RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pomalidomide Eugia 1 mg gélules
Pomalidomide Eugia 2 mg gélules
Pomalidomide Eugia 3 mg gélules
Pomalidomide Eugia 4 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pomalidomide Eugia 1 mg gélules
Chaque gélule contient 1 mg de pomalidomide.

Excipients à effet notoire:
Chaque gélule de 1 mg contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium, 73,6 mg de maltitol et 18,4 mg d'isomalt.

Pomalidomide Eugia 2 mg gélules
Chaque gélule contient 2 mg de pomalidomide.

Excipients à effet notoire:
Chaque gélule de 2 mg contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium, 147.2 mg de maltitol et 36.80 mg d'isomalt.

Pomalidomide Eugia 3 mg gélules
Chaque gélule contient 3 mg de pomalidomide.

Excipients à effet notoire:
Chaque gélule de 3 mg contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium, 220.80 mg de maltitol et 55.20 mg d'isomalt.

Pomalidomide Eugia 4 mg gélules
Chaque gélule contient 4 mg de pomalidomide.

Excipients à effet notoire:
Chaque gélule de 4 mg contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium, 294.40 mg de maltitol et 73.60 mg d'isomalt.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Pomalidomide Eugia 1 mg gélules
Poudre jaune remplie dans une capsule opaque bleu foncé et une coque opaque jaune, impression « P1 » sur la capsule à l'encre blanche et coque lisse, taille « 3 », capsule en gélatine dure.

Pomalidomide Eugia 2 mg gélules
Poudre jaune remplie dans une capsule opaque bleu foncé et une coque opaque orange, impression « P2 » sur la capsule à l'encre blanche et coque lisse, taille « 1 », gélule en gélatine dure.

Pomalidomide Eugia 3 mg gélules
Poudre jaune remplie dans une capsule opaque bleu foncé et une coque opaque verte, impression « P3 » sur la capsule à l'encre blanche et coque lisse, taille « 1 », gélule en gélatine dure.

Pomalidomide Eugia 4 mg gélules

Poudre jaune insérée dans une capsule opaque bleu foncé et une coque opaque bleue, impression « P4 » sur la capsule à l'encre blanche et coque lisse. « P4 » sur le capuchon à l'encre blanche et coque lisse, taille "1", gélule en gélatine dure.

et

Poudre jaune remplie dans une capsule opaque rouge et une coque opaque rouge, impression « P4 » sur la capsule à l'encre noire et coque lisse, taille « 0 », gélule de gélatine dure.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Pomalidomide Eugia est indiqué, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur comportant le lénalidomide.

Pomalidomide Eugia est indiqué, en association avec la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

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 posologie est ensuite maintenue ou modifiée en fonction des résultats des examens cliniques et des analyses biologiques (voir rubrique 4.4).

Posologie

Le pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone

La dose initiale recommandée de pomalidomide est de 4 mg prise 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 dans le tableau 1 ci-dessous.

La dose initiale recommandée de bortézomib est de 1,3 mg/m$_2$ par voie intraveineuse ou sous-cutanée une fois par jour, aux jours indiqués dans le tableau 1. La dose recommandée de dexaméthasone est de 20 mg prise par voie orale une fois par jour, aux jours indiqués dans le tableau 1.

Le traitement par le pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Tableau 1. Schéma posologique recommandé pour le pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone

Cycles 1-8	Jour (de chaque 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 cycles suivants	Jour (de chaque 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 dont l'âge est > 75 ans, voir les populations particulières.

Modification de dose ou interruption du traitement par le pomalidomide

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

Les instructions concernant les réductions de dose ou les interruptions du traitement par le pomalidomide en cas d'effets indésirables sont présentées dans le tableau 2 ci-dessous et les paliers de dose sont définis dans le tableau 3 ci-dessous :

Tableau 2. Instructions pour les modifications de dose de pomalidomide$^\infty$

Toxicité	**Modification de la dose**
Neutropénie* PNN** < 0,5 x 10^9/l ou neutropénie fébrile (fièvre ≥ 38,5°C et PNN < 1 x 10^9/l)	Interrompre le traitement par le pomalidomide pour le reste du cycle. Contrôler la NFS*** une fois par semaine.
Retour des PNN ≥ 1 x 10^9/l	Reprendre le traitement par le pomalidomide en diminuant la dose d'un palier par rapport à la dose antérieure.
Pour chaque chute ultérieure < 0.5 x 10^9/l	Interrompre le traitement par le pomalidomide.
Retour des PNN ≥ 1 x 10^9/l	Reprendre le traitement par le pomalidomide en diminuant la dose d'un palier par rapport à la dose antérieure.
Thrombopénie Numération plaquettaire < 25 x 10^9/l	Interrompre le traitement par le pomalidomide pour le reste du cycle. Contrôler la NFS*** une fois par semaine.
Retour de la numération plaquettaire ≥ 50 x 10^9/l	Reprendre le traitement par le pomalidomide en diminuant la dose d'un palier par rapport à la dose antérieure.
Pour chaque chute ultérieure < 25 x 10^9/l	Interrompre le traitement par le pomalidomide.
Retour de la numération plaquettaire ≥ 50 x 10^9/l	Reprendre le traitement par le pomalidomide en diminuant la dose d'un palier par rapport à la dose antérieure.
Éruption cutanée Éruption cutanée de grades 2-3	Envisager une interruption ou l'arrêt du traitement par le pomalidomide.
Éruption cutanée de grade 4 ou formation de vésicules (y compris en cas d'angioedème, de réaction anaphylactique, d'éruption exfoliatrice ou bulleuse ou de suspicion de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) ou d'une réaction médicamenteuse accompagnée d'une éosinophilie et de symptômes	Arrêter définitivement le traitement. (voir rubrique 4.4).

systémiques (DRESS))	
Autre Autres effets indésirables de grade ≥ 3 liés au pomalidomide	Interrompre le traitement par le pomalidomide pour le reste du cycle. Lors du cycle suivant, reprendre le traitement en diminuant la dose d'un palier par rapport à la dose antérieure (attendre que l'effet indésirable ait disparu ou ait régressé à un grade ≤ 2 avant de reprendre le traitement).

∞ Les instructions pour les modifications de dose dans ce tableau s'appliquent au pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone et au pomalidomide en association avec la dexaméthasone.
*En cas de neutropénie, le médecin doit envisager l'utilisation de facteurs de croissance.
**PNN – polynucléaires neutrophiles.
*** NFS – numération formule sanguine.

Tableau 3. Réduction de la dose de pomalidomide∞

Palier de dose	**Dose orale de pomalidomide**
Dose initiale	4 mg
Palier de dose -1	3 mg
Palier de dose -2	2 mg
Palier de dose -3	1 mg

∞ La réduction de dose dans ce tableau s'applique au pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone et au pomalidomide en association avec la dexaméthasone..

Si les effets indésirables réapparaissent après réduction de la dose à 1 mg, le traitement doit être arrêté.

Inhibiteurs puissants du CYP1A2
En cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP1A2 (par exemple ciprofloxacine, énoxacine et fluvoxamine) avec le pomalidomide, la dose de pomalidomide doit être réduite de 50 % (voir les rubriques 4.5 et 5.2).

Modification de dose ou interruption du traitement par le bortézomib
Pour les instructions concernant les réductions de dose ou les interruptions du traitement par le bortézomib en cas d'effets indésirables, les médecins doivent se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du bortézomib.

