairance (L/h)
----------------------------	------------------------------	---------------------------	-------------------------	-----------------	--------------------

Sujets en bonne santé (n = 14)					
50 mg	4,9 (16 %)	0,62 (52 %)	2,9 (66 %)	5,52 (37 %)	10,4 (17 %)
200 mg	18,9 (17 %)	1,76 (30 %)	3,5 (57 %)	5,53 (25 %)	10,9 (17 %)
400 mg	36,4 (26 %)	2,82 (28 %)	4,3 (37 %)	7,29 (36 %)	11,7 (24 %)

Après une dose simple de [¹⁴C]thalidomide dans une étude sur des êtres humains en bonne santé, la demi-vie d'élimination plasmatique observée pour la radioactivité totale a été plus longue que pour la thalidomide, ce qui laisse supposer la présence possible d'un métabolite ou plus dotés de demi-vies terminales plus longues que celle de la thalidomide. Les demi-vies du médicament radiomarqué, dans le plasma et le sang entier, ont été de 144 et 202 heures, respectivement.

Absorption

La biodisponibilité absolue de la thalidomide contenue dans THALOMID (capsules de thalidomide) n'a pas encore été caractérisée chez l'être humain. Selon l'étude sur la [¹⁴C]thalidomide chez l'être humain, plus de 90 % de la radioactivité totale est récupérée dans l'urine, ce qui donne à penser que l'absorption orale est bonne. De plus, les capsules sont à 90 % biodisponibles par rapport à une solution de PEG orale. Le temps moyen d'atteinte des pics plasmatiques (T_{max}) de thalidomide a varié de 2,9 à 5,7 heures, indiquant que la thalidomide s'absorbe lentement à partir du tractus digestif. Bien que l'ampleur de l'absorption (mesurée par l'aire sous la courbe [ASC]) soit proportionnelle à la dose chez les sujets en bonne santé, le pic plasmatique observé (C_{max}) n'a pas augmenté de façon tout à fait proportionnelle (voir Tableau 8). Cette absence de proportionnalité entre la C_{max} et la dose, alliée à l'augmentation des valeurs de T_{max} observées, donne à penser que cela pourrait être attribuable à la piètre solubilité de la thalidomide en milieu aqueux. L'absorption de la thalidomide à la dose la plus élevée pourrait donc se faire plus lentement. L'administration concomitante de THALOMID avec un repas à forte teneur en gras provoque des changements mineurs (< 10 %) des valeurs d'ASC et de C_{max} observées; toutefois, elle entraîne une augmentation de la T_{max} jusqu'à environ six heures.

Distribution

Dans le plasma humain, la moyenne géométrique du taux de fixation aux protéines du plasma a été de 55 % et de 66 %, respectivement pour la (+)-(R)- et la (-)-(S)-thalidomide. Lors d'une étude pharmacocinétique sur la thalidomide chez des patients adultes de sexe masculin VIH-positifs traités au moyen de 100 mg/jour de thalidomide, cette dernière a été détectée dans le sperme.

Métabolisme

Chez l'être humain, le médicament inchangé est la composante circulante prédominante et la thalidomide n'est pas significativement métabolisée par le système du cytochrome P450 hépatique. La thalidomide inchangée n'est pas notablement éliminée par le rein (< 3,5 % de la dose), mais est excrétée principalement sous forme de métabolites hydrolytiques dans l'urine. *In vitro*, la thalidomide elle-même ne semble pas grandement métabolisée par le foie, mais semble subir une hydrolyse non enzymatique en de multiples produits dans le plasma. Selon des études *in vitro*, la thalidomide ne devrait pas entraîner d'interactions médicamenteuses dues à l'inhibition ou à l'induction du cytochrome P450. Lors d'une étude sur des doses répétées au cours de laquelle quatre capsules de 50 mg de THALOMID (dose de 200 mg) ont été administrées à dix sujets de sexe féminin en bonne santé pendant 18 jours, la thalidomide a affiché le même profil pharmacocinétique au premier et au dernier jours de l'administration. Cela donne à penser que la thalidomide n'induit ni n'inhibe son propre métabolisme.

Élimination

Comme l'indique le Tableau 9, la demi-vie moyenne d'élimination varie d'environ cinq à sept heures après une seule dose et n'est pas modifiée par l'administration de plusieurs doses. Chez l'être humain, la [¹⁴C]thalidomide est principalement excrétée dans l'urine (91,9 % de la dose radioactive), principalement sous forme de métabolites hydrolytiques, tandis que l'excrétion fécale est mineure (< 2 % de la dose). La thalidomide elle-même est peu excrétée par les reins (< 3,5 % de la dose).

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents:**

On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique.

- **Personnes âgées :**

THALOMID a été utilisé chez des patients dont l'âge pouvait atteindre 92 ans. Pour les patients > 75 ans, la dose de départ de THALOMID recommandée est de 100 mg/jour (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [4 Posologie et administration](#)). Le profil de réactions indésirables signalées chez les patients > 75 ans traités par THALOMID à raison de 100 mg par jour a été similaire à celui qui a été observé chez les patients ≤ 75 ans traités par THALOMID à raison de 200 mg par jour. Toutefois, la fréquence globale des réactions indésirables graves (telles que fibrillation auriculaire, dorsalgie et chutes), y compris fatales, a été plus élevée chez les patients > 75 ans traités par THALOMID à raison de 100 mg par jour, possiblement en raison des comorbidités et de facteurs de risque additionnels (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

- **Sexe :**

Aucun essai comparatif sur les effets du sexe sur la pharmacocinétique de la thalidomide n'a été réalisé, mais l'analyse des données concernant la thalidomide ne révèle aucune différence significative liée au sexe pour ce qui est des paramètres pharmacocinétiques.

- **Polymorphisme génétique :**

La pharmacocinétique de la thalidomide chez les patients présentant un polymorphisme génétique n'a pas été déterminée.

- **Origine ethnique :**

Les différences pharmacocinétiques liées à la race n'ont pas fait l'objet d'études.

- **Insuffisance hépatique :**

La pharmacocinétique de la thalidomide chez les patients atteints d'insuffisance hépatique n'a pas été déterminée.

