RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pomalidomide Grindeks 1 mg gélules
Pomalidomide Grindeks 2 mg gélules
Pomalidomide Grindeks 3 mg gélules
Pomalidomide Grindeks 4 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pomalidomide Grindeks 1 mg gélules
Chaque gélule contient 1 mg de pomalidomide.
Excipients à effet notoire :
Chaque gélule contient 0,0130 mg de noir brillant PN et 0,0024 mg d'azorubine – carmoisine.

Pomalidomide Grindeks 2 mg gélules
Chaque gélule contient 2 mg de pomalidomide.
Excipients à effet notoire :
Chaque gélule contient 0,0275 mg de jaune soleil FCF et 0,0164 mg de noir brillant PN, 0,0030 mg d'azorubine – carmoisine.

Pomalidomide Grindeks 3 mg gélules
Chaque gélule contient 3 mg de pomalidomide.
Excipients à effet notoire :
Chaque gélule contient 0,0208 mg de noir brillant PN et 0,0039 mg d'azorubine – carmoisine.

Pomalidomide Grindeks 4 mg gélules
Chaque gélule contient 4 mg de pomalidomide.
Excipients à effet notoire :
Chaque gélule contient 0,0259 mg de noir brillant PN et 0,0048 mg d'azorubine – carmoisine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Pomalidomide Grindeks 1 mg gélules
Gélules en gélatine de taille 4 (environ 14 mm x 5 mm) ayant un corps gris clair sur lequel est imprimé P1 à l'encre blanche et une coiffe bleu foncé opaque.

Pomalidomide Grindeks 2 mg gélules
Gélules en gélatine de taille 3 (environ 16 mm x 6 mm) ayant un corps opaque orange sur lequel est imprimé P2 à l'encre blanche et une coiffe bleu foncé opaque.

Pomalidomide Grindeks 3 mg gélules
Gélules en gélatine de taille 2 (environ 18 mm x 6 mm) ayant un corps bleu clair sur lequel est imprimé P3 à l'encre blanche et une coiffe bleu foncé opaque.

Pomalidomide Grindeks 4 mg gélules
Gélules en gélatine de taille 1 (environ 19 mm x 7 mm) ayant un corps bleu opaque sur lequel est imprimé P4 à l'encre blanche et une coiffe bleu foncé opaque.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Pomalidomide Grindeks est indiqué, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, dans le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple qui ont reçu au moins un traitement antérieur comprenant du lénalidomide.

Pomalidomide Grindeks est indiqué, en association avec la dexaméthasone, dans le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs comprenant du lénalidomide et du bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et suivi sous la surveillance de médecins expérimentés dans la prise en charge du myélome multiple.

La poursuite ou la modification de l'administration se basera sur les résultats cliniques et biologiques (voir rubrique 4.4).

Posologie
Pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone
La dose initiale recommandée de Pomalidomide Grindeks est de 4 mg à prendre par voie orale une fois par jour les Jours 1 à 14 de chaque cycle de 21 jours.

Le pomalidomide est administré en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, comme indiqué au Tableau 1.
La dose initiale recommandée de bortézomib est de 1,3 mg/m^2 par voie intraveineuse ou sous-cutanée une fois par jour, selon les jours indiqués au Tableau 1. La dose recommandée de dexaméthasone est de 20 mg à prendre par voie orale une fois par jour, selon les jours indiqués au Tableau 1.

Le traitement par pomalidomide associé au bortézomib et à la dexaméthasone doit être administré jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Tableau 1. Schéma d'administration recommandé pour Pomalidomide Grindeks en association au bortézomib et à la dexaméthasone

Cycles 1-8	Jour (du cycle de 21 jours)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomide (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortézomib (1,3 mg/m^2)	•			•				•			•										
Dexaméthasone (20 mg) *	•	•		•	•			•	•		•	•									

Cycle 9 et suivants	Jour (du cycle de 21 jours)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomide (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortézomib (1,3 mg/m^2)	•							•													
Dexaméthasone (20 mg)*	•	•						•	•												

*Pour les patients âgés de plus de 75 ans, voir Populations particulières.

Modification ou interruption de la dose de pomalidomide

Pour instaurer un nouveau cycle de pomalidomide, le taux de neutrophiles doit être ≥ 1 x 10^9/l et le taux de plaquettes doit être ≥50 x 10^9/l.

Les instructions concernant les interruptions ou réductions de dose pour des effets indésirables liés au pomalidomide se trouvent dans le Tableau 2 et les niveaux de dose sont indiqués dans le Tableau 3 ci-dessous :

Tableau 2. Instructions concernant la modification de la dose de pomalidomide[∞]

Toxicité	**Modification de la dose**
Neutropénie* NAN** < 0,5 x 10^9/l ou neutropénie fébrile (fièvre ≥ 38,5°C et NAN <1 x 10^9/l)	Interrompre le traitement par pomalidomide pendant le reste du cycle. Contrôler la NFS*** chaque semaine.
Retour des NAN à ≥ 1 x 10^9/l	Reprendre le traitement par pomalidomide à un niveau de dose plus faible que le niveau précédent.
Pour chaque diminution suivante < 0,5 x 10^9/l	Interrompre le traitement par pomalidomide.
Retour des NAN à ≥ 1 x 10^9/l	Reprendre le traitement par pomalidomide à un niveau de dose plus faible que le niveau précédent.
Thrombocytopénie Taux de plaquettes < 25 x 10^9/l	Interrompre le traitement par pomalidomide pendant le reste du cycle. Contrôler la NFS*** chaque semaine.
Retour du taux de plaquettes à ≥ 50 x 10^9/l	Reprendre le traitement par pomalidomide à un niveau de dose plus faible que le niveau précédent.
Pour chaque diminution suivante < 25 x 10^9/l	Interrompre le traitement par pomalidomide.
Retour du taux de plaquettes à ≥ 50 x 10^9/l	Reprendre le traitement par pomalidomide à un niveau de dose plus faible que le niveau précédent.
Éruption cutanée Éruption cutanée = Grades 2-3	Envisager une interruption de la dose ou un arrêt du traitement par pomalidomide.
Éruption cutanée = Grade 4 ou formation de cloques (y compris angio-œdème, réaction anaphylactique, éruption exfoliative ou bulleuse ou si suspicion de syndrome de Stevens-Johnson [SJS], de nécrolyse épidermique toxique ou d'une réaction médicamenteuse accompagnée d'une éosinophilie et de symptômes systémiques [DRESS])	Arrêter définitivement le traitement (voir rubrique 4.4).
Autres effets indésirables Autres effets indésirables de ≥ grade 3 liés au pomalidomide	Interrompre le traitement par pomalidomide pendant le reste du cycle. Reprendre à un niveau de dose plus faible que le niveau précédent lors du cycle suivant (l'effet indésirable doit être résolu ou s'être amélioré jusqu'à un grade ≤ 2 avant la reprise de l'administration).

[∞] Les instructions concernant la modification de la dose qui sont indiquées dans ce tableau concernent le pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone et le pomalidomide en association avec la dexaméthasone.

*En cas de neutropénie, le médecin doit envisager l'utilisation de facteurs de croissance. ***NAN - numération absolue des neutrophiles ; ***NFS – numération formule sanguine.

Tableau 3. Réduction de la dose de pomalidomide[∞]

Niveau de dose	**Dose de pomalidomide oral**
Dose initiale	4 mg
Niveau de dose -1	3 mg
Niveau de dose -2	2 mg

Niveau de dose -3	1 mg

∞ La réduction de dose indiquée dans ce tableau concerne le pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone et le pomalidomide en association avec la dexaméthasone.

Si des effets indésirables apparaissent après une réduction de dose à 1 mg, le médicament doit alors être arrêté.

Inhibiteurs puissants du CYP1A2
Si des inhibiteurs puissants du CYP1A2 (p. ex. ciprofloxacine, énoxacine et fluvoxamine) sont administrés conjointement au pomalidomide, réduire la dose de pomalidomide de 50 % (voir rubriques 4.5 et 5.2).
Modification ou interruption de la dose de bortézomib
Pour les instructions concernant les interruptions ou les réductions de dose pour des effets indésirables liés au bortézomib, les médecins doivent se reporter au Résumé des caractéristiques (RCP) du bortézomib.

Modification ou interruption de la dose de dexaméthasone
Les instructions concernant les interruptions ou réductions de dose pour des effets indésirables liés à la dexaméthasone à faible dose se trouvent dans les Tableaux 4 et 5 ci-dessous. Les décisions d'interrompre ou de reprendre la dose restent toutefois à la discrétion du médecin selon le Résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Tableau 4. Instructions concernant la modification de la dose de dexaméthasone

Toxicité	**Modification de la dose**
Dyspepsie de grade 1-2	Maintenir la dose et traiter avec des antihistaminiques (H2) ou équivalents. Diminuer d'un niveau de dose si les symptômes persistent.
Dyspepsie de grade ≥ 3	Interrompre la dose jusqu'à ce que les symptômes soient sous contrôle. Ajouter un antagoniste H2 ou équivalent et reprendre le traitement à un niveau de dose plus faible que le précédent.
Œdème de grade ≥ 3	Utiliser des diurétiques si nécessaire et diminuer la dose d'un niveau.
Confusion ou altération de l'humeur de grade ≥ 2	Interrompre la dose jusqu'à résolution des symptômes. Reprendre le traitement à un niveau de dose plus faible que le niveau précédent.
Faiblesse musculaire de grade ≥ 2	Interrompre la dose jusqu'à ce que la faiblesse musculaire soit revenue à un grade ≤ 1. Reprendre le traitement à un niveau de dose plus faible que le niveau précédent.
Hyperglycémie de grade ≥ 3	Diminuer la dose d'un niveau. Traiter par insuline ou hypoglycémiants oraux si nécessaire.
Pancréatite aiguë	Arrêter la dexaméthasone dans le schéma thérapeutique.
Autres effets indésirables de grade ≥ 3 liés à la dexaméthasone	Arrêter l'administration de la dexaméthasone jusqu'à ce que l'effet indésirable soit revenu à un grade ≤ 2. Reprendre le traitement à un niveau de dose plus faible que le niveau précédent.

Si la récupération des toxicités dure plus de 14 jours, la dose de dexaméthasone doit alors être reprise à un niveau de dose plus faible que le niveau précédent.

Tableau 5. Réduction de la dose de dexaméthasone

Niveau de dose	**Patients âgés ≤ 75 ans** **Dose (Cycles 1-8 : Jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 d'un cycle de 21 jours** **Cycles ≥ 9 : Jours 1, 2, 8, 9** d'un cycle de 21 jours)	**Patients âgés > 75 ans** **Dose (Cycles 1-8 : Jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 d'un cycle de 21 jours** **Cycles ≥ 9 : Jours 1, 2, 8, 9** d'un cycle de 21 jours)
Dose initiale	20 mg	10 mg
Niveau de dose -1	12 mg	6 mg
Niveau de dose -1	8 mg	4 mg

La dexaméthasone doit être arrêtée si le patient est incapable de tolérer 8 mg s'il a ≤ 75 ans ou 4 mg s'il a > 75 ans.

En cas d'arrêt définitif de l'une des composantes du schéma de traitement, la poursuite des autres composantes est à la discrétion du médecin.

Pomalidomide en association avec la dexaméthasone

La dose initiale recommandée de Pomalidomide Grindeks est de 4 mg à prendre par voie orale une fois par jour les Jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours.

La dose recommandée de dexaméthasone est de 40 mg à prendre par voie orale une fois par jour les Jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours.

Le traitement par pomalidomide associé à la dexaméthasone doit être administré jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Modification ou interruption de la dose de pomalidomide

Les instructions concernant les interruptions ou réductions de dose pour des effets indésirables liés au pomalidomide se trouvent dans les Tableaux 2 et 3.

Modification ou interruption de la dose de dexaméthasone

Les instructions concernant la modification de dose de la dexaméthasone se trouvent dans le Tableau 4. Les instructions concernant la réduction de dose pour des effets indésirables liés à la dexaméthasone se trouvent dans le Tableau 6. Les décisions d'interrompre/de reprendre la dose restent toutefois à la discrétion du médecin selon le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) actuel.

Tableau 6. Réduction de la dose de dexaméthasone

Niveau de dose	**Patients âgés ≤ 75 ans** **Jours 1, 8, 15 et 22 d'un cycle de 28 jours**	**Patients âgés > 75 ans** **Jours 1, 8, 15 et 22 d'un cycle de 28 jours**
Dose initiale	40 mg	20 mg
Niveau de dose -1	20 mg	12 mg
Niveau de dose -1	10 mg	8 mg

La dexaméthasone doit être arrêtée si le patient est incapable de tolérer 10 mg s'il a ≤ 75 ans ou 8 mg s'il a > 75 ans.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement de la dose n'est requis pour le pomalidomide.

Pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone
Pour les patients âgés de > 75 ans, la dose initiale de dexaméthasone est la suivante :
- pour les Cycles 1 à 8 : 10 mg une fois par jour les Jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 de chaque cycle de 21 jours
- pour les Cycles 9 et suivants : 10 mg une fois par jour les Jours 1, 2, 8 et 9 de chaque cycle de 21 jours

Pomalidomide en association avec la dexaméthasone
Pour les patients âgés de > 75 ans, la dose initiale de dexaméthasone est la suivante :
- 20 mg une fois par jour les Jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours

Insuffisance hépatique
Les patients dont la bilirubine totale sérique était > 1,5 x LSN (limite supérieure de la normale) étaient exclus des études cliniques. L'insuffisance hépatique exerce un effet modeste sur la pharmacocinétique du pomalidomide (voir rubrique 5.2). Aucun ajustement de la dose initiale de pomalidomide n'est requis pour les patients présentant une insuffisance hépatique définie par les critères de Child-Pugh. Cependant, les patients insuffisants hépatiques doivent être attentivement surveillés pour déceler l'apparition de tout effet indésirable et une réduction ou une interruption du pomalidomide doit être envisagée si nécessaire.

Insuffisance rénale
Aucun ajustement de la dose de pomalidomide n'est requis pour les patients présentant une insuffisance rénale. Les jours d'hémodialyse, les patients doivent prendre leur dose de pomalidomide après l'hémodialyse.
Population pédiatrique
Il n'y a pas d'utilisation pertinente du pomalidomide chez les enfants âgés de 0 à 17 ans pour l'indication du myélome multiple.
En dehors des indications utilisées, le pomalidomide a été étudié chez les enfants âgés de 4 à 18 ans atteints d'une tumeur du cerveau récidivante ou progressive. Les résultats des études n'ont toutefois pas permis de conclure que les bénéfices de cette utilisation l'emportaient sur les risques. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2.

Mode d'administration

Voie orale.
Les gélules de Pomalidomide Grindeks doivent être prises par voie orale chaque jour à la même heure. Les gélules ne doivent pas être ouvertes, cassées ni mâchées (voir rubrique 6.6). Les gélules doivent être avalées entières, de préférence avec de l'eau, avec ou sans nourriture. Si le patient oublie de prendre une dose de pomalidomide un jour, il doit alors prendre la dose prescrite habituelle comme prévu le jour suivant. Le patient ne doit pas modifier la dose pour compenser la dose oubliée les jours précédents.

Il est recommandé de n'appuyer que sur l'une des extrémités de la gélule pour la retirer de la plaquette, ce qui réduit alors le risque de la déformer ou de la briser.

4.3 Contre-indications

- Grossesse
- Femmes en âge de procréer, sauf si les conditions du programme de prévention des grossesses sont remplies (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Hommes incapables de suivre ou de respecter les mesures contraceptives exigées (voir rubrique 4.4).
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tératogénicité

Le pomalidomide ne doit pas être pris pendant la grossesse, car un effet tératogène est attendu. Le

pomalidomide est structurellement apparenté au thalidomide. Le thalidomide est un tératogène humain connu pour provoquer des anomalies congénitales graves. Le pomalidomide s'est révélé tératogène chez le rat et le lapin lorsqu'il était administré pendant la phase d'organogenèse majeure (voir rubrique 5.3).

Les conditions du plan de prévention des grossesses doivent être respectées pour toutes les patientes sauf s'il existe une preuve fiable que la patiente n'est pas en mesurer de procréer.

Critères définissant une femme dans l'impossibilité de procréer

Une patiente ou partenaire d'un patient est considérée comme étant dans l'impossibilité de procréer si elle remplit au moins l'un des critères suivants :
- âge ≥ 50 ans et aménorrhée naturelle depuis ≥ 1 an (l'aménorrhée faisant suite au traitement d'un cancer ou pendant l'allaitement ne suffit pas à exclure un risque de grossesse) ;
- ménopause précoce confirmée par un gynécologue spécialisé ;
- salpingo-ovariectomie bilatérale ou hystérectomie ;
- génotype XY, syndrome de Turner, agénésie utérine.

Informations à communiquer aux patientes

Pour les femmes en âge de procréer, le pomalidomide est contre-indiqué sauf si toutes les conditions suivantes sont respectées :
- Elle comprend le risque tératogène attendu pour l'enfant à naître.
- Elle comprend la nécessité d'utiliser une contraception efficace, sans interruption, pendant au moins 4 semaines avant de commencer le traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 4 semaines après la fin du traitement.
- Même si une femme en âge de procréer présente une aménorrhée, elle doit suivre toutes les recommandations pour une contraception efficace.
- Elle doit être capable de respecter les mesures à prendre pour une contraception efficace.
- Elle a été informée et comprend les conséquences potentielles d'une grossesse et la nécessité de consulter rapidement un médecin s'il existe un risque de grossesse.
- Elle comprend la nécessité de commencer le traitement dès que le pomalidomide lui a été délivré après un test de grossesse négatif.
- Elle comprend la nécessité et accepte de faire un test de grossesse au minimum toutes les 4 semaines sauf en cas de stérilisation tubaire confirmée.
- Elle confirme avoir compris les risques et les mesures de précaution associés à l'utilisation du pomalidomide.

Pour les femmes en âge de procréer, le médecin prescripteur doit s'assurer que :
- La patiente respecte les conditions du programme de prévention des grossesses, et qu'elle les comprend bien.
- La patiente confirme connaître les conditions susmentionnées.

Pour les patients de sexe masculin qui prennent du pomalidomide, les données de pharmacocinétique ont démontré que le pomalidomide est présent dans le sperme humain pendant le traitement. Par mesure de précaution, et en tenant compte des populations particulières ayant un temps d'élimination potentiellement plus long, comme dans le cas d'une insuffisance hépatique, tous les patients de sexe masculins traités par pomalidomide doivent respecter les conditions suivantes :
- Il comprend le risque tératogène attendu s'il a des relations sexuelles avec une femme enceinte ou une femme en âge de procréer.
- Il comprend la nécessité d'utiliser un préservatif s'il a des relations sexuelles avec une femme enceinte ou une femme en âge de procréer qui n'utilise pas de contraception efficace, pendant toute la durée du traitement, pendant les interruptions de dose et pendant les 7 jours qui suivent les interruptions de dose et/ou l'arrêt du traitement. Ceci concerne également les hommes ayant subi une vasectomie. Ils doivent utiliser un préservatif s'ils ont des relations sexuelles avec une femme enceinte ou une femme en âge de procréer, car du liquide séminal peut toujours contenir du pomalidomide même en l'absence de spermatozoïde.
- Il comprend que, si sa partenaire féminine tombe enceinte alors qu'il est sous pomalidomide ou

pendant les 7 jours qui suivent l'arrêt du pomalidomide, il doit immédiatement en informer son médecin traitant. Il est également recommandé que sa partenaire féminine consulte un médecin spécialisé en tératologie pour une évaluation et des conseils.

Contraception
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception efficace pendant au minimum les 4 semaines qui précèdent le traitement, pendant le traitement et pendant au moins 4 semaines après le traitement par pomalidomide et ce, même en cas d'interruption de la dose, sauf si la patiente s'engage à respecter une abstinence stricte et continue qui sera confirmée chaque mois. Si la patiente n'utilise aucun moyen de contraception efficace, elle devra être orientée vers un médecin compétent pour être conseillée afin qu'une contraception puisse être instaurée.

Les méthodes de contraception suivantes peuvent être considérées comme adéquates :
- Implant
- Système intra-utérin libérant du lévonorgestrel
- Acétate de médroxyprogestérone retard
- Stérilisation tubaire
- Rapports sexuels exclusivement avec un partenaire vasectomisé ; la vasectomie doit avoir été confirmée par deux spermogrammes négatifs
- Pilule progestative inhibant l'ovulation (c.-à-d. désogestrel)

En raison du risque accru de thrombo-embolie veineuse chez les patients atteints de myélome multiple et traités par pomalidomide et dexaméthasone, la pilule orale contraceptive combinée n'est pas recommandée (voir également rubrique 4.5) Si une patiente utilise une contraception orale combinée, elle devra passer à l'une des méthodes efficaces citées ci-dessus. Le risque de thrombo-embolie veineuse perdure 4 à 6 semaines après l'arrêt de la contraception orale combinée. L'efficacité des contraceptifs stéroïdiens peut être réduite pendant un traitement conjoint par dexaméthasone (voir rubrique 4.5).

Les implants et les systèmes intra-utérins libérant du lévonorgestrel sont associés à un risque accru d'infection au moment de leur insertion et à des saignements vaginaux irréguliers. Le recours à des antibiotiques prophylactiques devra être envisagé, en particulier chez les patientes qui présentent une neutropénie.

Les dispositifs intra-utérins au cuivre ne sont pas recommandés en raison des risques d'infection lors de leur insertion et des règles abondantes qu'ils peuvent entraîner et qui peuvent mettre en danger les patientes présentant une neutropénie sévère ou une thrombocytopénie sévère.

Tests de grossesse
Selon la pratique locale, des tests de grossesse doivent être réalisés, comme indiqué ci-dessus, pour les femmes en âge de procréer. Ils seront supervisés par un médecin et auront une sensibilité de 25 mUI/ml. Cette obligation s'applique également aux femmes en âge de procréer qui pratiquent une abstinence stricte et continue. Idéalement, le test de grossesse, la délivrance de prescription et du médicament doivent avoir lieu le même jour. La délivrance du pomalidomide aux femmes en âge de procréer doit avoir lieu dans les 7 jours suivant la prescription.

Avant de commencer le traitement
Un test de grossesse supervisé par un médecin doit être réalisé pendant la consultation, lorsque le pomalidomide est prescrit ou dans les 3 jours précédant la visite chez le médecin prescripteur, pour autant que la patiente utilise une contraception efficace depuis au moins 4 semaines. Le test doit confirmer que la patiente n'est pas enceinte au moment où elle commence le traitement par pomalidomide.

Suivi et fin du traitement
Un test de grossesse supervisé par un médecin doit être réalisé au moins toutes les 4 semaines, y compris pendant les 4 semaines qui suivent la fin du traitement, sauf si une stérilisation tubaire est confirmée. Ces tests de grossesse doivent être réalisés le jour de la visite de prescription ou dans les 3 jours qui précèdent la visite chez le médecin prescripteur.

Précautions supplémentaires
Les patients doivent recevoir pour instruction de ne jamais donner ce médicament à quelqu'un d'autre et de rapporter les gélules non utilisées à leur pharmacien à la fin du traitement.

Les patients ne doivent pas faire de don de sang ou de sperme pendant le traitement (y compris pendant les interruptions de dose) et pendant au moins 7 jours après l'arrêt du pomalidomide.

Les professionnels de la santé et les aidants doivent porter des gants jetables lorsqu'ils manipulent les plaquettes ou les gélules. Les femmes enceintes ou qui pensent être enceintes ne doivent pas manipuler les plaquettes ou les gélules (voir rubrique 6.6).

Documents explicatifs, restrictions de prescription et de délivrance
Pour aider les patients à éviter d'exposer un fœtus au pomalidomide, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira des documents explicatifs aux professionnels de la santé afin de renforcer les mises en garde contre la tératogénicité du pomalidomide, donner des conseils sur l'instauration d'une contraception avant le début du traitement et expliquer la nécessité des tests de grossesse. Le médecin prescripteur doit informer le patient du risque tératogène attendu et des mesures strictes décrites dans le programme de prévention des grossesses, il doit fournir la brochure explicative destinée au patient, la carte patient et/ou un document équivalent, comme défini avec chaque autorité compétente nationale. En collaboration avec chaque autorité compétente nationale, un programme d'accès contrôlé a été mis en place qui inclut l'utilisation d'une carte patiente et/ou d'un document équivalent pour le contrôle des prescriptions et/ou des délivrances et le recueil d'information relatives à l'indication afin de surveiller l'utilisation hors AMM sur le territoire national. La délivrance du pomalidomide aux femmes en âge de procréer doit avoir lieu dans les 7 jours suivant la prescription et après un test de grossesse négatif supervisé par un médecin. Les prescriptions aux femmes en âge de procréer doivent être limitées à 4 semaines de traitement conformément aux schémas d'administration approuvés (voir rubrique 4.2) et à 12 semaines pour tous les autres patients.