Modification de dose ou interruption du traitement par la dexaméthasone
Les instructions concernant les réductions de dose ou les interruptions du traitement par la dexaméthasone à faible dose en cas d'effets indésirables sont présentées dans les tableaux 4 et 5 ci-dessous. Toutefois, les décisions liées à l'interruption ou la reprise du traitement sont à l'appréciation du médecin, conformément au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Tableau 4. Instructions pour les modifications de dose de dexaméthasone

Toxicité	**Modification de la dose**
Dyspepsie de grades 1-2	Poursuivre le traitement et traiter par des antihistaminiques (H_2) ou équivalents. Diminuer la dose d'un palier si les symptômes persistent.
Dyspepsie de grade 3	Interrompre le traitement jusqu'à la résolution des symptômes. Ajouter un antihistaminique (H_2) ou équivalent et reprendre le traitement en diminuant la

	dose d'un palier par rapport à la dose antérieure.
OEdème de grade ≥ 3	Utiliser des diurétiques si nécessaire et diminuer la dose d'un palier.
Confusion ou altération de l'humeur de grade ≥ 2	Interrompre le traitement jusqu'à la résolution des symptômes. Reprendre le traitement en diminuant la dose d'un palier par rapport à la dose antérieure..
Faiblesse musculaire de grade ≥ 2	Interrompre le traitement jusqu'à ce que la faiblesse musculaire ait régressé à un grade ≤ 1. Reprendre le traitement en diminuant la dose d'un palier par rapport à la dose antérieure.
Hyperglycémie de grade ≥ 3	Diminuer la dose d'un palier. Traiter par insuline ou hypoglycémiants oraux comme nécessaire.
Pancréatite aiguë	Retirer la dexaméthasone du traitement.
Autres événements indésirables de grade ≥ 3 liés à la dexaméthasone	Arrêter l'administration de dexaméthasone jusqu'à la régression de l'événement indésirable à un grade ≤ 2. Reprendre le traitement en diminuant la dose d'un palier par rapport à la dose antérieure.

Si la récupération des toxicités est prolongée au-delà de 14 jours, la dose de dexaméthasone sera reprise en diminuant la dose d'un palier par rapport à la dose antérieure.

Tableau 5. Réduction de dose de dexaméthasone

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

Le traitement par la dexaméthasone doit être interrompu si le patient ne tolère pas une dose de 8 mg s'il est âgé de ≤ 75 ans ou s'il ne tolère pas une dose de 4 mg s'il est âgé de > 75 ans.

En cas d'arrêt définitif d'un composant du traitement, la poursuite des médicaments restants est à l'appréciation du médecin.

Le pomalidomide en association avec la dexaméthasone
La dose initiale recommandée de pomalidomide est de 4 mg prise 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 prise par voie orale une fois par jour les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours.

Le traitement par le pomalidomide en association avec la dexaméthasone doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Modification de dose ou interruption du traitement par le pomalidomide
Les instructions concernant les réductions de dose ou les interruptions du traitement par le pomalidomide en cas d'effets indésirables sont présentées dans les tableaux 2 et 3.

Modification de dose ou interruption du traitement par la dexaméthasone

Les instructions concernant les réductions de dose de dexaméthasone en cas d'effets indésirables sont présentées dans le tableau 4. Les instructions concernant les réductions de dose de la dexaméthasone en cas d'effets indésirables sont présentées dans le tableau 6 ci-dessous. Toutefois, les décisions liées à l'interruption ou la reprise du traitement sont à l'appréciation du médecin, conformément au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) en vigueur.

Tableau 6. Réduction Palier de dose dose de dexaméthasone

Palier de dose	**≤ 75 ans** **Jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours**	**> 75 ans** **Jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de** **28 jours**
Dose initiale	40 mg	20 mg
Palier de dose - 1	20 mg	12 mg
Palier de dose - 2	10mg	8 mg

Le traitement par la dexaméthasone doit être interrompu si le patient ne tolère pas une dose de 10 mg s'il est âgé de ≤ 75 ans ou s'il ne tolère pas une dose de 8 mg s'il est âgé de > 75 ans.

Populations particulières

Sujets âgés
Aucune adaptation de la dose de pomalidomide n'est nécessaire.

Le pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone
Chez les patients dont l'âge est > 75 ans, la dose initiale de dexaméthasone est de:

- 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 le cycle 9 et les cycles suivants : 10 mg une fois par jour les jours 1, 2, 8 et 9 de chaque cycle de 21 jours.

Le pomalidomide en association avec la dexaméthasone
Chez les patients dont l'âge est > 75 ans, la dose initiale de dexaméthasone est de:

- 20 mg une fois par jour les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours.

Insuffisance hépatique
Les patients ayant un taux sérique de bilirubine totale > 1,5 x LSN (limite supérieure de la normale) étaient exclus des études cliniques. L'insuffisance hépatique a un effet modeste sur la pharmacocinétique du pomalidomide (voir rubrique 5.2). Aucune adaptation de la dose initiale de pomalidomide n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique définie selon les critères de Child-Pugh. Cependant, la survenue d'effets indésirables doit être surveillée attentivement chez les patients présentant une insuffisance hépatique et une réduction de la dose ou l'interruption du traitement par le pomalidomide doit être envisagée si nécessaire.

Insuffisance rénale
Aucune adaptation de la dose de pomalidomide n'est nécessaire chez 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'existe pas d'utilisation justifiée du pomalidomide chez les enfants âgés de 0 à 17 ans dans

l'indication de myélome multiple.

En dehors des indications autorisées, le pomalidomide a été étudié chez des enfants âgés de 4 à 18 ans présentant des tumeurs cérébrales récurrentes ou progressives. Toutefois, les résultats des études n'ont pas permis de conclure que les bénéfices obtenus d'un tel usage dépassaient les risques. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2.

Mode d'administration

Voie orale.
Les gélules Pomalidomide Eugia doivent être prises par voie orale chaque jour environ à la même heure. Les gélules ne doivent être ni ouvertes, ni cassées, ni mâchées (voir rubrique 6.6). Elles doivent être avalées entières, de préférence avec de l'eau, au cours ou en dehors des repas. Si le patient oublie de prendre une dose de pomalidomide pendant une journée, il doit prendre la dose normale prescrite à l'heure habituelle le lendemain. La dose ne doit pas être ajustée pour compenser une dose omise les jours précédents.

Il est recommandé d'appuyer sur une extrémité seulement de la gélule pour la sortir de la plaquette, ce qui réduit le risque de déformation ou de rupture de la gélule.

4.3 Contre-indications

- Grossesse.
- Femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Hommes incapables de suivre ou de respecter les mesures contraceptives requises (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 proche du thalidomide. Le thalidomide est un tératogène humain connu qui provoque des anomalies congénitales graves, potentiellement létales, chez l'enfant à naître. Chez le rat et le lapin, le pomalidomide a été tératogène lorsqu'il a été administré pendant la phase d'organogenèse majeure (voir rubrique 5.3).

Les conditions du programme de prévention de la grossesse doivent être remplies par toutes les patientes, à moins de pouvoir certifier que la patiente est dans l'impossibilité de procréer.

Critères définissant pour une femme l'impossibilité de procréer

Toute patiente ou partenaire de patient est considérée comme étant dans l'impossibilité de procréer si elle présente au moins l'un des critères suivants:
- âge ≥ 50 ans et aménorrhée naturelle depuis au moins 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.

Information des patients

Chez la femme en âge de procréer, le pomalidomide est contre indiqué à moins que toutes les conditions suivantes soient remplies:

- la patiente comprend les risques tératogènes attendus pour l'enfant à naître
- elle comprend la nécessité d'une contraception efficace, sans interruption, débutée au moins 4 semaines avant le traitement, poursuivie pendant toute la durée du traitement et au moin 4 semaines après la fin de celui-ci
- même en cas d'aménorrhée, toute femme en âge de procréer doit suivre tous les conseils pour une contraception efficace
- elle doit être en mesure de respecter les mesures de contraception efficaces
- elle est informée et comprend les conséquences potentielles d'une grossesse et la nécessité de
- consulter rapidement un médecin s'il existe un risque de grossesse
- elle comprend la nécessité de commencer le traitement dès que le pomalidomide lui a été délivré suite à un test de grossesse négatif
- elle comprend la nécessité et accepte de faire un test de grossesse au moins toutes les 4 semaines durant le traitement, sauf en cas de stérilisation tubaire confirmée
- elle confirme avoir bien compris les risques et les mesures de précaution nécessaires pour l'utilisation du pomalidomide.