- **Insuffisance rénale :**

La pharmacocinétique de la thalidomide chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'a pas été déterminée. Dans une étude incluant des patients atteints de MM encore jamais traité ayant reçu THALOMID (sous forme de schéma MPT), 33 % des sujets sous MPT avaient une ClCr < 50 mL/min au

départ. Compte tenu que des métabolites pharmacologiquement actifs sont éliminés dans l'urine, il faut surveiller étroitement toute réaction indésirable chez les grands insuffisants rénaux.

- **Patients VIH-positifs :**

Il ne semble y avoir aucune différence significative entre les paramètres pharmacocinétiques mesurés chez les sujets humains en bonne santé et les patients VIH positifs après l'administration d'une dose simple d'une capsule de thalidomide bioéquivalente à THALOMID.

- **Patients atteints de myélome multiple :**

La pharmacocinétique de la thalidomide chez les patients souffrant de myélome multiple n'a pas fait l'objet d'une caractérisation complète.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Garder hors de la portée des enfants.

12 Instructions particulières de manipulation du produit

À l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune donnée publiée sur l'absorption cutanée de la thalidomide. La plupart des établissements de santé recommandent le port de gants de latex pendant la manipulation des agents chimiothérapeutiques. Les professionnels de la santé peuvent envisager le port de gants lorsqu'ils manipulent directement les capsules de THALOMID (capsules de thalidomide), en plus du lavage de mains standard. Les femmes qui pourraient ou prévoient devenir enceintes peuvent manipuler les capsules de THALOMID à la condition de porter des gants de latex.

À moins de circonstances exceptionnelles, il ne faut pas modifier l'emballage de THALOMID. Le cas échéant, seul le pharmacien peut s'en charger.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

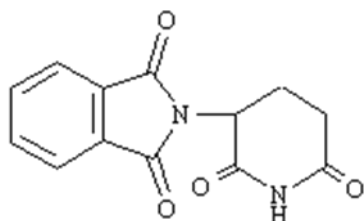
Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses : thalidomide

Nom chimique : α -(N-phthalimido) glutarimide

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{13}H_{10}N_2O_4$, 258.2 g

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : La thalidomide est une poudre de blanchâtre à blanche, inodore, cristalline, soluble à 25 °C dans le diméthyle sulfoxyde et peu soluble dans l'eau et l'éthanol. La fraction glutarimide renferme un centre asymétrique simple et peut, par conséquent, exister sous l'une ou l'autre des deux formes optiquement actives désignées S-(-) ou R-(+). La thalidomide utilisée dans THALOMID renferme un mélange égal des formes S-(-) et R-(+) et présente donc une rotation optique nette de zéro.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Myélome Multiple

Étude IFM 99-06

Caractéristiques démographiques et plan de l'étude

L'efficacité et l'innocuité de THALOMID (capsules de thalidomide) ont été évaluées chez des patients atteints de MM lors de l'étude IFM 99-06. Il s'agit d'une étude multicentrique randomisée ouverte avec groupe parallèle qui comparait la thalidomide en association avec du melphalan et de la prednisone (MPT) au melphalan plus prednisone (MP) pendant 12 cycles de six semaines chez des patients ayant récemment reçu un diagnostic de MM. Cette étude a été réalisée selon un protocole ouvert, mais le paramètre principal, survie globale (SG), était un paramètre objectif.

Les patients du groupe traité par MPT ont reçu la thalidomide par voie orale à raison d'une dose de départ de 200 mg/jour portée à une dose de 400 mg/jour après deux à quatre semaines en l'absence de réactions indésirables majeures. Le melphalan a été administré à raison de 0,25 mg/kg/jour et la prednisone, à raison de 2 mg/kg/jour des Jours 1 à 4, toutes les six semaines pendant 12 cycles. Le groupe traité par MP a utilisé le même schéma posologique de melphalan et de prednisone que le groupe traité par MPT. Tous les sujets recevaient des bisphosphonates. Les caractéristiques démographiques sont présentées au Tableau 10.

Les visites étaient prévues à trois mois et six mois, puis tous les six mois par la suite, jusqu'à l'arrêt du traitement ou jusqu'au décès.

Tableau 10: Caractéristiques démographiques – Population IdT (étude IFM 99-06)

Caractéristiques démographiques	MPT (n = 125)	MP (n = 196)
Âge (ans)		
N	125	196
Moyen \pm écart-type	69,7 \pm 2,9	69,7 \pm 2,7
Médian	69,2	9,5
Minimum, maximum	64,76	65,75
Groupe d'âge (ans) – n (%)		
< 70	75 (60)	112 (57)
\geq 70	50 (40)	84 (43)
Sexe – n (%)		
Masculin	63 (50)	109 (56)
Féminin	62 (50)	87 (44)
Race – n (%)		
Blanche	124 (> 99)	194 (99,0)
Autre	0 (0)	2 (1)
Non précisée	1 (< 1)	0 (0)
Stade MM (Durie Salmon) – n (%)		
I	13 (10,4)	18 (9,2)
II	33 (26,4)	50 (25,6)
III	79 (63,2)	127 (65,1)
Manquant	0	1 (0,5)
Stade ISS – n (%)		
I	38 (30,4)	61 (31,1)
II	42 (33,6)	67 (34,2)
III	32 (25,6)	54 (27,6)
Manquant	13 (10,4)	14 (7,1)

La durée médiane de l'exposition à la thalidomide a été de 10,5 mois et la posologie quotidienne médiane de thalidomide a été de 217,4 mg (Tableau 11).

Tableau 11: Durée de l'exposition et dose quotidienne moyenne de thalidomide dans le groupe traité par MPT (n = 109)

Paramètre	Durée du Tx par thalidomide en mois ¹	Posologie quotidienne de thalidomide en mg
Moyenne ² \pm É.-T	9,9 \pm 6,1	238,1 \pm 99,7
Médiane	10,5	217,4
Q1, Q3	4,5, 15,2	160,1, 326,0
Minimum, maximum	0,4, 26,9	75,3, 400,0

1. Nombre de mois entre la première et la dernière dose, y compris les périodes d'interruption.

2. Calculée pour chaque sujet. Les moyennes individuelles ont ensuite servi à calculer la moyenne et l'É.-T. pour le groupe traité.

Q1 = 25e percentile; Q3 = 75e percentile; les sujets toujours sous THALOMID au 8 octobre 2005 ont été exclus des calculs.