Événements hématologiques
La neutropénie était l'effet indésirable hématologique de grade 3 ou 4 le plus fréquemment rapporté chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute/réfractaire, suivie de l'anémie et de la thrombocytopénie. Les patients doivent être surveillés pour détecter l'apparition d'effets indésirables hématologiques, en particulier la neutropénie. Il convient d'informer les patients qu'ils doivent signaler rapidement les épisodes fébriles. Les médecins doivent surveiller les patients pour détecter les signes évocateurs d'une hémorragie, y compris les épistaxis, notamment en cas d'utilisation de médicaments concomitants connus pour augmenter le risque d'hémorragie (voir rubrique 4.8). La numération formule sanguine doit être contrôlée au début du traitement, une fois par semaine pendant les 8 premières semaines, puis une fois par mois. Une modification de la dose peut être nécessaire (voir rubrique 4.2). Les patients peuvent avoir besoin de produits sanguins et/ou de facteurs de croissance.

Événements thrombo-emboliques
Des patients recevant du pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone ou en association avec la dexaméthasone ont développé des thrombo-embolies veineuses (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire principalement) et des thrombo-embolies artérielles (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.8). Les patients ayant des facteurs de risque connus de thrombo-embolies (y compris de thrombose) doivent être surveillés étroitement. Des mesures doivent être prises pour essayer de réduire au minimum tous les facteurs de risque modifiables (p. ex. tabagisme, hypertension et hyperlipidémie). Il est conseillé aux patients et aux médecins d'être attentifs aux signes et symptômes de thrombo-embolie. Les patients doivent recevoir pour instruction de consulter un médecin s'ils présentent des symptômes tels qu'un essoufflement, des douleurs thoraciques, un gonflement des bras ou des jambes. Un traitement anticoagulant (sauf contre-indication) est recommandé (p. ex. acide acétylsalicylique, warfarine, héparine ou clopidogrel), en particulier chez les patients qui présentent d'autres facteurs de risque de thrombose. La décision de mettre en place des mesures prophylactiques devra être prise après une évaluation attentive des facteurs de risque sous-jacents de chaque patient. Dans les études cliniques, les patients ont reçu de l'acide acétylsalicylique à titre prophylactique ou un autre traitement anti-thrombotique. L'utilisation d'agents érythropoïétiques

entraîne un risque d'événements thrombotiques, y compris de thrombo-embolie. Par conséquent, les agents érythropoïétiques et les autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque d'événements thrombo-emboliques doivent être utilisés avec prudence.

Troubles thyroïdiens
Des cas d'hypothyroïdie ont été rapportés. Un contrôle optimal des comorbidités ayant une influence sur la fonction thyroïdienne est recommandée avant le début du traitement. Une surveillance initiale et continue de la fonction thyroïdienne est recommandée.

Neuropathie périphérique
Les patients présentant une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 étaient exclus des études cliniques sur le pomalidomide. Les précautions appropriées doivent être prises lorsque le traitement par pomalidomide est envisagé chez ces patients.

Dysfonctionnement cardiaque sévère
Les patients présentant un dysfonctionnement cardiaque sévère (insuffisance cardiaque congestive [classe III ou IV de la New York Heart Association], infarctus du myocarde au cours des 12 mois précédant le début de l'étude, angor instable ou mal contrôlé) étaient exclus des études cliniques sur le pomalidomide. Des événements d'insuffisance cardiaque, incluant des cas d'insuffisance cardiaque congestive, d'œdème pulmonaire et de fibrillation auriculaire (voir rubrique 4.8) ont été rapportés, principalement chez les patients ayant une maladie cardiaque préexistante ou des facteurs de risque cardiaque. Les précautions appropriées, incluant une surveillance régulière pour détecter tout signe ou symptôme d'événements cardiaques, doivent être prises lorsque le traitement par pomalidomide est envisagé chez ces patients.

Syndrome de lyse tumorale
Les patients les plus à risque de présenter un syndrome de lyse tumorale sont ceux qui ont une charge tumorale élevée avant le traitement. Ces patients doivent être étroitement surveillés et les mesures adéquates doivent être prises.

Cancers primaires secondaires
Des cancers primaires secondaires, par exemple des cancers de la peau de type non-mélanome, ont été rapportés des chez patients traités par pomalidomide (voir rubrique 4.8). Les médecins doivent évaluer soigneusement les patients avant et pendant le traitement en utilisant les méthodes habituelles de dépistage des cancers pour surveiller le développement de cancers primaires secondaires et instaurer un traitement si nécessaire.

Réactions allergiques et réactions cutanées sévères
Des cas d'angio-œdème, de réaction anaphylactique et de réactions dermatologiques sévères, notamment de SJS, de NET et de DRESS, ont été rapportés lors de l'utilisation de pomalidomide (voir rubrique 4.8). Les médecins prescripteurs doivent informer leurs patients des signes et symptômes de ces réactions et leur demander de consulter immédiatement un médecin dès l'apparition de ces symptômes. Le pomalidomide doit être arrêté en cas d'éruption exfoliative ou bulleuse ou de suspicion de SJS, de NET ou de DRESS, et ne doit pas être repris après la résolution de ces réactions. Les patients ayant des antécédents de réactions allergiques graves au thalidomide ou au lénalidomide étaient exclus des études cliniques. Ces patients peuvent être à risque accru de présenter des réactions d'hypersensibilité et ne doivent pas recevoir de pomalidomide. L'interruption ou l'arrêt du pomalidomide doit être envisagé en cas d'éruption cutanée de grade 2 ou 3. Le pomalidomide doit être arrêté définitivement en cas d'angio-œdème et de réaction anaphylactique.

Étourdissements et confusion
Des étourdissements et une confusion ont été rapportés avec le pomalidomide. Les patients doivent éviter les situations dans lesquelles les étourdissements ou la confusion peuvent constituer un problème et ne doivent pas prendre d'autres médicaments susceptibles de provoquer des étourdissements ou une confusion sans avis médical préalable.

Pneumopathie interstitielle (PI)

Des cas de PI et des événements associés, y compris des cas de pneumopathie inflammatoire, ont été observés avec le pomalidomide. Une évaluation attentive des patients chez lesquels des symptômes pulmonaires apparaissent subitement ou s'aggravent de manière inexpliquée doit être réalisée afin d'exclure toute PI. Le pomalidomide doit être suspendu pendant l'évaluation de ces symptômes et, si une PI est confirmée, le traitement approprié doit être instauré. Le pomalidomide ne doit être repris qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque.

Troubles hépatiques
Des augmentations importantes des taux d'alanine aminotransférase et de bilirubine ont été observées chez des patients traités par pomalidomide (voir rubrique 4.8). Des cas d'hépatite nécessitant l'arrêt du pomalidomide ont également été rapportés. Il est recommandé de contrôler régulièrement la fonction hépatique pendant les 6 premiers mois du traitement par pomalidomide, puis, ensuite, selon les indications cliniques.

Infections
De rares cas de réactivation de l'hépatite B ont été rapportés chez des patients qui recevaient du pomalidomide en association avec la dexaméthasone et présentaient des antécédents d'infection par le virus de l'hépatite B (VHB). Certains de ces cas ont évolué vers une insuffisance hépatique aiguë et ont conduit à l'arrêt du pomalidomide. Le statut du virus de l'hépatite B doit être déterminé avant l'instauration du traitement par pomalidomide. Pour les patients chez qui le dépistage d'une infection par le VHB est positif, une consultation avec un médecin expérimenté dans le traitement de l'hépatite B est recommandée. La prudence s'impose en cas d'administration conjointe de pomalidomide et de dexaméthasone chez des patients préalablement infectés par le VHB, y compris chez les patients positifs aux anticorps anti-HBc mais négatifs pour l'AgHBs. Ces patients doivent être étroitement surveillés tout au long du traitement afin de détecter les signes et symptômes d'une infection active par le VHB.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)
Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive, dont certains ont entraîné le décès, ont été rapportés avec le pomalidomide. Des cas de LEMP ont été rapportés plusieurs mois à plusieurs années après le début du traitement par pomalidomide. Ils ont été généralement rapportés chez des patients prenant un traitement concomitant par dexaméthasone ou ayant été préalablement traités par chimiothérapie immunosuppressive. Les médecins doivent surveiller les patients à intervalles réguliers et doivent prendre en compte la possibilité d'une LEMP dans le diagnostic différentiel pour les patients chez lesquels de nouveaux symptômes neurologiques, signes ou symptômes cognitifs ou comportementaux apparaissent ou s'aggravent. Il doit être demandé aux patients d'informer leur partenaire ou leurs aidants de leur traitement, car ils pourraient remarquer des symptômes dont le patient pourrait ne pas avoir conscience.

L'évaluation de la LEMP doit reposer sur un examen neurologique, un examen d'imagerie par résonance magnétique du cerveau et une analyse du liquide céphalo-rachidien afin de détecter le virus de JC (JCV) par test PCR (réaction de polymérisation en chaîne) ou une biopsie du cerveau pour détecter le JCV. Un test PCR du JCV négatif n'exclut pas une LEMP. Un suivi et une évaluation supplémentaires peuvent être nécessaires si aucun autre diagnostic ne peut être établi.
Si une LEMP est suspectée, l'administration doit être suspendue jusqu'à exclusion d'une LEMP. Si la LEMP est confirmée, le pomalidomide doit être définitivement arrêté.
Teneur en sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Teneur en noir brillant PN, jaune soleil FCF et azorubine – carmoisine
Ce médicament contient les agents colorants noir brillant PN, jaune soleil FCF (2 mg par gélule uniquement) et azorubine – carmoisine qui peuvent provoquer des réactions allergiques.

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

Effet du pomalidomide sur les autres médicaments

Il n'est pas attendu que le pomalidomide provoque des interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes en raison d'une inhibition ou induction des isoenzymes du cytochrome P450 ou d'une inhibition des transporteurs lorsqu'il est administré conjointement à des substrats de ces enzymes ou transporteurs. Le potentiel de telles interactions, dont l'effet possible du pomalidomide sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux combinés, n'a pas été évalué dans le cadre d'études cliniques (voir rubrique 4.4, Tératogénicité).

Effet des autres médicaments sur le pomalidomide

Le pomalidomide est partiellement métabolisé par le CYP1A2 et le CYP3A4/5. C'est également un substrat de la glycoprotéine P. L'administration conjointe de pomalidomide avec le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4/5 et de la P-gp, ou avec la carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4/5, n'a pas eu d'effets cliniquement pertinents sur l'exposition au pomalidomide. L'administration conjointe de fluvoxamine, un inhibiteur puissant du CYP1A2, et de pomalidomide en présence de kétoconazole a augmenté l'exposition moyenne au pomalidomide de 107 % avec un intervalle de confiance de 90 % [91 % à 124 %] par rapport au pomalidomide plus kétoconazole. Dans une seconde étude menée pour évaluer la contribution d'un inhibiteur du CYP1A2 seul aux modifications du métabolisme, l'administration conjointe de la fluvoxamine seule et du pomalidomide a augmenté l'exposition moyenne au pomalidomide de 125 % avec un intervalle de confiance de 90 % [98 % à 157 %] par rapport au pomalidomide seul. Si des inhibiteurs puissants du CYP1A2 (p. ex. ciprofloxacine, énoxacine et fluvoxamine) sont administrés conjointement au pomalidomide, réduire la dose de pomalidomide de 50 %.

Dexaméthasone
L'administration conjointe de doses multiples allant jusqu'à 4 mg de pomalidomide avec 20 mg à 40 mg de dexaméthasone (un inducteur faible à modéré de plusieurs enzymes du CYP, dont le CYP3A) chez des patients atteints de myélome multiple, n'a pas eu effet sur la pharmacocinétique du pomalidomide par rapport à l'administration de pomalidomide seul.

L'effet de la dexaméthasone sur la warfarine n'est pas connu. Une surveillance étroite de la concentration de la warfarine est conseillée pendant le traitement.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace. Si une grossesse survient chez une femme traitée par pomalidomide, le traitement doit être arrêté et la patiente doit être adressée à un médecin spécialiste ou expérimenté en tératologie pour évaluation et conseils. Si une grossesse survient chez la partenaire d'un homme traité par pomalidomide, il est recommandé d'adresser la partenaire à un médecin spécialiste ou expérimenté en tératologie pour évaluation et conseils. Le pomalidomide est présent dans le sperme humain. Par mesure de précaution, tous les hommes recevant du pomalidomide doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement, pendant les interruptions de dose, et pendant les 7 jours qui suivent l'arrêt du traitement si leur partenaire est enceinte ou en âge de procréer et n'utilise pas de contraception (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Grossesse
Un effet tératogène du pomalidomide est attendu chez l'être humain. Le pomalidomide est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions de prévention des grossesses sont respectées, voir rubriques 4.3 et 4.4.
Allaitement
On ne sait pas si le pomalidomide est excrété dans le lait maternel. Du pomalidomide a été détecté dans le lait des rates allaitantes après administration à la mère. Compte tenu du risque d'effets indésirables du pomalidomide chez l'enfant allaité, une décision doit être prise d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter le traitement en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Le pomalidomide a eu des effets négatifs sur la fertilité et a été tératogène chez l'animal. Le pomalidomide traverse le placenta et a été détecté dans le sang des fœtus après administration à des lapines gestantes, voir rubrique 5.3.