Pour les femmes en âge de procréer, le médecin prescripteur doit s'assurer que:

- la patiente remplit les conditions requises par le programme de prévention de la grossesse, y
- compris une bonne compréhension du risque ;
- la patiente confirme avoir compris les conditions susmentionnées.

Pour les patients masculins traités par le pomalidomide, les données pharmacocinétiques ont montré que le pomalidomide était présent dans le sperme humain pendant le traitement. À titre de précaution, et en tenant compte de l'allongement possible du temps d'élimination dans les populations particulières telles que les patients insuffisants hépatiques, tous les patients masculins traités par le pomalidomide doivent remplir les conditions suivantes:

- ils comprennent les risques tératogènes attendus en cas de rapport sexuel avec une femme enceinte ou en âge de procréer.
- ils comprennent qu'il est nécessaire d'utiliser des préservatifs en cas de rapport sexuel avec une femme enceinte ou en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace pendant toute la durée du traitement, en cas d'interruption des prises et pendant 7 jours après l'interruption et/ou l'arrêt du traitement. Cela concerne également les hommes vasectomisés qui doivent utiliser un préservatif en cas de rapport sexuel avec une femme enceinte ou en âge de procréer car le pomalidomide peut être présent dans le liquide séminal malgré l'absence de spermatozoïdes.
- ils comprennent qu'en cas de survenue d'une grossesse chez leur partenaire pendant le traitement par le pomalidomide ou pendant 7 jours après l'arrêt du traitement, ils doivent informer immédiatement leur médecin traitant qui devra recommander d'adresser leur partenaire à un médecin spécialiste ou expérimenté en tératologie pour évaluation et conseil.

<u>Contraception</u>

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

Voici des exemples de méthodes de contraception adaptées:

- implant contraceptif
- dispositif intra utérin au lévonorgestrel
- acétate de médroxyprogestérone retard
- stérilisation tubaire
- rapports sexuels exclusivement avec un partenaire vasectomisé ; la vasectomie doit avoir ét confirmée par deux spermogrammes négatifs
- pilule progestative inhibant l'ovulation (c'est à dire désogestrel)

En raison du risque accru d'accidents thrombo-emboliques veineux chez les patients atteints de myélome multiple et traités par l'association pomalidomide et dexaméthasone, l'utilisation de pilules oestro-progestatives n'est pas recommandée (voir également rubrique 4.5). Si la patiente est sous pilule oestro-progestative, elle devra passer à une autre méthode contraceptive c'est à dire à l'une des méthodes citées ci-dessus. Le risque thrombo-embolique persiste pendant 4 à 6 semaines après l'arrêt du contraceptif oral oestro-progestatif. L'efficacité des contraceptifs stéroïdiens peut être diminuée en cas de traitement concomitant par la dexaméthasone (voir rubrique 4.5).

Les implants contraceptifs et les dispositifs intra utérins au lévonorgestrel sont associés à un risque accru d'infection lors de leur insertion et à des saignements vaginaux irréguliers. Le recours aux antibiotiques à titre prophylactique devra être envisagé, en particulier en cas de neutropénie associée.

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, susceptibles de mettre en danger les patientes présentant une neutropénie sévère ou une thrombopénie sévère.

Tests de grossesse

Le type de test utilisé est fonction des pratiques locales mais il doit être d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml et pratiqué sous la responsabilité d'un médecin chez les femmes en âge de procréer, comme indiqué ci-dessous. Cette obligation s'applique également aux femmes en âge de procréer pratiquant une abstinence totale et continue. Idéalement, le test de grossesse, la prescription et la délivrance du médicament auront 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 doit être fait sous contrôle médical lors de la consultation ou dans les 3 jours précédant la consultation où le pomalidomide est prescrit si la patiente utilise une contraception efficace depuis au moins 4 semaines. Le test doit confirmer que la patiente n'est pas enceinte au moment où elle débute le traitement par le pomalidomide.

Suivi et arrêt du traitement
Un nouveau test de grossesse sous contrôle médical doit être effectué au moins toutes les 4 semaines et au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement, sauf en cas de stérilisation tubaire confirmée. Ces tests de grossesse doivent être faits le jour de la consultation dédiée à la prescription ou dans les 3 jours précédents.

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

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

Les professionnels de santé et les aidants doivent porter des gants jetables pour manipuler la plaquette

ou la gélule. Les femmes enceintes ou qui pensent l'être ne doivent pas manipuler la plaquette ou la gélule (voir rubrique 6.6).

Guide d'aide à la prescription, restrictions de prescription et de délivrance
Afin d'aider les patients à éviter toute exposition foetale au pomalidomide, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) fournira aux professionnels de santé des documents explicatifs visant à renforcer les mises en garde relatives à la tératogénicité attendue du pomalidomide, à donner des conseils pour la mise en place d'une contraception préalable au traitement et à fournir des explications sur les tests de grossesse nécessaires. Le prescripteur doit informer le patient du risque tératogène attendu et des mesures contraceptives strictes définies dans le programme de prévention de la grossesse et lui remettre la brochure appropriée d'information pour les patients, 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 patient 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. Dans l'idéal, le test de grossesse, la prescription et la délivrance 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 et après un test de grossesse négatif effectué sous contrôle médical. La prescription doit être limitée à une durée de traitement de 4 semaines au maximum conformément aux schémas posologiques dans les indications autorisées (voir rubrique 4.2) chez les femmes en âge de procréer et de 12 semaines au maximum chez tous les autres patients.

Effets indésirables hématologiques
L'effet indésirable hématologique de grade 3 ou 4 le plus fréquent chez les patients présentant un myélome multiple en rechute/réfractaire a été la neutropénie, suivie de l'anémie et de la thrombopénie. Les patients doivent être surveillés pour détecter l'apparition d'effets indésirables hématologiques, en particulier d'une neutropénie et doivent être informés de la nécessité de signaler rapidement tout épisode fébrile. Les médecins doivent surveiller les patients pour détecter des signes évocateurs d'une hémorragie, y compris les épistaxis, notamment en cas d'utilisation de médicaments concomitants connus pour majorer le risque de saignements (voir rubrique 4.8). L'hémogramme complet doit être contrôlé avant l'instauration du traitement, une fois par semaine pendant les 8 premières semaines, puis une fois par mois. Une modification de dose peut être nécessaire (voir rubrique 4.2). Des transfusions et/ou l'administration de facteurs de croissance peuvent être nécessaires.

Événements thrombo-emboliques
Des patients recevant le pomalidomide, soit en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, soit en association avec la dexaméthasone, ont développé des thrombo-embolies veineuses (essentiellement thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) et artérielles (essentiellement infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.8). Une surveillance étroite s'impose chez les patients présentant des facteurs de risque connus de thrombo-embolie, notamment des antécédents de thrombose. Des mesures doivent être prises pour essayer de réduire au minimum tous les facteurs de risque modifiables (par exemple le tabagisme, l'hypertension et l'hyperlipidémie). Il est conseillé aux patients et à leurs médecins d'être attentifs aux signes et symptômes de thrombo-embolie. Les patients doivent être informés qu'ils doivent consulter un médecin en cas de survenue de symptômes tels qu'essoufflement, douleur thoracique, gonflement des bras ou jambes. Sauf s'il est contre indiqué, un traitement anticoagulant (par exemple acide acétylsalicylique, warfarine, héparine ou clopidogrel) est recommandé, en particulier chez les patients présentant d'autres facteurs de risque de thrombose. La décision de mettre en place des mesures prophylactiques antithrombotiques devra être prise après une évaluation attentive des facteurs de risque sous-jacents propres à chaque patient. Dans les études cliniques, les patients ont reçu de l'acide acétylsalicylique à titre prophylactique ou un autre traitement anti thrombotique. L'administration 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.