Résultats de l'étude

Survie globale – Population en intention de traiter (IdT)

La survie globale était définie comme l'intervalle entre la randomisation et le décès de toutes causes. Deux analyses sont présentées. La première étape se terminait le 8 octobre 2005, tandis que la seconde se terminait le 8 janvier 2007. Pour la première des deux étapes chez les patients toujours vivants au moment de l'analyse (n = 240) ou « perdus de vue » avant documentation du décès (n = 1), la SG a été censurée à la dernière date à laquelle le patient était avéré vivant. Toutes les données censurées correspondaient à une censure administrative, à l'exception du patient qui a été perdu de vue. Pour la seconde étape, les données de suivi ont été obtenues pour 15 mois de plus. Le suivi additionnel a permis d'observer environ 30 % de décès supplémentaires (268 contre 206) et une augmentation d'environ 40 % (51,5 mois, contre 36,8 mois) de la durée médiane du suivi. La méthodologie statistique et la censure utilisées pour cette mise à jour de la SG ont été identiques à ce qui avait été utilisé pour la première étape. Le Tableau 12 résume la SG par traitement pour la population en IdT.

Tableau 12: Sommaire de la survie globale (SG) – Population en IdT (étude IFM 99-06)

SG	Étape du 8 octobre 2005		Étape du 8 janvier 2007	
	MPT (n = 125)	MP (n = 196)	MPT (n = 125)	MP (n = 196)
Décès – n (%)	43 (34,4)	97 (49,5)	62 (49,6)	128 (65,3)
Censure – n (%)	82 (65,6)	99 (50,5)	63 (50,4)	68 (34,7)
Suivi (mois)				
Médiane	36,8	34,1	51,3	46,9
IC à 95 %	30,0 - 43,5	26,8 - 41,4	43,8 - 58,7	38,5 - 55,4
Durée de la SG (mois)				
Médiane	53,6	32,2	51,6	33,2
IC à 95 %	43,4 - 63,8	23,9 - 40,5	42,7 - 60,4	27,0 - 39,4
Rapport des cotes (IC à 97,5 %)¹	0,56 (0,37 - 0,84)	1	0,59 (0,42 - 0,84)	1
Valeur p^2	0,0012		0,0008	

1. Selon le modèle des risques proportionnels comparant les fonctions de risque en lien avec les groupes traités (MPT:MP)
2. Selon un test log-rank bilatéral appliqué aux différences des courbes de survie entre les groupes traités

Au 8 octobre 2005, la durée médiane du suivi était de 36,8 mois et des valeurs similaires ont été enregistrées dans les deux groupes traités (34,1 et 36,8 mois dans les groupes traités par MP et MPT, respectivement). Ces données indiquent que le suivi a été suffisant pour évaluer adéquatement le paramètre principal, la SG, dans tous les groupes traités. Au 8 janvier 2007, le temps de suivi médian

inverse de Kaplan-Meier était de 51,5 mois et des valeurs similaires étaient obtenues dans tous les groupes traités (51,3 et 46,9 mois dans les groupes sous MPT et MP, respectivement).

Les résultats de ces analyses ont montré que, tant à la première qu'à la seconde étape, le traitement par MPT a été supérieur au traitement par MP pour ce qui est de prolonger la SG, avec une augmentation médiane de la survie de 21,4 mois à la première des deux étapes. Au moment de la seconde étape, les résultats sont similaires, avec une augmentation médiane de la survie de 18,4 mois.

À la première étape, les patients du groupe traité par MPT présentaient une réduction de 44 % ($p = 0,0012$) du risque de mortalité par rapport aux patients du groupe traité par MP. À la seconde étape, selon l'estimation obtenue au moyen d'un modèle à risques proportionnels, les patients du groupe sous MPT présentaient une réduction de 41 % ($p = 0,0008$) du risque de mortalité comparativement aux patients du groupe traité par MP.

Un graphique de Kaplan-Meier de la SG par groupe traité pour la population en IdT au 8 janvier 2007 est présenté à la Figure 1.

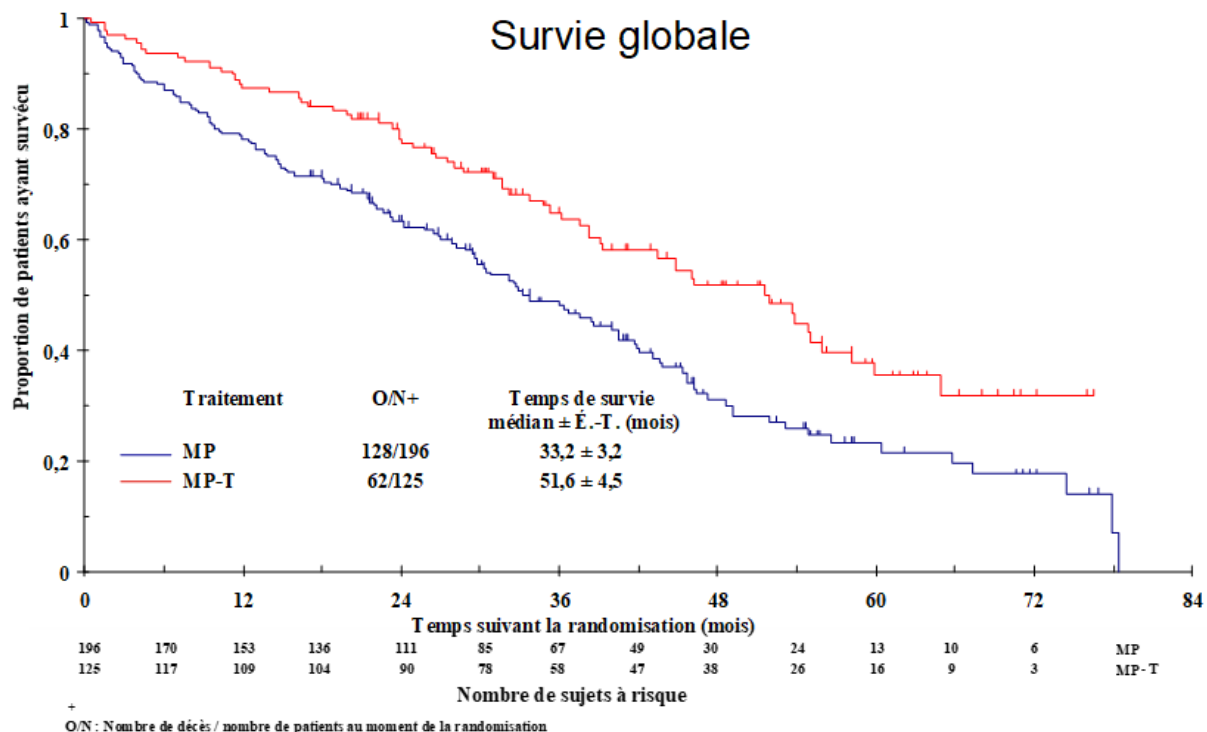


Figure 1: Survie globale mise à jour – Population en IdT au 8 janvier 2007

Légende : IdT = intention de traiter; MP = melphalan-prednisone; MPT = melphalan-prednisone plus THALOMID; N = nombre de patients au moment de la randomisation; O = nombre de décès; É.-T. = écart-type. Noter : Les traits long de la courbe de survie indiquent un moment censuré.