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

Le pomalidomide a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. De la fatigue, une diminution du niveau de conscience, une confusion et des étourdissements ont été rapportés lors de l'utilisation du pomalidomide. Les patients doivent être informés que, s'ils présentent ces effets, ils ne doivent pas conduire de véhicules, utiliser des machines ou effectuer des activités dangereuses pendant le traitement par pomalidomide.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

- *Pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone*

Les affections hématologiques et du système lymphatique les plus fréquemment rapportées étaient la neutropénie (54,0 %), la thrombocytopénie (39,9 %) et l'anémie (32,0 %). D'autres effets indésirables, parmi les plus fréquemment rapportés, étaient la neuropathie sensorielle périphérique (48,2 %), la fatigue (38,8 %), la diarrhée (38,1 %), la constipation (38,1 %) et l'œdème périphérique (36,3 %). Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés étaient des affections hématologiques et du système lymphatique comprenant la neutropénie (47,1 %), la thrombocytopénie (28,1 %) et l'anémie (15,1 %). L'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté était la pneumonie (12,2 %). D'autres effets indésirables graves rapportés étaient la pyrexie (4,3 %), l'infection des voies respiratoires inférieures (3,6 %), la grippe (3,6 %), l'embolie pulmonaire (3,2 %), la fibrillation auriculaire (3,2 %) et l'insuffisance rénale aiguë (2,9 %).

- *Pomalidomide en association avec la dexaméthasone*

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques étaient des affections hématologiques et du système lymphatique comprenant l'anémie (45,7 %), la neutropénie (45,3 %) et la thrombocytopénie (27 %) ; des troubles généraux et des anomalies au site d'administration incluant la fatigue (28,3 %), la pyrexie (21 %) et l'œdème périphérique (13 %) ; et des infections et infestations dont la pneumonie (10,7 %). Des effets indésirables de neuropathie périphérique ont été rapportés chez 12,3 % des patients et des événements thrombo-emboliques veineux (ETV) ont été rapportés chez 3,3 % des patients. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés ont été des affections hématologiques et du système lymphatique incluant la neutropénie (41,7 %), l'anémie (27 %) et la thrombocytopénie (20,7 %) ; des infections et infestations dont la pneumonie (9 %) et des troubles généraux et des anomalies au site d'administration incluant la fatigue (4,7 %), la pyrexie (3 %) et l'œdème périphérique (1,3 %). L'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté était la pneumonie (9,3 %). D'autres effets indésirables graves rapportés ont été la neutropénie fébrile (4,0 %), la neutropénie (2,0 %), la thrombocytopénie (1,7 %) et des événements thrombo-emboliques veineux (1,7 %).

Les effets indésirables avaient tendance à se manifester plus fréquemment au cours des 2 premiers cycles de traitement par pomalidomide.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables observés chez les patients traités par pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, par pomalidomide en association avec la dexaméthasone et d'après les études de surveillance post-marketing, sont présentés au Tableau 7 par classe de système d'organes (SOC) et par fréquence pour tous les effets indésirables (EI) et pour les effets indésirables de grade 3 ou 4.

Les fréquences sont définies conformément aux recommandations actuelles comme : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 7. Effets indésirables (EI) rapportés dans les essais cliniques et après la

commercialisation

Combinaison de traitement	**Pomalidomide/ bortézomib/dexaméthasone**		**Pomalidomide/ dexaméthasone**	
Classe de système d'organes /Terme privilégié	**Tous les EI**	**Grade 3-4 EI**	**Tous les EI**	**Grade 3-4 EI**
Infections et infestations				
Pneumonie	Très fréquent	Très fréquent	-	-
Pneumonie (infections bactériennes, infections virales et fongiques, y compris infections opportunistes)	-	-	Très fréquent	Fréquent
Bronchite	Très fréquent	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infection des voies respiratoires supérieures	Très fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Infection virale des voies respiratoires supérieures	Très fréquent	-	-	-
Septicémie	Fréquent	Fréquent	-	-
Choc septique	Fréquent	Fréquent	-	-
Septicémie neutropénique	-	-	Fréquent	Fréquent
Colite à *Clostridium difficile*	Fréquent	Fréquent	-	-
Broncho-pneumonie	-	-	Fréquent	Fréquent
Infection des voies respiratoires	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Infection des voies respiratoires inférieures	Fréquent	Fréquent	-	-
Infection pulmonaire	Fréquent	Peu fréquent	-	-
Grippe	Très fréquent	Fréquent	-	-
Bronchiolite	Fréquent	Fréquent	-	-
Infection des voies urinaires	Très fréquent	Fréquent	-	-
Rhino-pharyngite	-	-	Fréquent	-
Herpès zoster	-	-	Fréquent	Peu fréquent
Réactivation de l'hépatite B	-	-	Fréquence indéterminée*	Fréquence indéterminée*
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris kystes et polypes)				
Carcinome basocellulaire	Fréquent	Peu fréquent	-	-
Carcinome basocellulaire de la peau	-	-	Peu fréquent	Peu fréquent
Carcinome épidermoïde de la peau	-	-	Peu fréquent	Peu fréquent

Combinaison de traitement	**Pomalidomide/ bortézomib/dexaméthasone**		**Pomalidomide/ dexaméthasone**	
Classe de système d'organes /Terme privilégié	**Tous les EI**	**Grade 3-4 EI**	**Tous les EI**	**Grade 3-4 EI**
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Thrombocytopénie	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Leucopénie	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Anémie	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Neutropénie fébrile	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Lymphopénie	Fréquent	Fréquent	-	-
Pancytopénie	-	-	Fréquent*	Fréquent*
Affections du système immunitaire				
Angio-œdème	-	-	Fréquent*	Peu fréquent*
Urticaire	-	-	Fréquent*	Peu fréquent*
Réaction anaphylactique	Fréquence indéterminée*	Fréquence indéterminée*	-	-
Rejet d'une transplantation d'un organe solide	Fréquence indéterminée*	-	-	-
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie	Peu fréquent*	-	-	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypokaliémie	Très fréquent	Fréquent	-	-
Hyperglycémie	Très fréquent	Fréquent	-	-
Hypomagnésémie	Fréquent	Fréquent	-	-
Hypocalcémie	Fréquent	Fréquent	-	-
Hypophosphatémie	Fréquent	Fréquent	-	-
Hyperkaliémie	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hypercalcémie	Fréquent	Fréquent	-	-
Hyponatrémie	-	-	Fréquent	Fréquent
Diminution de l'appétit	-	-	Très fréquent	Peu fréquent
Hyperuricémie	-	-	Fréquent*	Fréquent*
Syndrome de lyse tumorale	-	-	Peu fréquent*	Peu fréquent*
Affections psychiatriques				
Insomnie	Très fréquent	Fréquent	-	-
Dépression	Fréquent	Fréquent	-	-
État de confusion	-	-	Fréquent	Fréquent

Combinaison de traitement	**Pomalidomide/ bortézomib/dexaméthasone**		**Pomalidomide/ dexaméthasone**	
Classe de système d'organes /Terme privilégié	**Tous les EI**	**Grade 3-4 EI**	**Tous les EI**	**Grade 3-4 EI**
Affections du système nerveux				
Neuropathie périphérique sensorielle	Très fréquent	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Étourdissements	Très fréquent	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Tremblements	Très fréquent	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Syncope	Fréquent	Fréquent	-	-
Neuropathie périphérique sensori-motrice	Fréquent	Fréquent	-	-
Paresthésie	Fréquent	-	-	-
Dysgueusie	Fréquent	-	-	-
Diminution du niveau de conscience	-	-	Fréquent	Fréquent
Hémorragie intracrânienne	-	-	Fréquent*	Peu fréquent*
Accident vasculaire cérébral	-	-	Peu fréquent*	Peu fréquent*
Affections oculaires				
Cataracte	Fréquent	Fréquent	-	-
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
Vertiges	-	-	Fréquent	Fréquent
Affections cardiaques				
Fibrillation auriculaire	Très fréquent	Fréquent	Fréquent*	Fréquent*
Insuffisance cardiaque	-	-	Fréquent*	Fréquent*
Infarctus du myocarde	-	-	Fréquent*	Peu fréquent*
Affections vasculaires				
Thrombose veineuse profonde	Fréquent	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Hypotension	Fréquent	Fréquent	-	-
Hypertension	Fréquent	Fréquent	-	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Dyspnée	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Toux	Très fréquent	-	Très fréquent	Peu fréquent
Embolie pulmonaire	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Épistaxis	-	-	Fréquent*	Peu fréquent*
Pneumopathie interstitielle	-	-	Fréquent*	Peu fréquent*

Combinaison de traitement	**Pomalidomide/ bortézomib/dexaméthasone**		**Pomalidomide/ dexaméthasone**	
Classe de système d'organes /Terme privilégié	**Tous les EI**	**Grade 3-4 EI**	**Tous les EI**	**Grade 3-4 EI**
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Vomissements	Très fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Nausées	Très fréquent	Peu fréquent	Très fréquent	Peu fréquent
Constipation	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Douleurs abdominales	Très fréquent	Fréquent	-	-
Douleurs abdominales hautes	Fréquent	Peu fréquent	-	-
Stomatite	Fréquent	Peu fréquent	-	-
Bouche sèche	Fréquent	-	-	-
Distension abdominale	Fréquent	Peu fréquent	-	-
Hémorragie gastro-intestinale	-	-	Fréquent	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires				
Hyperbilirubinémie	-	-	Peu fréquent	Peu fréquent
Hépatite	-	-	Peu fréquent*	-
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée	Très fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Prurit	-	-	Fréquent	-
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse	-	-	Fréquence indéterminée*	Fréquence indéterminée*
Nécrolyse épidermique toxique	-	-	Fréquence indéterminée*	Fréquence indéterminée*
Syndrome de Stevens-Johnson	-	-	Fréquence indéterminée*	Fréquence indéterminée*
Affections musculosquelettiques et systémiques				
Faiblesse musculaire	Très fréquent	Fréquent	-	-
Douleurs dorsales	Très fréquent	Fréquent	-	-
Douleurs osseuses	Fréquent	Peu fréquent	Très fréquent	Fréquent
Spasmes musculaires	Très fréquent	-	Très fréquent	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires				
Insuffisance rénale aiguë	Fréquent	Fréquent	-	-
Insuffisance rénale chronique	Fréquent	Fréquent	-	-
Rétention urinaire	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Insuffisance rénale	-	-	Fréquent	Fréquent

Combinaison de traitement	**Pomalidomide/ bortézomib/dexaméthasone**		**Pomalidomide/ dexaméthasone**	
Classe de système d'organes /Terme privilégié	**Tous les EI**	**Grade 3-4 EI**	**Tous les EI**	**Grade 3-4 EI**
Affections des organes de reproduction et du sein				
Douleurs pelviennes			Fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Pyrexie	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Œdème périphérique	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Douleurs thoraciques non d'origine cardiaque	Fréquent	Fréquent	-	-
Œdème	Fréquent	Fréquent	-	-
Investigations				
Augmentation de l'alanine aminotransférase	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Perte de poids	Fréquent	Fréquent	-	-
Diminution du nombre de neutrophiles	-	-	Fréquent	Fréquent
Diminution du nombre de globules blancs	-	-	Fréquent	Fréquent
Diminution du nombre de plaquettes	-	-	Fréquent	Fréquent
Augmentation de l'acide urique dans le sang	-	-	Fréquent*	Peu fréquent*
Lésions, intoxications et complications d'intervention				
Chute	Fréquent	Fréquent	-	-

* Rapportés après la commercialisation

Description de certains effets indésirables

Les fréquences dans cette rubrique sont tirées des études cliniques menées chez des patients recevant du pomalidomide en association avec du bortézomib et de la dexaméthasone (Pom+Btz+Dex) ou avec de la dexaméthasone (Pom+Dex).

Tératogénicité
Le pomalidomide est structurellement apparenté au thalidomide. Le thalidomide est une substance active tératogène connue chez l'homme pour provoquer des anomalies congénitales graves. Le pomalidomide s'est révélé tératogène chez le rat et le lapin lorsqu'il était administré pendant la phase d'organogenèse majeure (voir rubriques 4.6 et 5.3). Si le pomalidomide est pris pendant la grossesse, un effet tératogène du pomalidomide est attendu chez l'être humain (voir rubrique 4.4).