Affections thyroïdiennes
Des cas d'hypothyroïdie ont été rapportés. Un contrôle optimal des comorbidités influençant la fonction thyroïdienne est recommandé avant l'instauration du traitement. Un contrôle de la fonction thyroïdienne est recommandé avant le début du traitement et régulièrement ensuite.

Neuropathie périphérique
Les patients présentant une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 étaient exclus des études cliniques du pomalidomide. Les précautions appropriées doivent être prises lorsque le traitement par le 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 du pomalidomide. Des événements cardiaques, incluant des cas d'insuffisance cardiaque congestive, d'oedème pulmonaire et de fibrillation auriculaire (voir rubrique 4.8) ont été rapportés, principalement chez des patients présentant une cardiopathie préexistante ou des facteurs de risque cardiaque. Les précautions appropriées incluant la surveillance régulière de la survenue de signes ou symptômes évocateurs d'un événement cardiaque doivent être prises lorsque le traitement par le pomalidomide est envisagé chez ces patients.

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

Cancers secondaires au traitement
Des cancers secondaires, par exemple des cancers cutanés non mélanocytaires, ont été rapportés chez des patients recevant le 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 secondaires et instaurer un traitement s'il est indiqué.

Réactions allergiques et réactions cutanées sévères
Des cas d'angioedème, de réaction anaphylactique et de réactions cutanées sévères, comme le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique et le syndrome DRESS ont été rapportés en cas d'utilisation du pomalidomide (voir rubrique 4.8). Les professionnels de santé doivent informer les patients des signes et symptômes de ces réactions et leur recommander de consulter immédiatement un médecin dès l'apparition de ces symptômes. Le traitement par le pomalidomide doit être arrêté en cas d'éruption exfoliatrice ou bulleuse ou de suspicion de SSJ, nécrolyse épidermique toxique ou syndrome 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 avoir un risque accru de réactions d'hypersensibilité et ne doivent pas être traités par le pomalidomide. L'interruption ou l'arrêt du traitement par le pomalidomide doit être envisagé(e) en cas d'éruption cutanée de grade 2 ou 3. Le traitement par le pomalidomide doit être arrêté définitivement en cas d'angioedème 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 diffuse
Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse et des événements associés, tels que des cas de pneumonie, ont été observés avec le pomalidomide. En cas d'apparition subite ou d'aggravation inexpliquée de symptômes pulmonaires, une évaluation attentive du patient doit être réalisée afin d'éliminer le diagnostic de pneumopathie interstitielle diffuse. Le traitement par le pomalidomide doit être suspendu pendant l'évaluation de ces symptômes. Si une pneumopathie interstitielle diffuse est diagnostiquée, un traitement approprié doit être instauré. Le traitement par le pomalidomide ne doit être repris qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

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

Infections
De rares cas de réactivation de l'hépatite B ont été rapportés à la suite du traitement par le pomalidomide en association avec la dexaméthasone chez des patients présentant 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 traitement par le pomalidomide. La sérologie VHB doit être déterminée avant l'initiation du traitement par le pomalidomide. Chez les patients ayant un résultat positif au dépistage du virus de l'hépatite B, une consultation chez un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B est recommandée. La prudence s'impose en cas d'administration de pomalidomide en association avec la dexaméthasone chez des patients préalablement infectés par le VHB, y compris chez les patients présentant une sérologie positive pour les anticorps anti-HBc mais négative pour l'AgHBs. Ces patients doivent être étroitement surveillés tout au long du traitement afin de détecter les signes et symptômes d'infection active par le VHB.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés avec le pomalidomide. Ces cas de LEMP ont été rapportés de plusieurs mois à plusieurs années après avoir commencé un traitement par pomalidomide. Ces cas ont été généralement rapportés chez les patients prenant simultanément de la dexaméthasone ou après un traitement antérieur avec d'autres chimiothérapies immunosuppressives. Les médecins doivent surveiller les patients à intervalles réguliers et un diagnostic différentiel de LEMP doit être envisagé chez les patients présentant de nouveaux signes ou symptômes cognitifs ou comportementaux ou des symptômes neurologiques ou une aggravation de ces signes ou symptômes. Il conviendra de conseiller aux patients d'informer leur conjoint ou leurs proches aidants de leur traitement, ceux-ci pouvant remarquer des symptômes dont les patients ne sont pas conscients.

Le diagnostic d'une LEMP doit reposer sur un examen neurologique, une imagerie par résonance magnétique du cerveau et un dosage de l'ADN du virus JC (JCV) dans le liquide céphalo-rachidien par réaction en chaîne par polymérisation (PCR) ou une biopsie cérébrale suivie d'un test de dépistage du JCV. Une analyse négative du JVC par PCR ne permet pas d'écarter une LEMP. Une surveillance et des analyses complémentaires seront éventuellement justifiées si un diagnostic alternatif ne peut être établi.

Si une LEMP est suspectée, le traitement doit être suspendu jusqu'à ce que la LEMP soit exclue. Si la LEMP est confirmée, le pomalidomide doit être arrêté définitivement.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Maltitol et isomalt :
Les patients souffrant de problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas utiliser ce médicament.

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

Effet du pomalidomide sur d'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 en association avec des substrats de ces enzymes ou transporteurs. Le potentiel de telles interactions, dont l'effet possible du pomalidomide sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux oestro-progestatifs, n'a pas été évalué dans le cadre d'études cliniques (voir rubrique 4.4, Tératogénicité).

Effet d'autres médicaments sur le pomalidomide
Le pomalidomide est métabolisé en partie par les CYP1A2 et CYP3A4/5. C'est également un substrat de la glycoprotéine P. L'administration concomitante 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 concomitante de fluvoxamine, un inhibiteur puissant du CYP1A2, et de pomalidomide en présence de kétoconazole a augmenté de 107 % l'exposition moyenne au pomalidomide (intervalle de confiance à 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 concomitante de la fluvoxamine seule et du pomalidomide a augmenté de 125 % l'exposition moyenne au pomalidomide [intervalle de confiance à 90 %, 98 % à 157 %] par rapport au pomalidomide administré seul. En cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP1A2 (par exemple ciprofloxacine, énoxacine et fluvoxamine) avec le pomalidomide, la dose de pomalidomide doit être réduite de 50 %.

Dexaméthasone
L'administration concomitante de doses répétées de pomalidomide allant jusqu'à 4 mg 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 d'effet sur la pharmacocinétique du pomalidomide par rapport à l'administration de pomalidomide seul.

Les effets de la dexaméthasone sur la warfarine ne sont pas connus. 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. En cas de survenue d'une grossesse chez une femme traitée par le pomalidomide, le traitement doit être arrêté et la patiente doit être adressée à un médecin spécialiste ou expérimenté en tératologie pour évaluation et conseil. En cas de survenue d'une grossesse chez la partenaire d'un homme traité par le pomalidomide, il est recommandé d'adresser la femme à un médecin spécialiste ou expérimenté en tératologie pour évaluation et conseil. Le pomalidomide est présent dans le sperme humain. À titre de précaution, tous les hommes recevant le pomalidomide doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement, y compris pendant les interruptions de traitement, et pendant 7 jours après l'arrêt du traitement si leur partenaire est enceinte ou en âge de procréer et n'utilise pas de méthode contraceptive (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 de la grossesse sont remplies (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement
On ne sait pas si le pomalidomide est excrété dans le lait maternel. Après administration chez des rates allaitantes, le pomalidomide a été détecté dans le lait. Compte tenu du risque d'effets indésirables du pomalidomide chez l'enfant allaité, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité
Le pomalidomide a eu des effets délétères sur la fertilité et il a été tératogène chez l'animal. Après administration chez des lapines gestantes, le pomalidomide a traversé la barrière placentaire et a été détecté dans le sang des foetus (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. Des cas de fatigue, de diminution du niveau de conscience, de confusion et d'étourdissements ont été signalés 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 le pomalidomide.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone
Les affections hématologiques et du système lymphatique les plus fréquemment rapportées ont été la neutropénie (54,0 %), la thrombopénie (39,9 %) et l'anémie (32,0 %). Les autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont inclus : neuropathie périphérique sensitive (48,2 %), fatigue (38,8 %), diarrhée (38,1 %), constipation (38,1 %) et oedème périphérique (36,3 %). Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés ont été des affections hématologiques et du système lymphatique, dont neutropénie (47,1 %), thrombopénie (28,1 %) et anémie (15,1 %). L'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté a été la pneumonie (12,2 %). Les autres effets indésirables graves rapportés ont été 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 %).