Le taux de SG à 1, 2, 3 et 4 ans est présenté par traitement pour la population en IdT dans le Tableau 13.

Tableau 13: Survie globale (SG) à 1, 2, 3 et 4 ans selon le groupe traité – Population en IdT

(Étude IFM-99-06)		
SG (%)	MPT (n = 125)	MP (n = 196)
An 1 – n	99	134
Estimation (%)	87,5	77,7
IC à 95 %	81,6 - 93,4	71,7 - 83,7
An 2 – n	68	86
Estimation (%)	78,2	62,2
IC à 95 %	70,4 - 86,0	54,9 - 69,6
An 3 – n	43	44
Estimation (%)	65,1	47,5
IC à 95 %	55,2 - 75,1	39,1 - 56,0
An 4 – n	20	16
Estimation (%)	55,2	31,1
IC à 95 %	43,5 - 66,8	21,3 - 40,8

IC = intervalle de confiance; IdT = intention de traiter; MP = melphalan-prednisone; MPT = melphalan-prednisone plus thalidomide; n = nombre de sujets à risque; SG = survie globale. Noter : Ce sommaire exclut toute observation postérieure au 8 octobre 2005.

Dans la population en IdT, le taux de SG est demeuré plus élevé dans le groupe sous MPT que dans le groupe sous MP aux ans 1, 2, 3 et 4.

Survie sans progression

La survie sans progression (SSP) était définie par l'intervalle entre la randomisation et une première progression ou le décès de toutes causes, selon la première des deux occurrences. Les patients étaient censurés à la dernière date à laquelle on les savait en vie sans progression. Le Tableau 14 résume la SSP par traitement pour la population en IdT.

Tableau 14: Sommaire du temps de survie sans progression (SSP) – Population en IdT (Étude IFM 99-06)

Paramètre	MPT (n = 125)	MP (n = 196)
Survie sans progression (SSP)		
Progression ou décès – n (%)	67 (53,63)	152 (77,6)
Censuré – n (%)	58 (46,4)	44 (22,4)
Temps global de SSP (mois)		
Médian	27,6	17,2
IC à 95 %	22,6 - 32,6	14,3 - 20,2
Rapport des cotes (IC à 97,5 %)^{1,2}	0,45 (0,32 - 0,62)	1
Valeur $p^{2,3}$	< 0,0001	

1. Selon le modèle de risques proportionnels comparant les fonctions de risque associées aux groupes traités (MP:MPT)
2. Comparaison MPT:MP
3. Selon un test log-rank bilatéral non stratifié appliqué aux différences de courbes de survie entre les groupes traités.

Noter : Ce sommaire exclut toute observation postérieure au 8 octobre 2005. La médiane se fonde sur l'estimation de Kaplan-Meier.

Résultats d'un autre essai clinique

Dans une autre étude chez des patients atteints de MM encore jamais traité, où THALOMID (sous forme de schéma MPT) servait de groupe comparateur, les patients > 75 ans sous THALOMID (sous forme de MPT) à raison de 100 mg/jour comme dose de départ (n = 188) ont obtenu une SSP médiane de 19,2 mois.

15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

Le profil de toxicité aiguë de la thalidomide a été évalué dans une étude réalisée en 1960 par Distillers Biochemicals. La thalidomide a été administrée à des souris albinos mâles par voie orale à des doses non spécifiées. Une DL₅₀ orale de > 5 000 mg/kg a été obtenue. Des cochons d'Inde à qui on avait administré une dose orale de 650 mg/kg sont devenus calmes et léthargiques; tandis que ceux à qui on avait administré une dose de 400 mg/kg par voie intramusculaire n'ont manifesté aucun effet.

Toxicité chronique

Le profil de toxicité chronique de la thalidomide a été évalué lors d'une série d'études de toxicologie orale d'une durée allant jusqu'à 13 semaines chez des souris et des rats à des doses de 30, 300 et 3 000 mg/kg/jour et d'une durée allant jusqu'à 52 semaines chez des chiens à des doses de 43, 200 et 1 000 mg/kg/jour.

Chez les souris, une hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire de légère à modérée a été observée à partir de la dose de 300 mg/kg/jour chez les mâles (cinq fois l'exposition humaine) et à partir de la dose de 3 000 mg/kg/jour chez les femelles (neuf fois l'exposition humaine). Une augmentation du poids des foies a été notée à la dose de 3 000 mg/kg/jour chez les mâles (13 fois l'exposition humaine) et les femelles. Chez les rats, on a observé une diminution de la T4 totale et libre à partir de 300 mg/kg chez les mâles (10 fois l'exposition humaine) et de 30 mg/kg/jour chez les femelles (cinq fois l'exposition humaine). Les taux de TSH n'ont pas été mesurés. Chez les chiennes, la prolongation du cycle œstral ou l'absence d'œstrus et une augmentation dose-dépendante de la gravité de la dilatation des canaux galactophores et l'hyperplasie de l'épithélium glandulaire ont été notées à partir de 43 mg/kg/jour (moins que l'exposition humaine). Des anomalies des tissus mammaires ont aussi été observées après quatre semaines sans médicament. Chez des chiens mâles, une accumulation de bouchons biliaires a été observée à 1 000 mg/kg/jour (quatre fois l'exposition humaine).

Les marges d'exposition ont été obtenues en comparant l'ASC_{0-t} des animaux et l'ASC₀₋₂₄ de volontaires en bonne santé ayant reçu une dose de 200 mg de thalidomide.