Neutropénie et thrombocytopénie
Une neutropénie est survenue chez jusqu'à 54,0 % des patients (Pom+Btz+Dex) (47,1 % des patients [Pom+Btz+Dex] ayant un grade 3 ou 4). La neutropénie a conduit à l'arrêt du pomalidomide chez 0,7 % des patients et les cas graves étaient peu fréquents.

Une neutropénie fébrile (NF) a été rapportée chez 3,2 % des patients (Pom+Btz+Dex) et chez 6,7 % des patients (Pom+Dex). Elle était grave chez 1,8 % des patients (Pom+Btz+Dex) et 4,0 % des patients (Pom+Dex) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Une thrombocytopénie est survenue chez 39,9 % des patients (Pom+Btz+Dex) et 27,0 % des patients (Pom+Dex). La thrombocytopénie était de grade 3 ou 4 chez 28,1 % des patients (Pom+Btz+Dex) et chez 20,7 % des patients (Pom+Dex). Elle a conduit à l'arrêt du pomalidomide chez 0,7 % des patients (Pom+Btz+Dex) et 0,7 % des patients (Pom+Dex) et elle était grave chez 0,7 % des patients (Pom+Btz+Dex) et 1,7 % des patients (Pom+Dex) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

La neutropénie et la thrombocytopénie avaient tendance à survenir plus fréquemment au cours des 2 premiers cycles de traitement par pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone ou avec la dexaméthasone.

Infection
L'infection était l'effet indésirable non hématologique le plus fréquent.

Une infection est survenue chez 83,1 % des patients (Pom+Btz+Dex) et chez 55,0 % des patients (Pom+Dex) (grade 3 ou 4 chez 34,9 % des patients [Pom+Btz+Dex) et 24,0 % des patients [Pom+Dex]). L'infection des voies respiratoires supérieures et la pneumonie étaient les infections les plus fréquentes. Des infections fatales (grade 5) sont survenues chez 4,0 % des patients (Pom+Btz+Dex) et 2,7 % des patients (Pom+Dex). Les infections ont entraîné l'arrêt du pomalidomide chez 3,6 % des patients (Pom+Btz+Dex) et chez 2,0 % des patients (Pom+Dex).
Événements thrombo-emboliques
Un traitement prophylactique par acide acétylsalicylique (et autres anticoagulants chez les patients à haut risque) était obligatoire pour tous les patients inclus dans les études cliniques. Un traitement anticoagulant (sauf contre-indication) est recommandé (voir rubrique 4.4).

Des événements thrombo-emboliques veineux (ETV) sont survenus chez 12,2 % des patients (Pom+Btz+Dex) et chez 3,3 % des patients (Pom+Dex) (grade 3 ou 4 chez 5,8 % des patients [Pom+Btz+Dex] et chez 1,3 % des patients [Pom+Dex]). Un ETV a été rapporté comme grave chez 4,7 % des patients (Pom+Btz+Dex) et chez 1,7 % des patients (Pom+Dex). Aucun événement fatal n'a été rapporté et un ETV a été associé à l'arrêt du pomalidomide chez jusqu'à 2,2 % des patients (Pom+Btz+Dex).

Neuropathie périphérique
- *Pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone*

Les patients présentant une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 associée à des douleurs dans les 14 jours précédant la randomisation étaient exclus des études cliniques. Une neuropathie périphérique est survenue chez 55,4 % des patients (10,8 % de grade 3 et 0,7 % de grade 4). Les taux ajustés en fonction de l'exposition étaient comparables entre les groupes de traitement.
Environ 30 % des patients qui ont présenté une neuropathie périphérique avaient des antécédents de neuropathie à l'entrée dans l'étude. La neuropathie périphérique a conduit à l'arrêt du bortézomib chez environ 14,4 % des patients, du pomalidomide chez environ 1,8 % des patients et de la dexaméthasone chez 1,8 % des patients dans le groupe Pom+Btz+Dex et chez 8,9 % des patients dans le groupe Btz+Dex.

- *Pomalidomide en association avec la dexaméthasone*

Les patients présentant une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 étaient exclus des études cliniques. Une neuropathie périphérique est survenue chez 12,3 % des patients (1,0 % de grade 3 ou de grade 4). Aucun événement de neuropathie périphérique n'a été rapporté comme étant grave, et la neuropathie périphérique a conduit à un arrêt de dose chez 0,3 % des patients (voir rubrique 4.4).

Hémorragie
Des troubles hémorragiques ont été rapportés avec le pomalidomide, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque tels que l'utilisation concomitante de médicaments augmentant le

risque de saignements. Les événements hémorragiques incluaient des épistaxis, des hémorragies intracrâniennes et des hémorragies gastro-intestinales.

Réactions allergiques et réactions cutanées sévères
Des cas d'angio-œdème, de réaction anaphylactique et de réaction dermatologique sévère, notamment de SJS, de NET et de DRESS, ont été rapportés lors de l'utilisation de pomalidomide. Les patients ayant des antécédents d'éruption sévère associée à un traitement par lénalidomide ou thalidomide ne doivent pas recevoir de pomalidomide (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique
Les effets indésirables observés chez les patients pédiatriques (âgés de 4 à 18 ans) souffrant d'une tumeur cérébrale récidivante ou progressive étaient cohérents avec le profil de sécurité connu du pomalidomide chez les patients adultes (voir rubrique 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Des doses de pomalidomide allant jusqu'à 50 mg en dose unique, administrées à des volontaires sains, ont été étudiées sans que des effets indésirables graves liés à un surdosage ne soient rapportés. Des doses multiples allant jusqu'à 10 mg une fois par jour ont été administrées à des patients souffrant de myélome multiple sans que des effets indésirables graves liés à un surdosage ne soient rapportés. La toxicité limitant la dose était la myélosuppression. Dans les études, on a observé que le pomalidomide était éliminé par hémodialyse.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique est recommandé

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, Autres immunosuppresseurs, Code ATC : L04AX06

Mécanisme d'action
Le pomalidomide a une activité cytotoxique directe contre le myélome, des effets immunomodulateurs et il inhibe le support des cellules stromales pour la prolifération des cellules malignes du myélome multiple. En particulier, le pomalidomide inhibe la prolifération et induit l'apoptose des cellules malignes hématopoïétiques. En outre, le pomalidomide inhibe la prolifération des lignées cellulaires de myélome multiple résistantes au lénalidomide et exerce un effet synergique avec la dexaméthasone dans les lignées cellulaires sensibles et résistantes au lénalidomide pour induire l'apoptose des cellules malignes. Le pomalidomide stimule l'immunité impliquant les lymphocytes T et les cellules tueuses naturelles (NK) et inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires (p. ex. TNF-α et IL-6) par les monocytes.
Le pomalidomide inhibe également l'angiogenèse en bloquant la migration et l'adhésion des cellules endothéliales.

Le pomalidomide se lie directement à la protéine cereblon (CRBN), qui fait partie d'un complexe E3-ligase comprenant les protéines DDB1 (DNA damage-binding protein 1), Cullin 4 (CUL4) et Roc1 et pouvant inhiber l'auto-ubiquitination du CRBN dans le complexe. Les E3-ubiquitines ligases sont responsables de la polyubiquitination de différentes protéines substrats et peuvent partiellement expliquer les effets pléiotropiques observés sur les cellules dans le cadre d'un traitement par pomalidomide.

In vitro, en présence du pomalidomide, les protéines substrats Aiolos et Ikaros font l'objet d'une ubiquitination et ensuite d'une dégradation, ce qui induit des effets cytotoxiques et immunomodulateurs directs. *In vivo*, le traitement par pomalidomide entraîne une diminution du taux d'Ikaros chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute, réfractaire au lénalidomide.

Efficacité et sécurité cliniques

- *Pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone*

L'efficacité et la sécurité du pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone à faible dose (Pom+Btz+LD-Dex) ont été comparées au bortézomib et à la dexaméthasone à faible dose (Btz+LD-Dex) dans une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert (CC-4047-MM-007) chez des patients adultes présentant un myélome multiple qui avaient déjà reçu au moins un traitement antérieur comportant du lénalidomide et dont la maladie avait progressé pendant ou après le dernier traitement. Au total, 559 patients ont été inclus et randomisés dans l'étude : 281 dans le groupe Pom+Btz+LD-Dex et 278 dans le groupe Btz+LD-Dex. 54 % des patients étaient des hommes dont l'âge moyen, pour la population globale, était de 68 ans (min., max. : 27, 89 ans). Environ 70 % des patients étaient réfractaires au lénalidomide (71,2 % dans le groupe Pom+Btz+LD-Dex, 68,7 % dans le groupe Btz+LD-Dex). Environ 40 % des patients présentaient une première rechute et environ 73 % des patients avaient reçu du bortézomib comme traitement précédent.

Les patients dans le groupe Pom+Btz+LD-Dex ont reçu 4 mg de pomalidomide par voie orale les Jours 1 à 14 de chaque cycle de 21 jours. Du bortézomib (1,3 mg/m^2/dose) a été administré aux patients dans les deux groupes de l'étude aux Jours 1, 4, 8 et 11 d'un cycle de 21 jours pendant les Cycles 1 à 8 ; et les Jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours pendant les Cycles 9 et suivants. De la dexaméthasone à faible dose (20 mg/jour [≤ 75 ans] ou 10 mg/jour [> 75 ans]) a été administrée aux patients dans les deux groupes de l'étude les Jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 d'un cycle de 21 jours pendant les Cycles 1 à 8 et les Jours 1, 2, 8 et 9 de chaque cycle de 21 jours suivant pendant les Cycles 9 et suivants. Si nécessaire, les doses ont été réduites et le traitement temporairement suspendu ou arrêté pour gérer les toxicités (voir rubrique 4.2).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie sans progression (SSP) déterminée par un comité indépendant d'évaluation de la réponse (CIER) selon les critères de l'IMWG en utilisant la population en intention de traiter (ITT). Après un suivi médian de 15,9 mois, la durée de la SSP était de 11,2 mois (IC à 95 % : 9,66 - 13,73) dans le groupe Pom+Btz+LD-Dex. Dans le groupe Btz+LD-Dex, la durée médiane de la SSP était de 7,1 mois (IC à 95 % : 5,88 ; 8,48).

Un résumé des données d'efficacité globale est présenté dans le Tableau 8 en utilisant la date limite du 26 octobre 2017.
La figure 1 présente la courbe de Kaplan-Meier pour la SSP dans la population ITT.

Tableau 8. Résumé des données d'efficacité globale

	Pom+Btz+LD-Dex (N = 281)	**Btz+LD-Dex (N = 278)**
SSP (mois)		
Temps [a] médian (IC à 95 %) [b]	11,20 (9,66 - 13,73)	7,10 (5,88 - 8,48)
RR [c] (IC à 95 %), valeur p [d]	0,61 (0,49 - 0,77), < 0,0001	
TRG, n (%)	82,2 %	50,0 %
RCs	9 (3,2)	2 (0,7)

RC	35 (12,5)	9 (3,2)
RBRP	104 (37,0)	40 (14,4)
RP	83 (29,5)	88 (31,7)
OR (IC à 95 %) [e], valeur p[f]	5,02 (3,35 - 7,52), < 0,001	
DdR (mois)		
Temps [a] médian (IC à 95 %) [b]	13,7 (10,94 - 18,10)	10,94 (8,11 - 14,78)
HR [c] (IC à 95 %)	0,76 (0,56 - 1,02)	

Btz = bortézomib ; IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; DdR = durée de réponse ; HR = Hazard Ratio ; LD-Dex = dexaméthasone à faible dose ; OR = Odds Ratio ; TRG = taux de réponse global ; SSP = survie sans progression ; POM = pomalidomide ; RP = réponse partielle ; RCs = réponse complète stricte ; TBRP = très bonne réponse partielle.

[a] La médiane est basée sur l'estimation de Kaplan-Meier.

[b] IC à 95 % concernant la médiane.

[c] Sur la base d'un modèle de risques proportionnels de Cox.