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

thrombopénie (1,7 %) et les événements thrombo-emboliques veineux (ETV) (1,7 %).

Les effets indésirables ont eu tendance à survenir plus fréquemment au cours des deux premiers cycles de traitement par le pomalidomide.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés chez les patients ayant reçu le pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, le pomalidomide en association avec la dexaméthasone et les effets indésirables notifiés dans le cadre de la pharmacovigilance sont présentés dans le tableau 7 ci-dessous classés par classe de systèmes d'organes (SOC) et par fréquence pour l'ensemble des effets indésirables et des effets indésirables de grade 3 ou 4.

Les fréquences sont définies conformément aux recommandations en vigueur comme suit : 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 études cliniques et depuis la mise sur le marché

Traitement en association	**Pomalidomide/ bortézomib/dexaméthasone**		**Pomalidomide/ dexaméthasone**	
Classe de systèmes d'organes/ Terme préférentiel	**EI de tous grades**	**EI de grades 3-4**	**EI de tous grades**	**EI de grades 3-4**
Infections and infestations				
Pneumonie	Très fréquent	Très fréquent	-	-
Pneumonie (infections bactériennes, 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 urinaire	Très fréquent	Fréquent	-	-
Rhinopharyngite	-	-	Fréquent	-
Zona	-	-	Fréquent	Peu fréquent
Réactivation de l'hépatite B	-	-	Fréquence indéterminée *	Fréquence indéterminée *
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)				
Carcinome basocellulaire	Fréquent	Peu fréquent	-	-
Épithélioma basocellulaire	-	-	Peu fréquent	Peu fréquent
Carcinome spinocellulaire	-	-	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Thrombopénie	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				
Angioedème	-	-	Fréquent *	Peu fréquent*
Urticaire	-	-	Fréquent *	Peu fréquent*
Réaction anaphylactique	Fréquence indéterminée *	Fréquence indéterminée *	-	-
Rejet du greffon après une transplantation d'organe	Fréquence indéterminée *	-	-	-
Affections endocriniennes				
Hypothyroïdie	Peu fréquent*	-	-	--
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypokaliémie	Très fréquent	Très fréquent	-	-
Hyperglycémie	Très fréquent	Très 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	-	-
Confusion	-	-	Fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux				
Neuropathie périphérique sensitive	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 sensorimotrice	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*	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 *
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	-
Réaction médicamenteuse accompagnée d'une éosinophilie et de symptômes systémiques (DRESS)	-	-	Fréquence indéterminée*	Fréquence indéterminée*
Nécrolyse épidermique toxique	-	-	Fréquence indéterminée*	Fréquence indéterminée*
Syndrome de Stevens-	-	-	Fréquence	Fréquence

Johnson			indéterminée*	indéterminée*
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
Faiblesse musculaire	Très fréquent	Fréquent	-	-
Dorsalgie	Très fréquent	Fréquent	-	-
Douleur osseuse	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
Affections des organes de reproduction et du sein Douleurs pelviennes				
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
OEdème périphérique	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Douleur thoracique non cardiaque	Fréquent	Fréquent	-	-
OEdème	Fréquent	Fréquent	-	-
Investigations				
Augmentation de l'alanine aminotransférase	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Perte de poids	Fréquent	Fréquent	-	-
Diminution du taux de neutrophiles	-	-	Fréquent	Fréquent
Diminution du taux de leucocytes	-	-	Fréquent	Fréquent
Diminution du taux de plaquettes	-	-	Fréquent	Fréquent
Augmentation du taux d'acide urique sanguin	-	-	Fréquent *	Peu fréquent *
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				
Chute	Fréquent	Fréquent	-	-

***** Rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance.

Description de certains effets indésirables

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

Tératogénicité
Le pomalidomide est structurellement proche du thalidomide. Le thalidomide est une substance active tératogène connue chez l'homme qui provoque des anomalies congénitales graves, potentiellement létales chez l'enfant à naître. Chez le rat et le lapin, le pomalidomide a été tératogène lorsqu'il a été 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 thrombopénie
Une neutropénie a été observée chez 54,0 % des patients (Pom + Btz + Dex) au maximum (de grade 3 ou 4 chez 47,1 % des patients [Pom + Btz + Dex]). La neutropénie a entraîné l'arrêt du traitement par le pomalidomide chez 0,7 % des patients et les cas de neutropénie grave ont été peu fréquents.

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

Une thrombopénie a été observée chez 39,9 % des patients (Pom + Btz + Dex) et 27,0 % des patients (Pom + Dex). La thrombopénie a été de grade 3 ou 4 chez 28,1 % des patients (Pom + Btz + Dex) et 20,7 % des patients (Pom + Dex), a entraîné l'arrêt du traitement par le pomalidomide chez 0,7 % des patients (Pom + Btz + Dex) et 0,7 % des patients (Pom + Dex) et a été 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 thrombopénie ont eu tendance à survenir plus fréquemment au cours des deux premiers cycles de traitement par le pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone ou avec la dexaméthasone.

Infections
Les infections ont été l'effet indésirable non hématologique le plus fréquent.

Une infection a été observée chez 83,1 % des patients (Pom + Btz + Dex) et 55,0 % des patients (Pom + Dex) (de 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 ont été les infections les plus fréquemment rapportées. 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 un arrêt du traitement par le pomalidomide chez 3,6 % des patients (Pom + Btz + Dex) et 2,0 % des patients (Pom + Dex).

Événements thrombo-emboliques
Une prophylaxie par l'acide acétylsalicylique (et d'autres anticoagulants chez les patients à haut risque) était obligatoire chez tous les patients dans les études cliniques. Un traitement anticoagulant (sauf si contre-indiqué) est recommandé (voir rubrique 4.4).

Des événements thrombo-emboliques veineux (ETV) ont été observés chez 12,2 % des patients (Pom + Btz + Dex) et 3,3 % des patients (Pom + Dex) (de grade 3 ou 4 chez 5,8 % des patients [Pom + Btz + Dex] et 1,3 % des patients [Pom + Dex]). Des ETV ont été décrits comme graves chez 4,7 % des patients (Pom + Btz + Dex) et 1,7 % des patients (Pom + Dex), aucun événement fatal n'a été rapporté et les ETV ont été associés à un arrêt du traitement par le pomalidomide chez 2,2 % des patients (Pom + Btz + Dex) au maximum.

Neuropathie périphérique - Le 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 ; 0,7 % de grade 4). Les taux ajustés selon l'exposition étaient comparables entre les groupes de traitement. Environ 30 % des patients présentant une neuropathie périphérique avaient des antécédents de neuropathie à l'inclusion. La neuropathie périphérique a entraîné l'arrêt du bortézomib chez environ 14,4 % des patients, l'arrêt du pomalidomide chez 1,8 % des patients et l'arrêt de la dexaméthasone chez 1,8 % des patients dans le groupe Pom + Btz + Dex et 8,9 % des patients dans le groupe Btz + Dex.