Toxicologie particulière

La thalidomide est indiquée en association avec le melphalan et la prednisone. Aucune étude de toxicité n'a été effectuée sur cette association médicamenteuse.

Génotoxicité

La thalidomide n'est pas génotoxique (ni mutagène ni clastogène) selon le test de mutation bactérienne inverse *in vitro* de Ames (*S. typhimurium* et *E. coli*), le test de mutation directe XPRT (xanthine-guanine phosphoribosyl transférase) sur des cellules d'ovaire de hamster chinois AS52 *in vitro* et lors du test du micronoyau de la souris *in vivo*.

Cancérogénicité

Des études de cancérogénicité de deux ans ont été réalisées chez des souris mâles et femelles à qui on a administré des doses de 100, 1 000 et 3 000 mg/kg/jour, à des rats mâles à qui on a administré des doses de 20, 160 et 300 mg/kg/jour et à des rats femelles à qui on a administré des doses de 30, 300 et 3 000 mg/kg/jour. Aucun effet tumorigène lié à la molécule n'a été observé avec les doses les plus élevées chez les souris mâles et femelles (neuf à 14 fois l'exposition humaine) et chez les rats mâles (12 fois l'exposition humaine). Chez les rates, on n'a observé aucun effet tumorigène à 300 mg/kg/jour (16 fois l'exposition humaine). La survie a été significativement réduite à 3 000 mg/kg/jour (37 fois l'exposition humaine) ce qui a empêché l'interprétation des signes de cancérogénicité.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Fertilité et développement embryonnaire (segment I)

Des études de fertilité ont été réalisées chez des lapins mâles à 30, 150 et 500 mg/kg/jour et des lapines à 10, 50 et 100 mg/kg/jour. Chez les mâles traités, on n'a noté aucun changement du taux de saillies, mais une légère réduction des taux de fertilité et de gravidité chez les lapines a été observée à 500 mg/kg/jour. Des effets pathologiques et histopathologiques testiculaires (dégénérescence de légère à modérée de l'épithélium germinal) ont aussi été observés chez les lapins mâles aux doses \geq 30 mg/kg/jour (six fois et demie la dose clinique de 200 mg, établie selon la surface corporelle). La thalidomide a été détectée dans le sperme avec toutes les doses. Chez les femelles traitées, on n'a noté aucun effet lié à la molécule sur le plan de la saillie, de la fertilité et des taux de gravidité jusqu'à 100 mg/kg/jour. Embryo-fetal development (segment II).

Développement embryofœtal (segment II)

Une étude d'établissement des doses (segment II) a été effectuée sur des lapines gravides qui ont reçu de la thalidomide à 10, 20, 60 et 180 mg/kg/jour des jours 7 à 19 de la gestation. Aucun signe de toxicité maternelle n'a été observé jusqu'aux doses de 180 mg/kg/jour (trois fois l'exposition humaine). La DSENO (dose sans effet nocif observé) pour les effets sur la reproduction a été évaluée à 20 mg/kg/jour (moins que l'exposition humaine) et se fonde sur la baisse du nombre moyen de fœtus vivants, l'augmentation du nombre moyen de résorptions totales (précoces + tardives) et précoces et l'augmentation du pourcentage des produits de la conception résorbés par portée à partir de 60 mg/kg/jour. Une augmentation du nombre moyen de fœtus morts a été notée à 180 mg/kg/jour. La DSENO pour les effets sur le développement embryonnaire a été établie à 20 mg/kg/jour puisqu'un nombre plus grand de fœtus et de portées manifestant des malformations congénitales a été noté à 60 et 180 mg/kg/jour.

Aucune étude pivot de segment II n'a été effectuée puisque la thalidomide est un agent tératogène humain connu (voir [2 Contre-indications](#)).

Développement pré- et post-natal (segment III)

Des lapines gravides ont reçu de la thalidomide à raison de 30, 150 et 500 mg/kg/jour du sixième jour de la gestation jusqu'au 28e jour de l'allaitement. Une augmentation du nombre d'avortements liés à la thalidomide a été observée à partir de 30 mg/kg/jour (six fois et demie la dose clinique de 200 mg, selon la surface corporelle). Les rejets des femelles traitées par thalidomide ont été moins viables, puisqu'on a observé une augmentation du nombre de femelles ayant donné naissance à des rejets morts-nés et du nombre de femelles dont tous les rejets sont décédés entre les jours 1 à 4 et 5 à 29 de vie, à partir de la dose de 30 mg/kg/jour. Aux doses de 150 et 500 mg/kg/jour, on a observé un nombre moindre de rejets vivants, un nombre accru de rejets morts-nés, un nombre accru de rejets morts, moribonds ou euthanasiés des jours 1 à 49 post-nataux et une baisse du nombre de rejets par portée ayant survécu durant toute la période pré-sevrage (jusqu'au Jour 49). La thalidomide n'a pas été associée à des retards de développement post-nataux, y compris en ce qui concerne les facultés d'apprentissage et mnésiques.

Exposition fœtale et par le lait maternel

Lors d'une étude de toxicologie du développement réalisée chez des lapins, la thalidomide, une molécule lipophile, était présente dans le lait à des concentrations similaires ou légèrement supérieures à ce qui s'observe au niveau systémique. La thalidomide a aussi été détectée dans le plasma fœtal après l'administration de la molécule à des lapines gravides.

Toxicologie particulière

Système nerveux central et appareil respiratoire

Des évaluations neurocomportementales ont été effectuées lors d'essais de 13 semaines sur la toxicité des doses répétées chez des rats (30, 300, 3 000 mg/kg/jour) et de 52 semaines chez des chiens (43, 200, 1 000 mg/kg/jour). L'effet de la thalidomide sur la fréquence respiratoire a été évalué dans l'étude de 52 semaines sur des chiens. On n'a noté aucun signe de nature toxicologique lors des deux études.

Appareil cardiovasculaire

Test I_{Kr} *in vitro* : L'effet de la thalidomide sur les courants hERG rebonds a été évalué sur des cellules HEK-293 transfectées. Aux doses de 25 µg/mL (96,8 µM) et de 75 µg/mL (290 µM) de thalidomide, le courant hERG rebond a été inhibé de 23,1 % ($p > 0,05$) et de 31 % ($p < 0,01$), respectivement, comparativement au DMSO. Le degré d'inhibition n'a pas été suffisant pour calculer une CI_{50} ou une CI_{25} .

