

Celgene
96 Boulevard Haussmann
75008 Paris, France
Tel. +33 (0) 1 53 42 43 00
Fax +33 (0) 1 53 42 43 20

Paris, le 10 septembre 2007

Objet: Mise sur le marché de REVLIMID (lénalidomide), informations importantes sur le bon usage et la surveillance du traitement

Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), Celgene vous informe de la mise à disposition, le 17 septembre 2007 de son médicament REVLIMID[®] (lénalidomide) 25 mg, 15 mg, 10 mg et 5 mg, gélules.

REVLIMID[®] est indiqué dans le traitement du myélome multiple en association avec la dexaméthasone chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.

REVLIMID[®] est soumis à une prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Il nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

Compte-tenu des **risques tératogènes potentiels** du Revlimid du fait de son analogie avec le thalidomide et de ses risques avérés d'effets indésirables (**myélosuppression, accidents thrombo-emboliques**), un plan de gestion des risques a été mis en place pour ce médicament à la demande des autorités sanitaires. Il comprend en particulier un plan de prévention des grossesses, la surveillance des risques liés à l'utilisation de ce médicament, et la diffusion d'outils d'information et d'éducation.

Ces outils sont regroupés dans un **kit d'information destiné aux prescripteurs et aux pharmaciens** joint à cette lettre. Ce kit contient :

- **le guide d'information prescripteurs et pharmaciens** qui comporte un tableau récapitulant les documents à remettre aux patients, la périodicité des consultations et des examens biologiques ;
- **un accord de soins** à faire signer à tous vos patients avant toute prescription de légalidomide ;
- un **carnet patient** incluant des informations sur la sécurité d'emploi et les mesures de suivi du traitement. Pour les femmes susceptibles de procréer, les dates et les résultats des tests de grossesse devront y être systématiquement reportés.

Nous souhaitons attirer votre attention sur des informations importantes en termes de risques liés au traitement par Revlimid.

1- Le risque de myélosuppression (neutropénie, thrombopénie) :

Dans les études cliniques de phase III, des neutropénies de grade 4, parfois fébriles et des thrombopénies de grades 3 et 4 ont été rapportées. Cette toxicité hématologique est dose-dépendante.

Un hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire, numération plaquettaire, hémoglobiniémie et hématocrite, doit être réalisé en début de traitement, de façon hebdomadaire pendant les 8 premières semaines du traitement, puis une fois par mois. Une adaptation de la dose peut être nécessaire en cas de neutropénie et/ou de thrombopénie.

2- Le risque d'accidents thrombo-emboliques :

Il existe un risque accru de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire chez les patients atteints de myélome multiple traités par l'association du légalidomide et de la dexaméthasone. En conséquence, des facteurs de risque thrombo-emboliques, tels que l'administration concomitante d'agents érythropoïétiques ou des antécédents d'accidents thrombo-emboliques, doivent être recherchés avant la prescription. Les patients doivent être informés de ce risque et des signes cliniques évocateurs d'un accident thrombo-embolique.

Chez les patients présentant des facteurs de risque associés, la prescription d'anti-thrombotiques à visée prophylactique doit être envisagée.

3- Le risque d'hypothyroïdie :

Des cas d'hypothyroïdie ont été rapportés dans les essais cliniques, une surveillance de la fonction thyroïdienne est par conséquent recommandée.

4- Le risque potentiel de neuropathie périphérique en cas de traitement prolongé :

Compte-tenu de l'analogie structurelle du légalidomide avec le thalidomide connu pour induire des neuropathies périphériques sévères, la survenue de neuropathies doit être particulièrement recherchée.

5- Les modalités d'adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale :

L'élimination du lénalidomide est essentiellement rénale. La posologie doit être réduite chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min (voir rubrique 4.2 du RCP ou le guide d'information prescripteurs et pharmaciens).

6- le risque tératogène potentiel :

Compte-tenu des données disponibles et de l'analogie structurale du lénalidomide avec le thalidomide, l'administration de lénalidomide est contre-indiquée en cas de grossesse et nécessite la mise en place d'un programme de prévention des grossesses.

Bien que le myélome multiple soit une maladie essentiellement observée chez les sujets âgés, des **femmes susceptibles de procréer** peuvent être concernées. Toute femme ne répondant aux critères tels que définis en rubrique 4.4 du RCP doit être considérée comme susceptible de procréer.

6a- Toutes les femmes susceptibles de procréer doivent:

Avant le début du traitement :

- Etre informées du caractère tératogène potentiel du lénalidomide et de la nécessité d'éviter toute grossesse
- Lire attentivement et signer l'accord de soins
- Utiliser une méthode de contraception efficace pendant 4 semaines avant le début du traitement
- Et à l'issue de ces 4 semaines, faire un test sérologique de grossesse datant de moins de trois jours avant le début du traitement.

Pendant le traitement :

- Poursuivre la méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement y compris en cas d'interruption du traitement
- Effectuer un test sérologique de grossesse tous les mois dans les trois jours précédant la prescription.

Après l'arrêt du traitement :

- Poursuivre la méthode de contraception pendant le mois suivant l'arrêt du lénalidomide et effectuer un test de grossesse 4 semaines après la fin du traitement.

Nous attirons votre attention sur le fait que **l'utilisation des œstroprogestatifs n'est pas recommandée** en raison d'un risque accru d'accidents thrombo-emboliques veineux chez les patients atteints de myélomes multiples et traités par l'association lénalidomide et dexaméthasone. Des exemples de méthode de contraception efficace dans le cadre du traitement par lénalidomide figurent en rubrique 4.4 du RCP.

Le prescripteur doit reporter systématiquement la date et les résultats des tests de grossesse dans le carnet de suivi de la patiente.
La délivrance du lénalidomide devra avoir lieu au plus tard 7 jours après la prescription et au vu du carnet de suivi complété .

6b- Tous les hommes, ayant une partenaire susceptible de procréer et n'utilisant pas de méthode contraceptive, doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement, y compris en cas d'interruption des prises, et pendant 1 semaine après l'arrêt du traitement. En effet, les données sur un éventuel passage du lénalidomide dans le sperme ne sont pas disponibles à ce jour.

6c- Tous les patients doivent :

- Signer un accord de soins dont un exemplaire est à conserver dans leur carnet patient.
- Présenter leur carnet patient à chaque consultation et lors de chaque délivrance du médicament.
- Etre informés que le traitement est strictement personnel et qu'il ne doit jamais être donné à une autre personne.
- Rappporter les gélules non utilisées à leur pharmacien en fin de traitement.
- S'abstenir de tout don de sang ou de sperme pendant la prise de lénalidomide et pendant 1 semaine après la fin du traitement.

Nous vous rappelons qu'en cas de grossesse survenant pendant le traitement par lénalidomide, celui-ci doit immédiatement être interrompu. La patiente doit être orientée vers un spécialiste compétent en tératologie qui pourra évaluer le risque pour l'enfant à naître et la conseiller.

Toute grossesse et tout effet indésirable grave ou inattendu doivent être notifiés au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site de l' Afssaps : www.afssaps.sante.fr).

Pour de plus amples informations, veuillez vous reporter aux rubriques correspondantes du RCP (rubriques 4.2, 4.4, 4.6, 4.8) et au guide d'information prescripteurs et pharmaciens.

N'hésitez pas à contacter notre service de pharmacovigilance (tel N° Vert: 0 800 88 13 28) pour toute demande d'informations complémentaires ou de documents supplémentaires.

Veuillez agréer, Cher Confrère, l'expression de notre considération distinguée.

May Alakl
Directeur Médical

Nathalie Forget
Pharmacien Responsable