Neuropathie périphérique - Le pomalidomide en association avec la dexaméthasone
Les patients présentant une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 avant l'inclusion étaient exclus des études cliniques. Une neuropathie périphérique est survenue chez 12,3 % des patients (de grade 3 ou 4 chez 1,0 % des patients). Aucun événement de neuropathie périphérique n'a été rapporté comme grave et la neuropathie périphérique a entraîné l'arrêt du traitement chez 0,3 % des patients (voir rubrique 4.4).

Hémorragies
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, hémorragies intracrâniennes et hémorragies gastro-intestinales.

Réactions allergiques et réactions cutanées sévères
Des cas d'angioedème, de réaction anaphylactique et des réactions cutanées sévères, comme le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et le syndrome DRESS, ont été rapportés avec le traitement par pomalidomide. Les patients ayant des antécédents d'éruption sévère associée au traitement par lénalidomide ou thalidomide ne doivent pas recevoir le pomalidomide (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique
Les effets indésirables rapportés chez les patients pédiatriques (âgés de 4 à 18 ans) présentant des tumeurs cérébrales récurrentes ou progressives étaient cohérents avec le profil de sécurité connu du pomalidomide chez les patients adultes (voir rubrique 5.1).

Déclaration des effets 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:
Belgique:
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

Luxembourg:
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Dans les études, le pomalidomide a été administré à des doses uniques allant jusqu'à 50 mg chez des volontaires sains. Il n'a pas été rapporté d'effets indésirables graves liés à un surdosage. Dans les études, des doses répétées allant jusqu'à 10 mg une fois par jour ont été administrées chez des patients atteints d'un myélome multiple. Il n'a pas été rapporté d'effets indésirables graves liés à un surdosage. La myélosuppression était la toxicité dose-limitante. Dans les études, il a été 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 un effet cytotoxique direct 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 synthèse de cytokines pro inflammatoires (par exemple 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 céréblon (CRBN), qui fait partie d'un complexe E3-ligase comprenant les protéines DDB1 (*acide désoxyribonucléique [DNA] damage-binding protein 1*), *cullin* 4 (CUL4) et régulateur de cullins-1 (Roc1), et pouvant inhiber l'auto-ubiquitination du CRBN dans le complexe. Les ubiquitines ligases E3 sont responsables de la polyubiquitination de différentes protéines substrats et peuvent partiellement expliquer les effets pléiotropes observés sur les cellules dans le cadre d'un traitement par le pomalidomide.

En présence de pomalidomide *in vitro*, les protéines substrats Aiolos et Ikaros sont ciblées pour l'ubiquitination et la dégradation qui en découle, ce qui entraîne des effets cytotoxiques directs et des effets immunomodulateurs. *In vivo*, un traitement par le pomalidomide entraîne une diminution des taux d'Ikaros chez les patients présentant un myélome multiple en rechute - réfractaires au lénalidomide.

Efficacité et sécurité cliniques

Le 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 + Dex-DF) ont été évaluées par rapport à celles du bortézomib en association avec la dexaméthasone à faible dose (Btz + Dex-DF) dans une étude de phase III multicentrique randomisée en ouvert (CC-4047-MM-007) chez des patients adultes présentant un myélome multiple qui avaient reçu au moins un traitement antérieur comportant le lénalidomide et avaient montré une progression de la maladie durant le dernier traitement ou après celui-ci. Au total, 559 patients ont été inclus et randomisés dans l'étude : 281 dans le groupe Pom + Btz + Dex-DF et 278 dans le groupe Btz + Dex-DF. 54 % des patients étaient des hommes ; l'âge médian de 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 + Dex-DF, 68,7 % dans le groupe Btz + Dex-DF). Environ 40 % des patients étaient en 1re rechute et environ 73 % des patients avaient reçu du bortézomib comme traitement antérieur.

Les patients du groupe Pom + Btz + Dex-DF ont reçu 4 mg de pomalidomide par voie orale les jours 1 à 14 de chaque cycle de 21 jours. Le bortézomib (1,3 mg/m2/dose) a été administré aux patients dans les deux groupes de l'étude les jours 1, 4, 8 et 11 des 21 jours des cycles 1 à 8 ; ainsi que les jours 1 et 8 des 21 jours du cycle 9 et des cycles suivants. La dexaméthasone à faible dose (20 mg/jour [≤ 75 ans] ou 10 mg/jour [> 75 ans]) a été administrée aux patients des deux groupes de l'étude les jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 d'un cycle de 21 jours pour les cycles 1 à 8 et les jours 1, 2, 8 et 9 des 21 jours du cycle 9 et des cycles suivants. En cas de besoin, les doses ont été réduites et le traitement a été temporairement interrompu ou arrêté pour gérer la toxicité (voir rubrique 4.2).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie sans progression (SSP), déterminée par l'analyse du Comité d'adjudication indépendant (IRAC) selon les critères IMWG en utilisant la population en intention de traiter (ITT). Dans le groupe Pom + Btz + Dex-DF, après une durée médiane de suivi de 15,9 mois, la durée médiane de la SSP a été de 11,20 mois (IC à 95 % : 9,66 ; 13,73). Dans le groupe Btz + Dex-DF, la durée médiane de la SSP a été de 7,1 mois (IC à 95 % : 5,88 ; 8,48).

Une synthèse des données d'efficacité globales est présentée dans le tableau 8, à la date du gel des données, le 26 octobre 2017. La figure 1 présente la courbe de Kaplan-Meier pour la SSP dans la population ITT.

Tableau 8. Synthèse des données d'efficacité globales

	Pom+Btz+ Dex-DF (N = 281)	Btz+ Dex-DF (N = 278)
SSP (mois)		
Durée médiane [a] (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 (en %)	82.2 %	50.0%
RCs	9 (3.2)	2 (0.7)
RC	35 (12.5)	9 (3.2)
TBRP ou mieux	104 (37.0)	40 (14.4)
RP	83 (29.5)	88 (31.7)
RC (IC à 95 %)[e], valeur P[f]	5.02 (3.35, 7.52), <0.001	
DdR (mois)		
Durée médiane [a] (IC à 95%) [b]	13.7 (10.94, 18.10)	10.94 (8.11, 14.78)
RR[c] (IC à 95%)	0.76 (0.56, 1.02)	

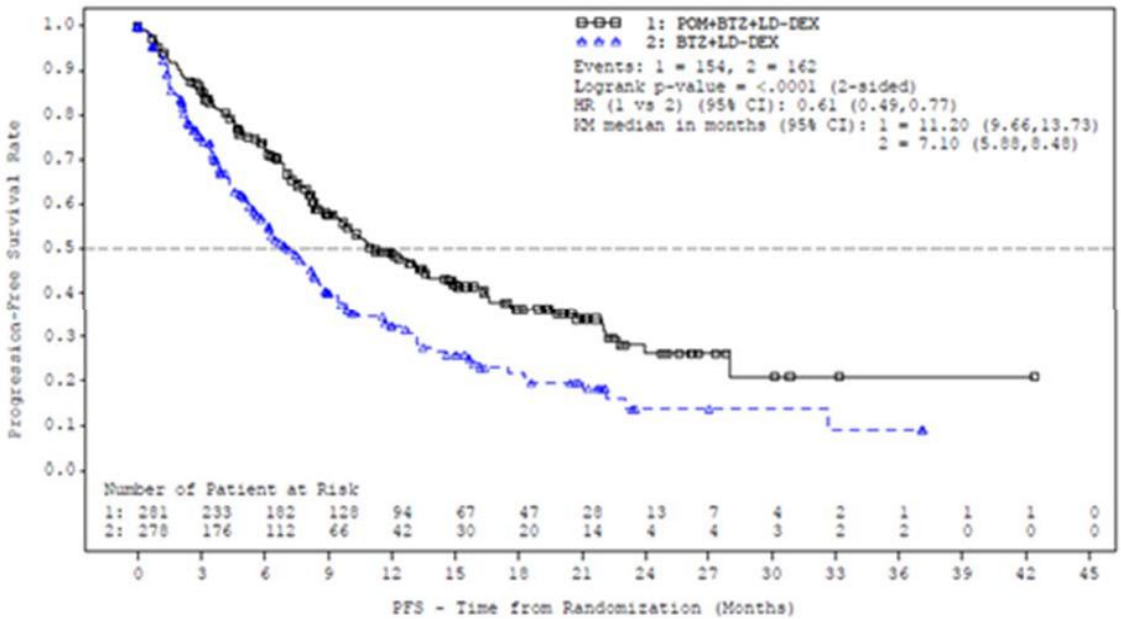
Btz = bortézomib ; IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; DdR = durée de réponse ; RR = rapport des risques ; Dex-DF = dexaméthasone à dose faible ; RC = rapport des cotes *(Odds Ratio)* ; TRG = taux de réponse globale ; SSP = survie sans progression ; POM = pomalidomide ; RP = réponse 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 % pour la médiane.
c Basé sur le modèle à risques proportionnels de Cox.
d La valeur P est basée sur un test du log-rank stratifié.
e Rapports des cotes *(Odds Ratio)* pour Pom + Btz + Dex-DF/Btz + Dex-DF.
f La valeur p est basée sur un test CMH, avec stratification en fonction de l'âge (<= 75 ans vs > 75 ans), du nombre de