Test du potentiel d'action sur fibres de Purkinje *in vitro* : Des fibres de Purkinje ventriculaires isolées provenant de chiens Beagle mâles ont été exposées à des doses de 0,125, 1,25, 12,5 et 125 µg/mL de thalidomide. À 12,5 et 125 µg/mL, une réduction dose-dépendante de la durée du potentiel d'action (DPA) a été observée à 60 % de repolarisation (DPA₆₀) et 90 % de repolarisation (DPA₉₀). Cette réduction a été statistiquement significative à 125 µg/mL. La réduction a été plus marquée avec la DPA₆₀ qu'avec la DPA₉₀, indiquant une inhibition des canaux calciques cardiaques déclenchée à environ 12,5 µg/mL. Une diminution non liée à la dose du taux maximum de dépolarisation a été notée à 125 µg/mL.

Données d'innocuité cardiovasculaire *in vivo* : Lors de l'étude de toxicité de doses répétées de 52 semaines sur des chiens (43, 200 et 1 000 mg/kg/jour), un ralentissement dose-dépendant et statistiquement significatif de la fréquence cardiaque a été observé chez les femelles à 200 mg/kg (102 bpm) et 1 000 mg/kg/jour (98 bpm) comparativement aux témoins (126 bpm). On n'a observé aucun signe chez les mâles. Le QTc n'a pas été analysé *in vivo*.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **THALOMID®**

Capsules de thalidomide

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **THALOMID**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **THALOMID**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

THALOMID ne peut être servi qu'aux patients inscrits au programme RevAid® et qui répondent à tous ses critères d'admissibilité. RevAid est un programme de distribution contrôlée de THALOMID.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

THALOMID ne doit être prescrit que par un professionnel de la santé qui connaît bien l'utilisation des médicaments anticancéreux et qui est inscrit à RevAid.

Les effets secondaires graves associés à l'utilisation de THALOMID incluent :

- Anomalies congénitales, décès du bébé à naître et avortement spontané
- Neuropathie périphérique (atteinte des nerfs périphériques entraînant un engourdissement, des fourmillements, une perte de sensibilité et de la douleur)
- Caillots sanguins dans les veines et dans les artères.
- Problèmes de foie pouvant entraîner la mort
- Réaction allergique grave appelée anaphylaxie

THALOMID n'est accessible qu'en vertu d'un programme de distribution contrôlée appelé RevAid.

À quoi sert THALOMID :

THALOMID est utilisé pour traiter les patients âgés de 65 ans et plus qui sont atteints de myélome multiple (MM) encore jamais traité. THALOMID est utilisé en association avec le melphalan et la prednisone.

Comment fonctionne THALOMID:

THALOMID agirait de plusieurs façons afin d'enrayer ou de ralentir la croissance des cellules cancéreuses.

Les ingrédients de THALOMID sont :

Ingrédients médicinaux : Thalidomide

Ingrédients non médicinaux : amidon prégélatinisé, dioxyde de titane, encre noire, oxyde de fer jaune (capsule de 100 mg), oxyde de fer noir (capsule de 100 mg), stéarate de magnésium.

THALOMID se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Capsules : 50 mg et 100 mg.

N'utilisez pas THALOMID dans les cas suivants :

- vous êtes enceinte, pourriez devenir enceinte ou vous devenez enceinte pendant le traitement par THALOMID. Même une seule dose (une capsule de THALOMID de n'importe quelle teneur) prise par une femme enceinte peut causer de graves anomalies congénitales.
- vous allaitez
- vous êtes un patient de sexe masculin et êtes incapable de suivre ou respecter les mesures contraceptives du programme Revaïd
- vous êtes allergique à la thalidomide, à la lénalidomide ou à la pomalidomide ou à l'un ou l'autre des ingrédients de THALOMID.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser THALOMID, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- vous souffrez ou avez souffert de problèmes sanguins tels que des caillots sanguins
- vous avez des problèmes de foie
- vous avez eu des convulsions
- vous prenez des médicaments pour stimuler la production de globules rouges par la moelle osseuse ou d'autres médicaments susceptibles de causer de la somnolence
- vous prenez une hormonothérapie substitutive ou un contraceptif hormonal. Il y a un risque de caillots sanguins associé au traitement par THALOMID. Ce risque est plus élevé si vous suivez également une hormonothérapie substitutive ou prenez un contraceptif hormonal.
- vous présentez une neuropathie périphérique (ressentez de l'engourdissement, des fourmillements ou de la douleur ou une sensation de brûlure aux pieds ou aux mains)
- vous fumez, souffrez d'hypertension artérielle ou d'hypercholestérolémie
- vous avez le VIH
- vous avez déjà présenté une hépatite B ou une hépatite C (infection virale du foie)
- vous avez eu une greffe d'organe
- vous avez plus de 75 ans

Autres mises en garde :

Seconds cancers: Des seconds cancers, notamment, des cas de leucémie myéloïde aiguë (LMA) et de syndrome myélodysplasique (SMD), qui sont des types de cancer du sang, ont été signalés chez un petit nombre de patients traités par THALOMID en association avec le melphalan et la prednisone. Les patients doivent s'adresser à leur médecin s'ils ont des inquiétudes au sujet de l'accroissement de leur propre risque de développer d'autres cancers.

Anomalies congénitales et contraception:

THALOMID peut provoquer de **graves anomalies congénitales ou le décès du bébé à naître, et toutes les méthodes contraceptives peuvent échouer**. Pour prendre ce médicament, vous devez répondre aux critères suivants:

Femmes fertiles, même si vous avez des antécédents d'infertilité ou si vous n'avez plus vos règles :

- Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelles sont les méthodes contraceptives qui vous conviendront pendant le traitement par THALOMID.
- Vous devez utiliser au moins deux méthodes contraceptives efficaces simultanément pendant tout rapport hétérosexuel. Toutes les méthodes contraceptives peuvent échouer. C'est pourquoi il est important d'utiliser deux méthodes simultanément.