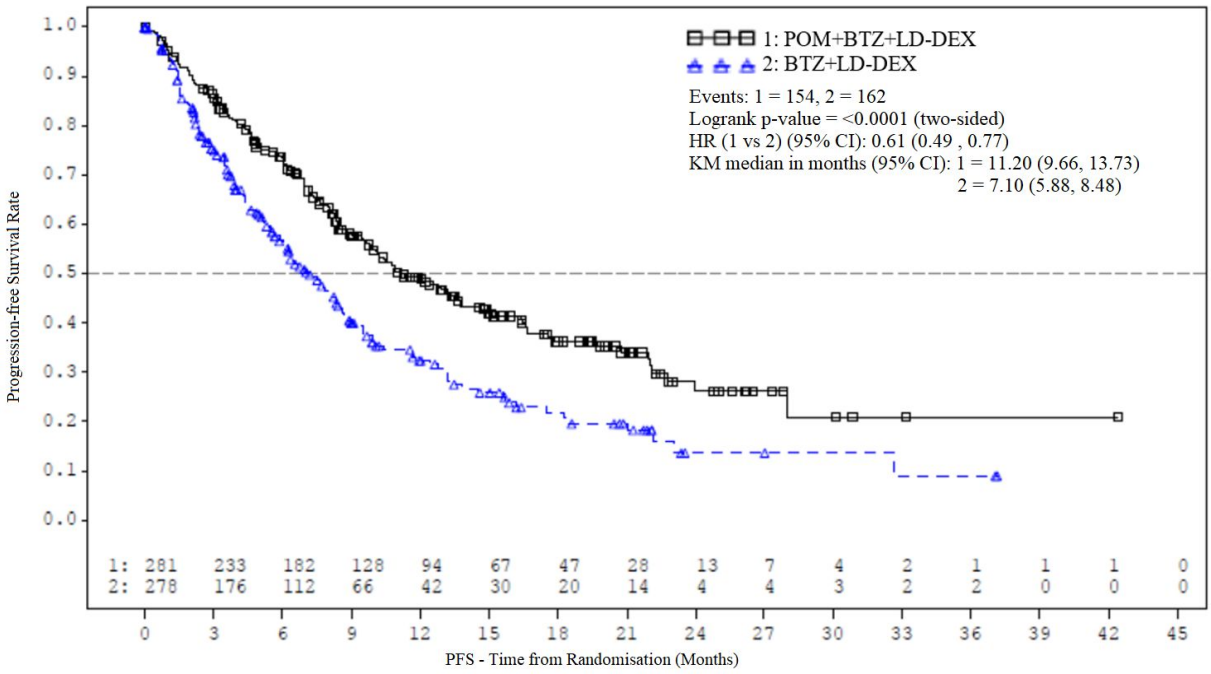
[d] La valeur P est basée sur un test du log-rank stratifié.

[e] L'Odds Ratio est pour Pom+Btz+LD-Dex:Btz+LD-Dex.

[f] La valeur P est basée sur un test de CMH, stratifié par âge (<= 75 vs > 75), nombre de schémas anti-myélome précédents (1 vs > 1), et le dosage de la bêta-2 microglobuline à la sélection (< 3,5 mg/l versus ≥ 3,5 mg/l — ≤ 5,5 mg/l versus > 5,5 mg/l).

La durée médiane du traitement était de 8,8 mois (12 cycles de traitement) dans le groupe Pom+Btz+LD-Dex et de 4,9 mois (7 cycles de traitement) dans le groupe Btz+LD-Dex.
L'avantage en termes de SSP était plus prononcé chez les patients qui n'avaient reçu qu'une seule ligne de traitement.
Chez les patients qui avaient reçu 1 ligne de traitement antérieure contre le myélome, la SSP médiane était de 20,73 mois (IC à 95 % : 15,11 ; 27,99) dans le groupe Pom+Btz+LD-Dex et de 11,63 mois (IC à 95 % : 7,52 ; 15,74) dans le groupe Btz+LD-Dex. Une réduction du risque de 46 % a été observée avec le traitement Pom+Btz+LD-Dex (HR = 0,54, IC à 95 % : 0,36 ; 0,82).

Figure 1. Survie sans progression déterminée par l'analyse de la réponse par le CIER selon les critères de l'IMWG (test du log-rank stratifié) (population ITT)



Date de gel des données : 26 octobre 2017

Selon l'analyse finale pour la survie globale (SG) qui utilisait la date du 13 mai 2022 pour le gel des données (période de suivi médiane de
64,5 mois), le temps de SG médiane d'après les estimations de Kaplan-Meier était de 35,6 mois pour le groupe Pom+Btz+LD-Dex et 31,6 mois pour le groupe Btz+LD-Dex ; HR = 0,94, IC à 95 % : -0,77 ; 1,15, avec un taux global d'événements de 70,0 %. L'analyse de la SG n'était pas ajustée pour tenir compte des traitements ultérieurs.

- *Pomalidomide en association avec la dexaméthasone*

L'efficacité et la sécurité du pomalidomide en association avec la dexaméthasone ont été évaluées dans une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert (CC-4047-MM-003), au cours de laquelle le pomalidomide plus la dexaméthasone à faible dose (Pom+LD-Dex) ont été comparé à la dexaméthasone seule à forte dose (HD-Dex) chez des patients adultes précédemment traités présentant un myélome multiple en rechute et réfractaire, qui avaient déjà reçu au moins deux schémas de traitement antérieurs comportant du lénalidomide et du bortézomib et dont la maladie avait progressé lors du dernier traitement. Au total, 455 patients ont été inclus dans l'étude : 302 dans le groupe Pom+LD-Dex et 153 dans le groupe HD-Dex. La majorité des patients étaient des hommes (59 %) et blancs (79 %) ; l'âge médian pour la population globale était de 64 ans (min, max : 35, 87 ans).

Les patients dans le groupe Pom+LD-Dex ont reçu 4 mg de pomalidomide par voie orale les Jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours. La LD-Dex (40 mg) était administrée une fois par jour les Jours 1, 8, 15 et 22 d'un cycle de 28 jours. Pour le bras HD-Dex, la dexaméthasone (40 mg) était administrée une fois par jour les Jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 d'un cycle de 28 jours. Les patients âgés de ≥ 75 ans ont commencé le traitement avec 20 mg de dexaméthasone. Le traitement a été poursuivi jusqu'à ce que les patients présentent une progression de la maladie.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie sans progression selon les critères de l'IMWG (International Myeloma Working Group). Pour la population en intention de traiter (ITT), le temps médian de SSP, selon l'analyse du CIER (comité indépendant d'évaluation de la réponse) sur base des critères de l'IMWG, était de 15,7 semaines (IC à 95 % : 13,0 ; 20,1) dans le groupe Pom+LD-Dex ; le taux estimé de survie sans événement à 26 semaines était de 35,99 % (± 3,46 %). Dans le groupe HD-Dex, le temps médian de SSP était de 8,0 semaines (IC à 95 % : 7,0 ; 9,0) ; le taux estimé de survie sans événement à 26 semaines était de 12,15 % (± 3,63 %).
La SSP a été évaluée dans plusieurs sous-groupes pertinents : sexe, race, statut de performance ECOG, facteurs de stratification (âge, populations de maladie, traitements anti-myélome précédents [2, > 2]), paramètres de signification pronostique sélectionnés (taux initial de bêta-2 microglobuline, taux initial d'albumine, présence d'une insuffisance rénale à l'inclusion et risque cytogénétique) et exposition et absence de réponse aux traitements anti-myélome antérieurs. Quel que soit le sous-groupe évalué, la SSP a été généralement concordante avec celle observée dans la population ITT pour les deux groupes de traitement.
Un résumé de la SSP est présenté au Tableau 9 pour la population ITT. La figure 2 présente la courbe de Kaplan-Meier pour la SSP dans la population ITT.

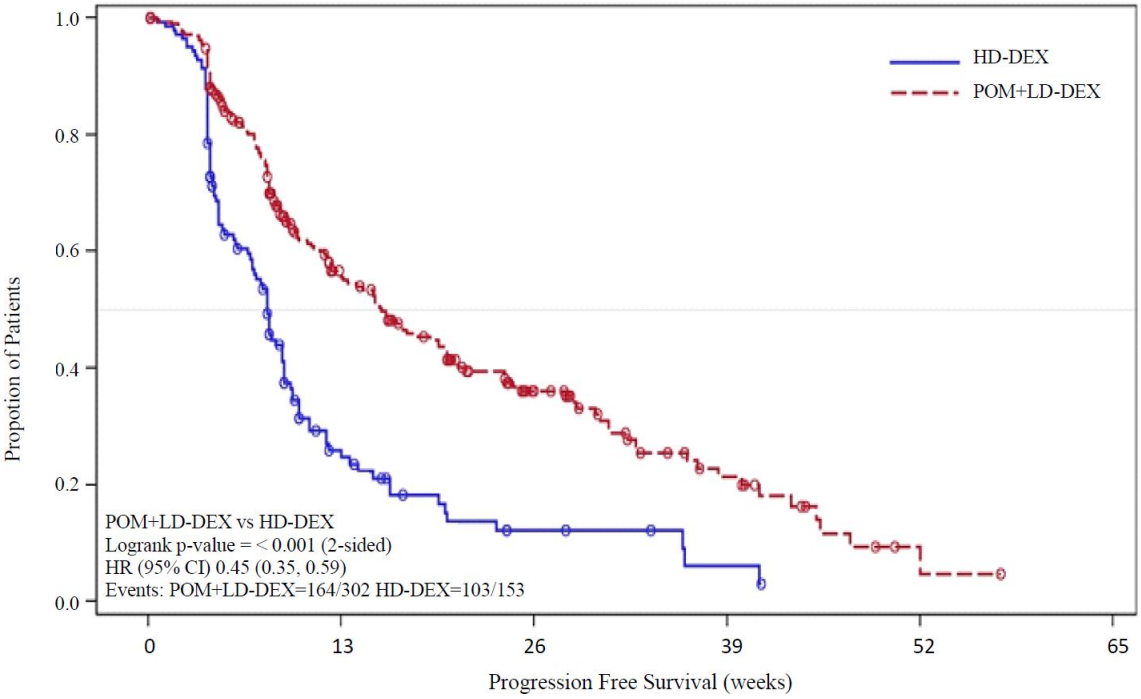
Tableau 9. Durée de survie sans progression déterminée par l'analyse de la réponse par le CIER selon les critères de l'IMWG (test du log-rank stratifié) (population ITT)

	Pom+LD-Dex (N=302)	**HD-Dex (N=153)**
Survie sans progression (SSP), N	302 (100,0)	153 (100,0)
Censurés, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Progression/Décès, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Durée de survie sans progression (semaines)		
Médiane[a]	15,7	8,0
IC à 95 % bilatéral[b]	[13,0 ; 20,1]	[7,0 ; 9,0]
Hazard Ratio (Pom+LD-Dex : HD-Dex) IC à 95 % bilatéral [c]	0,45 [0,35 ;0,59]	
Valeur P, test du log-rank bilatéral [d]	< 0,001	

Remarque : IC = intervalle de confiance ; CIER = comité d'évaluation de la réponse ; NE = non estimable.
[a] La médiane est basée sur l'estimation de Kaplan-Meier.
[b] Intervalle de confiance à 95 % pour la durée médiane de survie sans progression.
[c] Sur la base d'un modèle de risques proportionnels de Cox comparant les fonctions de risque associées aux groupes de traitement, stratifié en fonction de l'âge (≤ 75 vs ≥ 75), des populations de maladie (réfractaire au lénalidomide et au bortézomib versus non-réfractaire aux deux substances actives) et du nombre de traitements anti-myélome antérieurs (2 vs > 2).

[d] La valeur P est basée sur un test du log-rank stratifié selon les mêmes facteurs de stratification que le modèle de Cox ci-dessus.
Date de gel des données : 7 septembre 2012

Figure 2. Survie sans progression déterminée par l'analyse de la réponse par le CIER selon les critères de l'IMWG (test du log-rank stratifié) (population ITT)



Date de gel des données : 7 septembre 2012

La survie globale était le principal critère secondaire de l'étude. Au total, 226 patients (74,8 %) du groupe Pom+LD-Dex et 95 patients (62,1 %) du groupe HD-Dex étaient en vie à la date du gel des données (7 septembre 2012). La médiane de SG d'après les estimations de Kaplan-Meier n'a pas été atteinte pour le groupe Pom+LD-Dex, mais elle devrait être d'au moins 48 semaines, soit la limite inférieure de l'IC à 95 %. Dans le groupe HD-Dex, la SG médiane était de 34 semaines (IC à 95 % : 23,4 ; 39,9). Le taux sans événement à 1 an était de 52,6 % (± 5,72 %) dans le groupe Pom+LD-Dex et de 28,4 % (± 7,51 %) dans le groupe HD-Dex. La différence de SG entre les deux groupes de traitement était statistiquement significative (p < 0,001).

Un résumé de la survie globale est présenté au Tableau 10 pour la population ITT. La figure 3 présente la courbe de Kaplan-Meier pour la SG dans la population ITT.