traitements antérieurs du myélome (1 versus > 1) et du taux de bêta 2 microglobuline lors de la sélection (< 3,5 mg/l versus ≥ 3,5 mg/l, ≤ 5,5 mg/l versus > 5,5 mg/l).

La durée médiane de traitement a été de 8,8 mois (12 cycles de traitement) dans le groupe Pom + Btz + Dex-DF et de 4,9 mois (7 cycles de traitement) dans le groupe Btz + Dex-DF.

L'avantage en termes de SSP était plus marqué chez les patients ayant reçu une seule ligne de traitement antérieure. Chez les patients ayant reçu une ligne de traitement antérieure du myélome, la durée médiane de la SSP a été de 20,73 mois (IC à 95 % : 15,11 ; 27,99) dans le groupe Pom + Btz + Dex-DF et de 11,63 mois (IC à 95 % : 7,52 ; 15,74) dans le groupe Btz + Dex-DF. Une réduction de 46 % du risque a été observée avec le traitement par Pom + Btz + Dex-DF (RR = 0,54, IC à 95 % : 0,36 ; 0,82).

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



Date de gel des données : 26 octobre 2017

L'analyse finale de la survie globale (SG) portant sur les données disponibles au 13 mai 2022 (médiane de suivi de 64,5 mois) indique une SG médiane estimée selon la méthode de Kaplan-Meier de 35,6 mois pour le groupe Pom + Btz + Dex-DF et de 31,6 mois pour le groupe Btz + Dex-DF ; RR = 0,94, IC à 95 % : -0,77 ; 1,15, avec un taux global d'événement de 70,0 %. Aucun ajustement de l'analyse de la SG n'a été réalisé pour prendre en compte les traitements reçus ultérieurement.

Le 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 traitement par pomalidomide plus dexaméthasone à faible dose (Pom + Dex-DF) a été comparé à la dexaméthasone à dose élevée en monothérapie (Dex-DE) chez des patients adultes présentant un myélome multiple en rechute et réfractaire qui avaient reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie avait progressé pendant le dernier traitement. Au total, 455 patients ont été inclus dans l'étude : 302 dans le groupe Pom + Dex-DF et 153 dans le groupe Dex-DE. La majorité des patients étaient des hommes (59 %) blancs (79 %) ; l'âge médian de la population globale était de 64 ans (min, max : 35, 87 ans).

Les patients du groupe Pom+Dex-DF ont reçu 4 mg de pomalidomide par voie orale les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours. La dexaméthasone à dose faible (40 mg) était administrée une fois par jour les jours 1, 8, 15 et 22 d'un cycle de 28 jours. Pour le groupe Dex-DE, 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. Chez les

patients de plus de 75 ans, la dose initiale de dexaméthasone était de 20 mg. Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie sans progression selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG). Pour la population en intention de traiter (ITT), la médiane de SSP, déterminée par l'analyse du Comité d'adjudication indépendant (IRAC) selon les critères IMWG a été de 15,7 semaines (IC à 95 % : 13,0 ; 20,1) dans le groupe Pom + Dex-DF ; le taux estimé de survie sans événement à 26 semaines a été de 35,99 % (± 3,46 %). Dans le groupe Dex-DE, la médiane de SSP a été de 8,0 semaines (IC à 95 % : 7,0 ; 9,0) ; le taux estimé de survie sans événement à 26 semaines a été de 12,15 % (± 3,63 %).

La SSP a été évaluée dans plusieurs sous-groupes pertinents : sexe, groupe ethnique, score ECOG, facteurs de stratification (âge, populations de maladie, traitements du myélome antérieurs [2, > 2]), paramètres de significativité pronostique sélectionnés (taux initial de bêta 2 microglobuline, taux initial d'albumine, présence d'une insuffisance rénale lors de l'inclusion et risque cytogénétique) et exposition et absence de réponse aux traitements antérieurs du myélome. Quel que soit le groupe évalué, la SSP a été généralement concordante avec celle observée dans la population ITT pour les deux groupes de traitement.

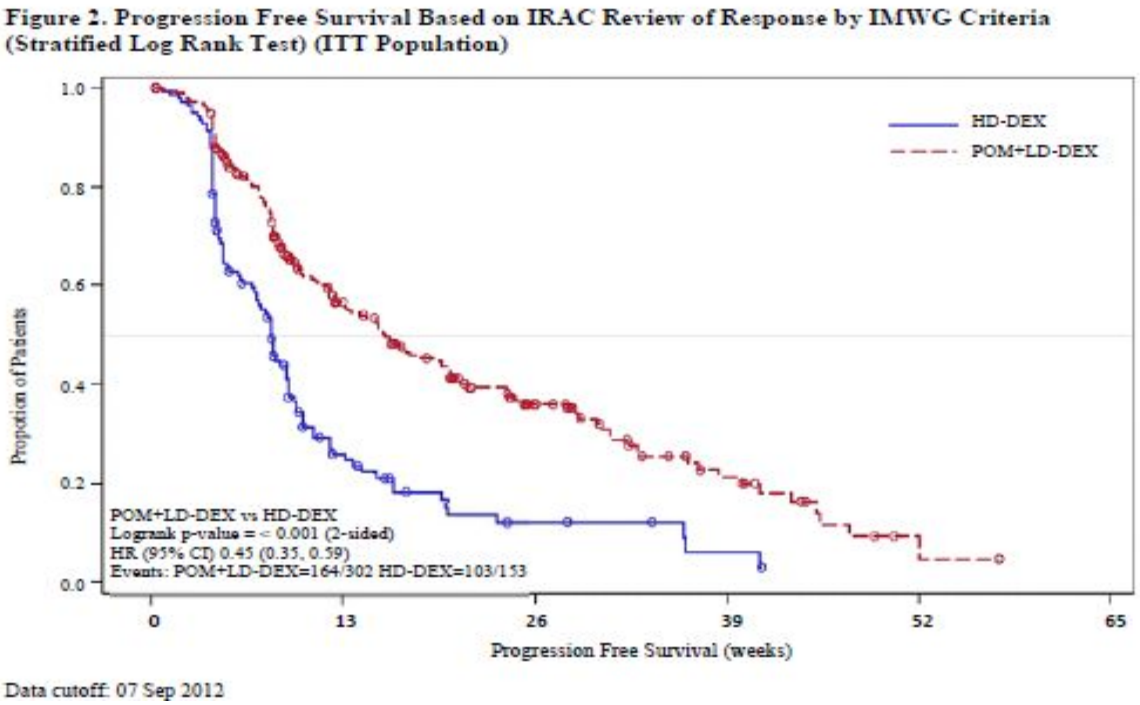
Une synthèse de la SSP est présentée dans le tableau 9 pour la population ITT. La figure 2 présente la courbe de Kaplan-Meier pour la SSP dans la population ITT.