- vous devez utiliser deux méthodes contraceptives efficaces:
 - pendant au moins quatre semaines avant le début du traitement par THALOMID
 - pendant le traitement par THALOMID
 - pendant les interruptions du traitement par THALOMID, et
 - pendant au moins quatre semaines après avoir cessé le traitement par THALOMID.
- Vous devez avoir deux tests de grossesse négatifs avant de commencer le traitement :
 - le premier, 7 à 14 jours avant de commencer le traitement; et
 - le second, dans les 24 heures précédant le début du traitement.
- Des tests de grossesse doivent être réalisés au cours du traitement :
 - une fois par semaine pendant les quatre premières semaines, et
 - une fois toutes les quatre semaines (ou toutes les deux semaines si vos menstruations sont irrégulières) pour la suite du traitement même en cas d'interruption temporaire du traitement
 Les résultats de ces tests doivent être négatifs.
- Vous devez subir un test de grossesse final quatre semaines après avoir cessé THALOMID.
- **Si vous devenez enceinte pendant le traitement par THALOMID, contactez immédiatement votre professionnel de la santé et arrêtez de prendre THALOMID.**

Si vous n'avez pas vos règles ou si vous présentez des saignements menstruels anormaux, communiquez avec votre professionnel de la santé. Vous allez devoir passer un test de grossesse.

Hommes:

THALOMID est présent dans le sperme des hommes qui prennent ce médicament.

Utilisez un condom chaque fois que vous avez un rapport sexuel avec une femme enceinte ou fertile.

Cette mesure est obligatoire, même si vous avez subi avec succès une vasectomie. Le port du condom est obligatoire :

- pendant le traitement par THALOMID
- pendant les interruptions du traitement, et
- pendant quatre semaines après avoir cessé le traitement par THALOMID

Ne faites pas de dons de sperme pendant que vous prenez THALOMID et pendant quatre semaines après l'arrêt de THALOMID.

Informez votre partenaire sexuelle fertile que :

- vous prenez THALOMID,
- il y a un risque d'anomalies congénitales, de mortinatalité ou d'avortement spontané si un bébé à naître est exposé à votre sperme, et
- vous devez utiliser un condom.
- **Si vous croyez que votre partenaire de sexe féminin devient enceinte pendant que vous prenez THALOMID, communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement.**

Tous les patients :

- Ne donnez pas de sang pendant que vous prenez THALOMID et pendant quatre semaines après l'arrêt de THALOMID.
- Ne partagez THALOMID avec personne.
- Ne prenez pas THALOMID si vous n'êtes pas inscrit au programme de distribution contrôlée RevAid ou si vous ne répondez pas à ses critères d'admissibilité.

Hypotension orthostatique : THALOMID peut causer des étourdissements et une baisse de la tension artérielle au moment du passage en position debout. Lorsque vous passez de la position couchée à la position debout, faites une pause et restez assis quelques minutes avant de vous mettre debout.

Conduite et utilisation de machines : THALOMID peut occasionner de la somnolence. Ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner de machinerie tant que vous ne saurez pas de quelle façon THALOMID vous affecte.

Alcool : l'alcool peut exacerber la somnolence causée par THALOMID.

Analyses et examens de santé : Votre professionnel de la santé réalisera des analyses sanguines régulièrement. Les résultats de ces tests indiqueront les effets de THALOMID sur votre sang et votre foie. Si vous avez le VIH, votre charge virale devra être mesurée régulièrement. Avant d'instaurer le traitement par THALOMID, votre professionnel de la santé procédera à un bilan de santé et à un examen de votre système nerveux. Au cours du traitement par THALOMID, il procédera également à des examens réguliers pour détecter tout signe de neuropathie périphérique.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits suivants pourraient interagir avec THALOMID :

- Médicaments susceptibles d'accroître la somnolence, notamment les médicaments visant à traiter l'anxiété, la psychose, l'insomnie, les allergies et la douleur (y compris les antihistaminiques, les anxiolytiques, les hypnotiques, les antipsychotiques, les opiacés, les barbituriques et les somnifères)
- Hormonothérapie substitutive et contraceptifs hormonaux
- Médicaments qui accroissent le risque de neuropathie périphérique notamment la vincristine et le bortézomib
- Stéroïdes, qui peuvent être utilisés dans le traitement de la douleur
- Médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque, notamment les bêtabloquants et les agents anticholinestérase
- Médicaments qui stimulent la production de globules rouges

Comment utiliser THALOMID:

- Prenez THALOMID exactement comme vous l'a indiqué votre professionnel de la santé.
- Prenez les capsules une fois par jour avant le coucher. Cela pourrait vous empêcher d'éprouver de la somnolence à d'autres moments.
- Prenez le médicament à peu près à la même heure tous les jours. Avalez les capsules entières avec de l'eau.
- Les capsules ne doivent être ni coupées, ni mâchées ni ouvertes.
- Gardez les capsules de THALOMID dans l'emballage jusqu'au moment de les prendre.
- Prenez la capsule directement dans l'emballage et mettez-la dans votre bouche. Ne déposez pas la capsule sur un comptoir ou dans une assiette ou un autre contenant avant de la prendre. En cas de contact avec la poudre contenue dans la capsule, lavez la zone exposée à l'eau et au savon.
- Si quelqu'un vous aide à prendre votre médicament, toute femme fertile ou qui prévoit devenir enceinte doit porter des gants avant de manipuler les capsules de THALOMID.

Dose habituelle :

- Patients de plus de 75 ans : 100 mg une fois par jour
- Patients de 75 ans ou moins : 200 mg une fois par jour

Si vous présentez des effets secondaires, votre professionnel de la santé peut réduire la dose, interrompre votre traitement pour une période donnée ou arrêter votre traitement définitivement.