Sur la base des résultats des deux critères d'évaluation SSP et SG, le Comité indépendant de surveillance des données établi pour cette étude a recommandé de terminer l'étude et de passer les patients du groupe HD-Dex dans le groupe Pom+LD-Dex.

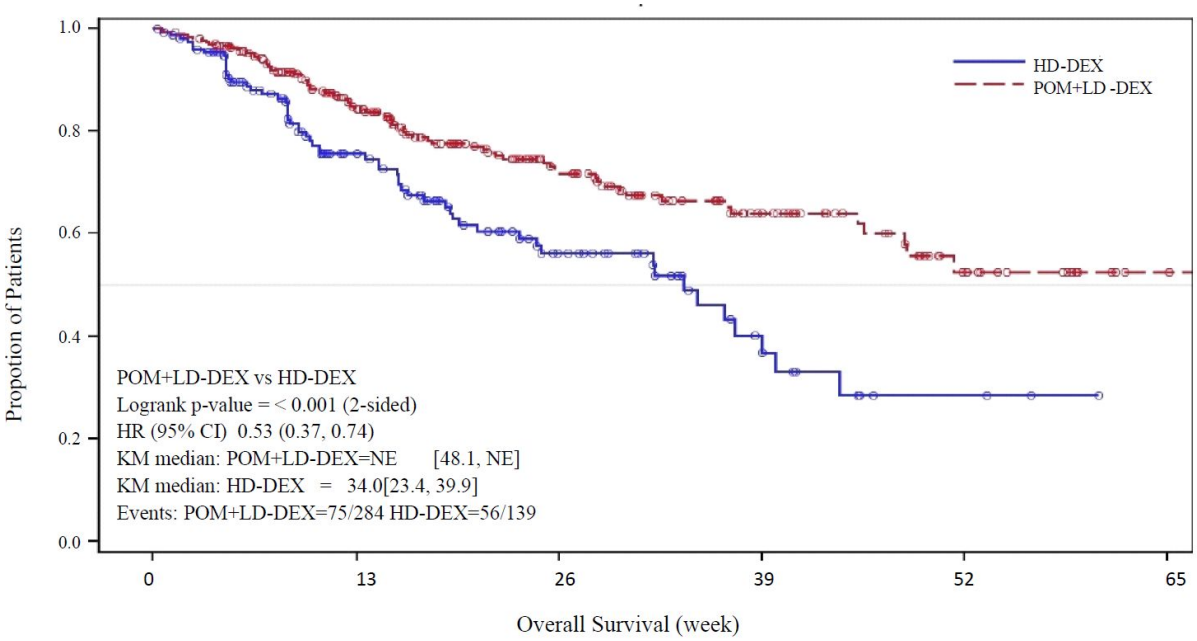
Tableau 10. Survie globale : Population ITT

	Statistiques	**Pom+LD-Dex (N=302)**	**HD-Dex (N=153)**
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Censurés	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Décédés	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Durée de survie (semaines)	Médiane [a]	NE	34,0
	IC à 95 % bilatéral [b]	[48,1 ; NE]	[23,4 ; 39,9]
Hazard Ratio (Pom+LD-Dex : HD-Dex)	[IC à 95 % bilatéral [c]]	0,53 [0,37 ; 0,74]	

Valeur P, test du log-rank bilatéral [d]	< 0,001

Remarque : IC = intervalle de confiance NE = non estimable
[a] La médiane est basée sur l'estimation de Kaplan-Meier.
[b] Intervalle de confiance à 95 % pour la durée médiane de survie globale.
[c] Sur la base d'un modèle de risques proportionnels de Cox comparant les fonctions de risque associées aux groupes de traitement.
[d] La valeur P est basée sur un test du log-rank non stratifié. Date de gel des données : 7 septembre 2012

Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (population ITT)



Date de gel des données : 7 septembre 2012

Population pédiatrique

Il a été déterminé, dans une étude de phase 1 d'escalade de dose, à bras unique, en ouvert, que la dose maximale tolérée (DMT) et/ou la dose recommandée pour la phase 2 (DRP2) de pomalidomide chez les patients pédiatriques était de 2,6 mg/m^2/jour, administrés par voie orale les Jours 1 à 21 d'un cycle répété de 18 jours.

L'efficacité n'a pas été démontrée dans une étude de phase 2 multicentrique, en ouvert, à groupes parallèles réalisée chez 52 patients pédiatriques traités par pomalidomide, âgés de 4 à 18 ans et atteints d'un gliome, d'un médulloblastome, d'un épendymome ou d'un gliome pontique intrinsèque diffus (DIPG) récidivant ou progressif dont l'emplacement principal se situait dans le système nerveux central (SNC).

Dans l'étude de phase 2, deux patients du groupe gliome de haut grade (N=19) ont obtenu une réponse telle que définie par le protocole ; un de ces patients a obtenu une réponse partielle (RP) et, chez l'autre patient, on a observé une maladie stable (MS) à long terme, ce qui a entraîné un taux de réponse objective (RO) et de MS à long terme de 10,5 % (IC à 95 % : 1,3 ; 33,1). Un patient du groupe épendynome (N=9) a présenté une MS à long terme, ce qui a entraîné un taux de RO et de MS à long terme de 11,1 % (IC à 95 % : 0,3 ; 48,2). Aucune RO ni MS à long terme n'a été observée dans les groupes de patients évaluables, que ce soit dans le groupe gliome pontique intrinsèque diffus (DIPG, N=9) ou dans le groupe médulloblastome (N=9). Aucun des 4 groupes parallèles évalués dans cette étude de phase 2 n'a atteint de critère principal d'évaluation, que ce soit le taux de réponse objective ou de maladie stable à long terme.

Le profil de sécurité global du pomalidomide chez les patients pédiatriques était cohérent avec le profil connu chez les adultes. Les paramètres pharmacocinétiques (PK) ont été évalués dans une analyse PK intégrée des études de phase 1 et de phase 2 et il s'est avéré qu'il n'y avait pas de différence significative par rapport à ceux observés chez les patients adultes (voir rubrique 5.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Après administration d'une dose orale unique de pomalidomide, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est atteinte en 2 à 3 heures et l'absorption est d'au moins 73 %. L'exposition systémique (ASC) au pomalidomide augmente de façon à peu près linéaire et proportionnellement à la dose. Après administration de doses multiples, le rapport d'accumulation du pomalidomide est de 27 à 31 % sur l'ASC.
L'administration au cours d'un repas hyperlipidique et hypercalorique ralentit la vitesse d'absorption, en diminuant d'environ 27 % la C_{max} moyenne, mais elle a un effet minimal sur l'absorption globale, avec une diminution de 8 % de l'ASC moyenne. Par conséquent, le pomalidomide peut être administré pendant ou en dehors des repas.

Distribution
Le volume de distribution apparent (Vd/F) moyen du pomalidomide est compris entre 62 et 138 l à l'état d'équilibre Le pomalidomide est distribué dans le sperme des sujets sains à une concentration représentant environ 67 % de la concentration plasmatique à 4 heures après la dose (environ le T_{max}), après une administration quotidienne de 2 mg pendant 4 jours. In vitro, la liaison des énantiomères du pomalidomide aux protéines plasmatiques humaines varie de 12 % à 44 % et n'est pas dépendante de la concentration

Biotransformation
Le pomalidomide est le principal composant en circulation (environ 70 % de la radioactivité plasmatique) *in vivo* chez des sujets sains ayant reçu une dose orale unique de [^{14}C]-pomalidomide (2 mg). Aucun métabolite n'était présent à une concentration > 10 % de la radioactivité de la molécule mère ou de la radioactivité totale dans le plasma.

Les voies métaboliques prédominantes de la radioactivité excrétée sont une hydroxylation suivie d'une glucuroconjugaison ou d'une hydrolyse. *In vitro*, le CYP1A2 et le CYP3A4 ont été identifiés comme les principales enzymes impliquées dans l'hydroxylation du pomalidomide induite par le CYP, avec des contributions supplémentaires minimes du CYP2C19 et du CYP2D6. Le pomalidomide est également un substrat de la glycoprotéine P *in vitro*. L'administration conjointe de pomalidomide avec le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4/5 et de la P-gp, ou avec la carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4/5, n'a pas eu d'effets cliniquement pertinents sur l'exposition au pomalidomide. L'administration conjointe de fluvoxamine, un inhibiteur puissant du CYP1A2, et de pomalidomide en présence de kétoconazole a augmenté l'exposition moyenne au pomalidomide de 107 % avec un intervalle de confiance de 90 % [91 % à 124 %] par rapport au pomalidomide plus kétoconazole. Dans une seconde étude destinée à évaluer la contribution d'un inhibiteur du CYP1A2 seul aux modifications du métabolisme, l'administration conjointe de la fluvoxamine seule et du pomalidomide a augmenté de 125 % l'exposition moyenne au pomalidomide avec un intervalle de confiance à 90 % [98 % à 157 %] par rapport au pomalidomide seul. Si des inhibiteurs puissants du CYP1A2 (p. ex. ciprofloxacine, énoxacine et fluvoxamine) sont administrés conjointement au pomalidomide, réduire la dose de pomalidomide de 50 %. L'administration du pomalidomide à des fumeurs, sachant que le tabagisme est connu comme induisant l'isoforme CYP1A2, n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au pomalidomide par rapport à l'exposition au pomalidomide observée chez les non-fumeurs.

Sur la base des données *in vitro*, le pomalidomide n'est pas un inhibiteur ou un inducteur des isoenzymes du cytochrome P-450 et il n'inhibe aucun des transporteurs de médicaments qui ont été étudiés Il n'est pas attendu d'interactions cliniquement pertinentes en cas d'administration conjointe du pomalidomide avec des substrats de ces voies.

Élimination
La demi-vie plasmatique médiane du pomalidomide est d'environ 9,5 heures chez les sujets sains et d'environ 7,5 heures chez les patients atteints de myélome multiple. La clairance corporelle totale (Cl/F) moyenne du pomalidomide est d'environ 7 à 10 l/h.

Après administration d'une dose orale unique de [^{14}C]-pomalidomide (2 mg) chez des sujets sains,

environ 73 % et 15 % de la dose radioactive sont éliminés dans les urines et les fèces respectivement, 2 % et 8 % du radiocarbone administré étant éliminés sous forme de pomalidomide dans les urines et les fèces

Le pomalidomide est fortement métabolisé avant l'élimination, les métabolites résultants étant éliminés principalement dans l'urine. Les 3 métabolites prédominants présents dans les urines (formés par hydrolyse ou hydroxylation suivie d'une glucuroconjugaison) représentent environ 23 %,17 % et 12 % respectivement de la dose éliminée dans l'urine.
Les métabolites dépendants du CYP représentent environ 43 % de la radioactivité totale éliminée, tandis que les métabolites hydrolytiques non dépendants du CYP représentent 25 %, et l'élimination du pomalidomide sous forme inchangée représente 10 % (2 % dans l'urine et 8 % dans les fèces).

Pharmacocinétique (PK) de population
Selon une analyse PK de population utilisant un modèle bicompartimental, les sujets sains et les sujets atteints d'un MM présentaient une clairance apparente (Cl/F) et le volume apparent de distribution dans le compartiment central (V2/F) comparables. Dans les tissus périphériques, le pomalidomide a été capté préférentiellement par les tumeurs, avec une clairance intercompartimentale apparente (Q/F) et un volume apparent de distribution dans le compartiment périphérique (V3/F) 3,7 fois et 8 fois plus élevés respectivement que chez les sujets sains.

Population pédiatrique
Après administration d'une dose orale unique de pomalidomide chez des enfants et de jeunes adultes présentant une tumeur primaire du cerveau récidivante ou progressive, la T_{max} médiane était de 2 à 4 heures après administration et correspondait à des valeurs C_{max} (CV%) de la moyenne géométrique de 74,8 (59,4 %), 79,2 (51,7 %) et 104 (18,3 %) ng/ml aux niveaux de dose de 1,9, 2,6 et 3,4 mg/m^2, respectivement. Les ASC_{0-24} et ASC_{0-inf} suivaient des tendances similaires, avec une exposition totale se situant dans une fourchette comprise entre 700 et 800°h ng/ml aux 2 doses les plus faibles, et environ 1200 h ng/ml à la dose la plus élevée. Les estimations de la demi-vie se situait dans une fourchette comprise entre 5 et 7 heures. On n'a observé aucune tendance clairement attribuable à la stratification par âge et par utilisation de stéroïdes à la DMT.
Globalement, les données suggèrent que l'ASC a augmenté quasi proportionnellement à l'augmentation de la dose de pomalidomide, alors que l'augmentation de la C_{max} état généralement moins proportionnelle.

La pharmacocinétique du pomalidomide après des niveaux de dose par voie orale de 1,9 mg/m^2/jour à 3,4 mg/m^2/jour a été déterminée chez 70 patients âgés de 4 à 20 ans, dans une analyse intégrée d'une étude de phase 1 et de phase 2 chez des patients pédiatriques atteints d'une tumeur du cerveau récidivante ou progressive. Les profils concentration-temps du pomalidomide ont été décrits de manière adéquate dans un modèle PK à un compartiment avec absorption et élimination de premier ordre. Le pomalidomide a présenté une PK linéaire et invariante dans le temps avec une variabilité modérée. Les valeurs types de Cl/F, Vc/F, Ka, temps de réponse du pomalidomide étaient de 3,94 l/h, 43,0 l, 1,45 h^{-1} et 0,454 h respectivement. La demi-vie terminale du pomalidomide était de 7,33 heures. À l'exception de la surface corporelle (SC), aucune des covariantes testées, y compris l'âge et le sexe, n'ont eu d'effet sur la PK du pomalidomide. Bien que la SC ait été identifiée comme une covariante statistiquement significative de la Cl/F et du Vc/F, l'impact de la SC sur les paramètres d'exposition n'a pas été jugé cliniquement pertinent.
En général, il n'y a pas de différence significative entre les enfants et les adultes en ce qui concerne la PK du pomalidomide.

Patients âgés
Selon les analyses pharmacocinétiques de population chez des sujets sains et des patients atteints de myélome multiple, on n'a pas observé d'effet significatif de l'âge (19 à 83 ans) sur la clairance orale du pomalidomide. Dans les études cliniques, aucun ajustement de la dose n'a été nécessaire chez les patients âgés (> 65 ans) exposés au pomalidomide (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale
Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que les paramètres pharmacocinétiques du

pomalidomide n'étaient pas significativement modifiés chez les patients présentant une insuffisance rénale (définie par la clairance de la créatinine ou le débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe]) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale (ClCr ≥ 60 ml/minute). L'exposition (ASC) normalisée moyenne au pomalidomide était de 98,2 % avec un intervalle de confiance à 90 % [77,4 % à 120,6 %] chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30 et ≤ 45 ml/minute/1,73 m^2) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. L'exposition (ASC) normalisée moyenne au pomalidomide était de 100,2 % avec un intervalle de confiance à 90 % [79,7 % à 127,0 %] chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ou DFGe < 30 ml/minute/1,73 m^2) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. L'exposition (ASC) normalisée moyenne au pomalidomide était de 35,8 % avec un intervalle de confiance à 90 % [7,5 % à 70,0 %] chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère nécessitant une dialyse (ClCr < 30 ml/minute/) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Les variations moyennes de l'exposition au pomalidomide dans chacun de ces groupes d'insuffisants rénaux ne sont pas suffisantes pour nécessiter une adaptation posologique.

Insuffisance hépatique
Les paramètres pharmacocinétiques étaient légèrement modifiés chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique (définie selon les critères de Child-Pugh) par rapport aux sujets sains. Par rapport aux sujets sains, chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, l'exposition moyenne au pomalidomide a augmenté de 51 % avec un intervalle de confiance à 90 % [9 % à 110 %). Par rapport aux sujets sains, chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, l'exposition moyenne au pomalidomide a augmenté de 58 % avec un intervalle de confiance à 90 % [13 % à 119 %). Par rapport aux sujets sains, chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, l'exposition moyenne au pomalidomide a augmenté de 72 % avec un intervalle de confiance à 90 % [24 % à 138 %). Ces variations moyennes de l'exposition au pomalidomide dans chacun de ces groupes d'insuffisants hépatiques ne sont pas suffisantes pour nécessiter une adaptation du calendrier ou de la dose (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Études de toxicologie en administration répétée
Chez le rat, l'administration chronique de pomalidomide aux doses de 50, 250 et 1 000 mg/kg/jour pendant 6 mois a été bien tolérée. Aucun effet indésirable n'a été observé aux doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour (rapport d'exposition de 175 comparativement à une dose clinique de 4 mg).

Chez le singe, le pomalidomide a été évalué dans des études en administration répétée allant jusqu'à 9 mois. Dans ces études, les singes ont présenté une sensibilité plus élevée que les rats aux effets du pomalidomide. Les principales toxicités observées chez les singes étaient associées aux systèmes hématopoïétique et lymphoréticulaire. Dans l'étude de 9 mois menée chez le singe avec des doses de 0,05, 0,1 et 1 mg/kg/jour, une morbidité et l'euthanasie précoce de 6 animaux ont été observées à la dose de 1 mg/kg et ont été imputées aux effets immunosuppresseurs (infection staphylococcique, diminution des lymphocytes du sang périphérique, inflammation chronique du gros intestin, déplétion lymphoïde à l'histologie et hypocellularité de la moelle osseuse) aux expositions élevées au pomalidomide (rapport d'exposition de 15 comparativement à une dose clinique de 4 mg). Ces effets immunosuppresseurs ont entraîné l'euthanasie précoce de 4 singes en raison d'un mauvais état de santé (selles liquides, perte d'appétit, diminution de la consommation alimentaire et perte de poids) ; l'examen histopathologique de ces animaux a montré une inflammation chronique du gros intestin et une atrophie villeuse de l'intestin grêle. Une infection staphylococcique a été observée chez 4 singes ; 3 de ces animaux ont répondu à un traitement par antibiotiques et 1 est mort sans traitement. De plus, des observations compatibles avec une leucémie myélogène aiguë ont conduit à l'euthanasie d'un singe ; les observations cliniques et la pathologie clinique et/ou les altérations de la moelle osseuses constatées chez ce singe étaient cohérentes avec une immunosuppression.

Une prolifération minime ou légère des canaux biliaires associées à des augmentations des ALAT et des GGT a également été observée à la dose de 1 mg/kg/jour. L'examen des animaux soumis à une période de réversibilité a indiqué que tous les effets liés au traitement étaient réversibles dans les 8 semaines suivant l'arrêt de l'administration, à l'exception de la prolifération des canaux biliaires

intrahépatiques observée chez un animal du groupe 1 mg/kg/jour. La dose sans effet nocif observable (DSENO) était de 0,1 mg/kg/jour (rapport d'exposition de 0,5 comparativement à une dose clinique de 4 mg).

Génotoxicité/cardiogénicité
Le pomalidomide n'a pas été mutagène dans les essais de mutation sur cellules bactériennes et cellules de mammifères et n'a pas induit d'aberrations chromosomiques dans des lymphocytes de sang périphérique humains ni de formation de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques dans la moelle osseuse des rats ayant reçu des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour.
Aucune étude sur la cancérogénèse n'a été réalisée.

Fertilité et développement embryonnaire précoce
Dans une étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce menée chez le rat, le pomalidomide a été administré chez les mâles et les femelles aux doses de 25, 250 et 1 000 mg/kg/jour. L'examen de l'utérus au Jour 13 de gestation a montré une diminution du nombre moyen d'embryons viables et une augmentation des pertes post-implantatoires à toutes les doses. Par conséquent, la DSENO pour ces effets observés était < 25 mg/kg/jour (ASC_{24h} : 39 960 ng h/ml (nanogrammes•heure/millilitre) à cette dose la plus faible testée et le rapport d'exposition était de 99 comparativement à une dose clinique de 4 mg). Lorsque les mâles traités dans cette étude ont été accouplés avec les femelles non traitées, tous les paramètres utérins ont été comparables à ceux des témoins. Sur la base de ces résultats, les effets observés ont été imputés au traitement des femelles.

Développement embryonnaire et fœtal
Le pomalidomide s'est révélé tératogène chez le rat et le lapin lorsqu'il était administré pendant la phase d'organogenèse majeure. Dans une étude de toxicité sur le développement embryofœtal chez le rat, des malformations, notamment l'absence de vessie, l'absence de thyroïde et la fusion et le défaut d'alignement des vertèbres thoraciques et lombaires (arcs centraux et/ou neuraux), ont été observées à toutes les doses (25, 250 et 1 000 mg/kg/jour).

On n'a pas observé de toxicité maternelle dans cette étude. Par conséquent, la DSENO maternelle était de 1 000 mg/kg/jour et la DSENO pour la toxicité sur le développement était < 25 mg/kg/jour (l'ASC_{24h} était de 34 340 ng h/ml au Jour 17 de gestation à cette dose la plus faible testée, et le rapport d'exposition était de 85 comparativement à une dose clinique de 4 mg). Chez le lapin, le pomalidomide administré à des doses allant de 10 à 250 mg/kg a induit des malformations embryonnaires et fœtales. Une augmentation des anomalies cardiaques a été observée à toutes les doses, avec des augmentations significatives à la dose de 250 mg/kg/jour. Aux doses de 100 et 250 mg/kg/jour, il y a eu de légères augmentations des pertes post-implantatoires et de légères diminutions du poids des fœtus. À la dose de 250 mg/kg/jour, les malformations fœtales comprenaient des anomalies des membres (flexion et/ou rotation des membres antérieurs et/ou postérieurs, doigts non attachés ou absents) et des malformations osseuses associées (absence d'ossification métacarpienne, défaut d'alignement des phalanges et métacarpes, doigt absent, absence d'ossification des phalanges et tibia court non ossifié ou courbé) ; une dilatation modérée du ventricule latéral du cerveau ; une position anormale de l'artère sous-clavière droite ; l'absence du lobe intermédiaire du poumon ; implantation basse des reins ; une modification de la morphologie du foie ; l'ossification absente ou incomplète du bassin ; une augmentation du nombre moyen de côtes thoraciques surnuméraires et la diminution du nombre moyen de tarses ossifiés. Une faible réduction de la prise de poids des mères, une diminution significative des triglycérides et une diminution significative des poids absolu et relatif de la rate ont été observées aux doses de 100 et 250 mg/kg/jour. La DSENO maternelle était de 10 mg/kg/jour et la DSENO pour la toxicité sur le développement était < 10 mg/kg/jour (l'ASC_{24h} était de 418 ng h/ml au Jour 19 de gestation à cette dose la plus faible testée, qui était similaire à celle obtenue avec une dose clinique de 4 mg).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Amidon prégélatinisé
Maltodextrine
Crospovidone
Silice colloïdale anhydre
Fumarate de stéaryle de sodium

Enveloppe de la gélule

Pomalidomide Grindeks 1 mg gélules
Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer noir (E172)
Noir brillant PN (E151)
Bleu patenté V (E131)
Azorubine – Carmoisine (E122)
Bleu brillant FCF (E133)

Pomalidomide Grindeks 2 mg gélules
Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Jaune soleil FCF (E110)
Noir brillant PN (E151)
Bleu patenté V (E131)
Azorubine – Carmoisine (E122)

Pomalidomide Grindeks 3 mg gélules
Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Noir brillant PN (E151)
Bleu patenté V (E131)
Azorubine – Carmoisine (E122)
Bleu brillant FCF (E133)
Érythosine (E127)

Pomalidomide Grindeks 4 mg gélules
Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Bleu brillant FCF (E133)
Noir brillant PN (E151)
Bleu patenté V (E131)
Azorubine – Carmoisine (E122)
Érythosine (E127)

Encre d'impression
Gomme laque (E904)
Dioxyde de titane (E171)
Hydroxyde de sodium
Propylène glycol (E1520)
Povidone (E1201)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette boîtes en PVC/PCTFE/PVC/aluminium dans contenant 14 ou 21 gélules.
Plaquette boîtes prédécoupée unitaire en PVC/PCTFE/PVC/aluminium dans contenant 14 x 1 ou 21 x 1 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Les professionnels de la santé et les aidants doivent porter des gants jetables lorsqu'ils manipulent les plaquettes ou les gélules. Les gants doivent être retirés avec précaution pour éviter toute exposition de la peau. Ils placés dans un sac en plastique polyéthylène scellable et éliminés conformément aux exigences locales. Laver abondamment les mains au savon et à l'eau. Les femmes enceintes ou qui pensent être enceintes ne doivent pas manipuler les plaquettes ou les gélules (voir rubrique 4.4).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Les médicaments inutilisés doivent être rapportés à la pharmacie à la fin du traitement.

Mode de délivrance
Sur prescription médicale.

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

AS GRINDEKS
Krustpils iela 53,
Rīga, LV-1057,
Lettonie
Téléphone : +371 67083205
E-mail : grindeks@grindeks.com

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

Pomalidomide Grindeks 1 mg gélules :	BE663598
Pomalidomide Grindeks 2 mg gélules :	BE663599
Pomalidomide Grindeks 3 mg gélules :	BE663600
Pomalidomide Grindeks 4 mg gélules :	BE663601

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

04/12/2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11/2025