Surdose:

Si vous prenez trop de THALOMID, vous risquez de ressentir de la somnolence. Vous pourriez également remarquer des fourmillements et un engourdissement des mains et des pieds.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de THALOMID, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose de THALOMID :

- Si moins de 12 heures se sont écoulées depuis que vous auriez dû prendre la dose, prenez-la immédiatement.
- Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis que vous auriez dû prendre la dose, ne la prenez pas. Prenez la dose suivante à l'heure prévue le lendemain. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Effets secondaires possibles de l'utilisation THALOMID :

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez THALOMID. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Somnolence ou fatigue
- Tremblements
- Enflure des mains et des pieds
- Vomissements, sécheresse de la bouche, nausées, diarrhée, douleur abdominale haute
- Sensation de faiblesse, fièvre, sensation générale de malaise, enflure
- Douleur au dos
- Dépression, confusion
- Problèmes liés à la fonction sexuelle (incapacité d'avoir des rapports sexuels)
- Sécheresse de la peau
- Baisse de la tension artérielle

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévéres seulement	Dans tous les cas	
Très fréquents			

Neutropénie (faible nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, courbatures et douleur, symptômes pseudogrippaux		✓	
Anémie (diminution du nombre de globules rouges): fatigue, manque d'énergie, pâleur, essoufflement, faiblesse		✓	
Fréquents			
Constipation	✓		
Érythème			✓
Neuropathie périphérique: engourdissements, fourmillements, coordination anormale ou douleur ou sensation de brûlure aux mains ou aux pieds. Peut devenir très grave, douloureuse et invalidante, peut être temporaire ou permanente.		✓	
Étourdissements	✓		
Peu fréquents			
Embolie pulmonaire (EP, caillot de sang dans les poumons) et thrombose veineuse profonde (TVP, caillot de sang dans une veine profonde du bras ou de la jambe) : difficultés respiratoires, douleur à la poitrine, enflure aux bras ou aux jambes			✓
Septicémie (infection sanguine grave) et choc septique : fièvre et grands frissons, parfois compliquée d'hypotension artérielle et de confusion		✓	
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : douleur thoracique irradiant vers les bras, le cou, la mâchoire, le dos ou l'estomac, transpiration et essoufflement, nausées ou vomissements.			✓
Accident vasculaire cérébral ischémique (perturbation de la circulation sanguine vers une partie du cerveau causée par la présence d'un caillot de sang dans une artère du cerveau) : troubles temporaires de la vue ou de l'élocution.			✓
Thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes) : saignements ou ecchymoses (bleus) spontanés		✓	

Bradycardie (ralentissement anormal de la fréquence cardiaque, qui peut être irrégulière ou régulière)		✓	
Pneumonie (infection des poumons) : douleur à la poitrine causée par la respiration ou par la toux, confusion, toux pouvant produire des expectorations, fatigue, fièvre, transpiration et frissons avec tremblements, nausées, vomissements ou diarrhée, essoufflement			✓
Zona : éruption cutanée douloureuse caractérisée par des cloques remplies de liquide ; ces cloques apparaissent le long d'une bande de peau, démangeaisons		✓	
Syncope (évanouissement) : perte de conscience		✓	
État confusionnel : troubles de la mémoire et du raisonnement		✓	
Maladie rénale : nausées, vomissements, fièvre, enflure des extrémités, fatigue, soif, sécheresse de la peau, irritabilité, urine foncées, diminution ou augmentation de la production d'urine, sang dans l'urine, éruption cutanée, gain de poids, perte d'appétit, somnolence, confusion, coma			✓
Rares			
Réaction allergique grave (réaction anaphylactique et/ou œdème angioneurotique) : enflure subite du visage, des lèvres, de la langue; problèmes de gorge en respirant ou en avalant; grave éruption ou démangeaison cutanée; évanouissement; fréquence cardiaque très rapide			✓
Saignements dans l'estomac ou les intestins : selles sanguinolentes ou goudronneuses			✓
Ataxie : troubles de la coordination, démarche instable, difficultés à marcher	✓		
Bloc AV (perturbation des signaux électriques dans le cœur qui provoque un ralentissement anormal des	✓		

battements du cœur) : douleur à la poitrine, fatigue, essoufflement, palpitations, respiration rapide, nausées, étourdissement, évanouissement			
Maladie pulmonaire : essoufflement, respiration sifflante, toux et serrement de poitrine, fatigue, infections pulmonaires plus fréquentes			✓
Insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe pas le sang assez efficacement) : essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention d'eau, manque d'appétit, nausées, fréquence cardiaque rapide ou irrégulière, capacité réduite à faire de l'exercice physique		✓	
Infection de la bouche : plaies dans la bouche, sur les lèvres ou les gencives, mauvaise haleine, douleurs aux dents, aux gencives ou à la mâchoire, irritation, enflure ou saignements des gencives		✓	
Très rares			
Affections du foie notamment une hépatite (inflammation du foie) et réactivation du virus de l'hépatite B ou C (une infection virale du foie antérieure qui redevient active) : démangeaisons cutanées, jaunisse (teint et blanc des yeux jaunes), fièvre, fatigue, douleurs articulaires/musculaires, perte d'appétit, nausées vomissements, douleur au quadrant supérieur droit de l'abdomen, selles pâles et urines foncées			✓
Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), syndrome de Lyell, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (ou DRESS pour drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) (réactions cutanées graves/érythème) : éruption cutanée rougeâtre sur le visage et le corps, peau qui pèle ou			✓

boursouflée, érythème lisse, fièvre, courbatures, symptômes pseudogrippaux, fièvre élevée, enflure des nœuds lymphatiques			
Syndrome de lyse tumorale (mort soudaine et rapide des cellules cancéreuses en raison du traitement) : nausées, essoufflement, fréquence cardiaque irrégulière, troubles du rythme cardiaque, faible débit urinaire, urines troubles, spasmes ou secousses musculaires, fatigue et/ou douleurs articulaires, faiblesse musculaire sévère, et convulsions			✓
Inconnu			
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (infection rare du cerveau): changement de la vision, difficulté à parler, faiblesse des membres, changement de la manière de marcher ou de l'équilibre, engourdissement persistant, diminution ou perte des sensations, perte de mémoire ou confusion			✓
Convulsions : secousses musculaires, altération des émotions, confusion, tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience			✓
Syndrome myélodysplasique (SMD) et leucémie myéloïde aiguë (LMA) (types de cancer du sang) : essoufflement, fatigue, pâleur de la peau, ecchymoses ou saignements, infections, fièvre, sueurs nocturnes, sensation de froid, maux de tête, perte d'appétit	✓		
Rejet de greffe d'organe: symptômes pseudogrippaux (fièvre, frissons, courbature, nausées, toux, essoufflement, sensation de malaise ou de fatigue), douleur dans la région de la greffe, diminution de la quantité d'urine, prise de poids soudaine		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Garder hors de la portée des enfants.

Pour en savoir plus sur THALOMID :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant www.bms.com/ca/fr, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-463-6267.

Le présent dépliant a été rédigé par Bristol-Myers Squibb Canada.

THALOMID et RevAid sont des marques déposées de Celgene Corporation utilisé sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada.

Date d'approbation: 2025-07-22