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

	Pom+Dex-DF (N=302)	**Dex-DE (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]
Rapport de risque (Pom + Dex-DF/Dex-DE) IC à 95 % Bilatéral[c]	0.45 [0.35,0.59]	
Valeur P (test du log-rank bilatéral) [d]	<0.001	

Note : IC = intervalle de confiance ; IRAC = Independent Review Adjudication Committee, Comité d'adjudication
indépendant ; 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, avec stratification en fonction de l'âge (≤ 75 versus ≥ 75), des populations de maladie (réfractaire au lénalidomide et au bortézomib versus non réfractaire aux deux substances actives) et du nombre de traitements antérieurs du myélome (2 versus > 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 : 07 septembre 2012

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



Date de gel des données : 07 septembre 2012

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

Une synthèse de la survie globale est présentée dans le 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 de SSP et de SG, le Comité de surveillance indépendant établi pour cette étude a recommandé de terminer l'étude et de faire passer les patients du groupe Dex-DE dans le groupe Pom + Dex-DF.

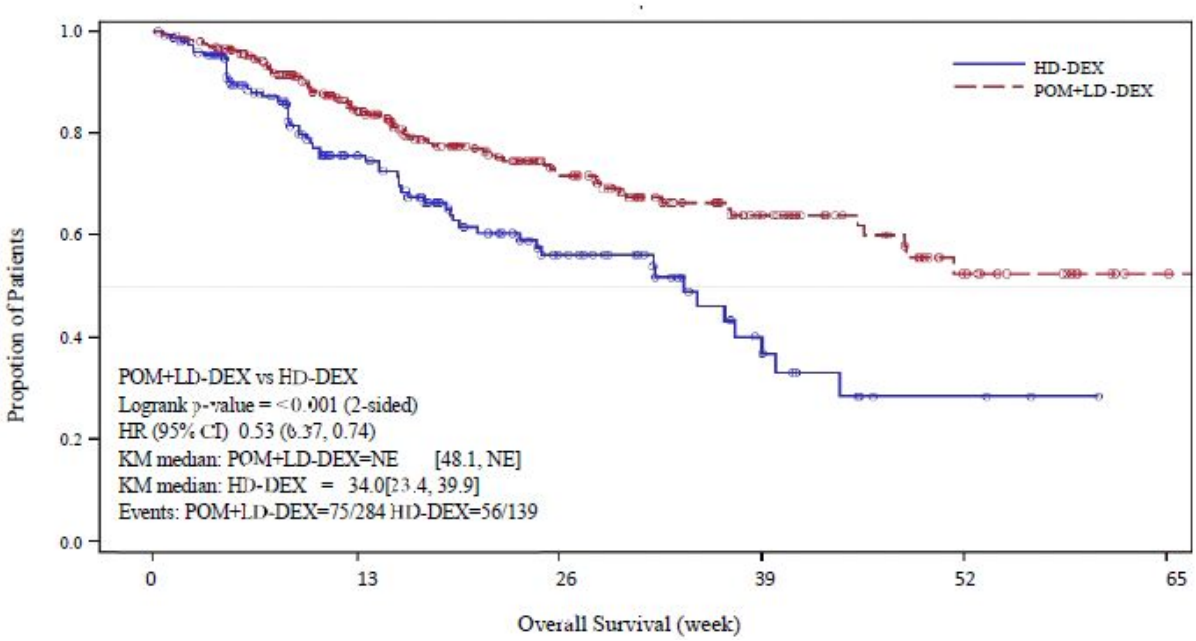
Tableau 10. Survie globale : Population ITT

	Statistiques	**Pom+Dex-DF (N=302)**	**Dex-DE (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]
Rapport de risque (Pom + Dex-DF/Dex-DE) [IC à 95 % bilatéral[c]]		0.53[0.37, 0.74]	

Valeur P (test du log rank bilatéral)[d]	<0.001

Note : 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 : 07 sept. 2012

Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (population ITT)
Figure 3. Kaplan-Meier Curve of Overall Survival (ITT Population)



Date de gel des données : 07 sep. 2012

Population pédiatrique

Dans une étude de phase 1 à dose croissante, en ouvert, à bras unique, la dose maximale tolérée (DMT) et/ou la dose recommandée pour la phase 2 (DRP2) du pomalidomide pour les patients pédiatriques a été déterminée à 2,6 mg/m2/jour, administrée par voie orale les Jours 1 à 21 d'un cycle de 28 jours répété.

L'efficacité n'a pas été démontrée dans une étude multicentrique de phase 2, en ouvert, en groupes parallèles, menée auprès de 52 patients pédiatriques âgés de 4 à 18 ans, traités par le pomalidomide et présentant un gliome de haut grade, un médulloblastome, un épendymome ou un gliome infiltrant du tronc cérébral (Diffuse Intrinsic Pontine Glioma, DIPG), récurrent ou progressif, avec localisation primaire 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 comme définie dans le protocole, l'un de ces patients présentant une réponse partielle (RP) et l'autre présentant une maladie stable (MS) à long terme, qui a résulté en une réponse objective (RO) et un taux de MS à long terme de 10,5 % (IC à 95 % : 1,3, 33,1). Un patient du groupe épendymome (N = 9) a présenté une MS à long terme, qui a résulté en une RO et un taux de MS à long terme de 11,1 % (IC à 95 % : 0,3, 48,2). Aucune RO confirmée ni MS à long terme a été observée chez les patients évaluables dans les groupes gliome infiltrant du tronc cérébral (DIPG) (N = 9) et médulloblastome (N = 9). Aucun des 4 groupes parallèles évalués dans cette étude de phase 2 n'a satisfait le critère d'évaluation principal de réponse objective ou de taux de maladie stable à long terme.

Le profil de sécurité globale du pomalidomide chez les patients pédiatriques était cohérent avec le profil de sécurité connu pour les adultes. Les paramètres pharmacocinétiques (PK) ont été évalués dans une analyse PK intégrée des études de phase 1 et de phase 2 et ne présentaient aucune différence significative avec ceux observés chez les patients adultes (voir rubrique 5.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration d'une dose orale unique, l'absorption du pomalidomide est d'au moins 73 % et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est atteinte en 2 à 3 heures. L'exposition systémique (ASC : aire sous la courbe) au pomalidomide augmente de façon à peu près linéaire et dose-proportionnelle. Après administration de doses répétées, 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 a un effet minimal sur l'absorption totale, avec une diminution de 8 % de l'ASC moyenne. Par conséquent, le pomalidomide peut être administré au cours ou en dehors des repas.

Distribution

Le volume de distribution apparent (Vd/F) moyen du pomalidomide est de 62 à 138 litres à l'état d'équilibre. Après administration d'une dose de 2 mg une fois par jour pendant 4 jours chez des volontaires sains, le pomalidomide est distribué dans le sperme à une concentration représentant environ 67 % de la concentration plasmatique à 4 heures post-dose (environ le T_{max}). *In vitro*, la liaison des énantiomères du pomalidomide aux protéines plasmatiques humaines est 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* après administration d'une dose orale unique de [^{14}C]-pomalidomide (2 mg) chez des volontaires sains. Aucun métabolite n'est présent à une concentration supérieure à 10 % de la radioactivité de la molécule mère ou de la radioactivité totale dans le plasma.

Les principales voies métaboliques 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 concomitante 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 concomitante de fluvoxamine, un inhibiteur puissant du CYP1A2, et de pomalidomide en présence de kétoconazole a augmenté de 107 % l'exposition moyenne au pomalidomide (intervalle de confiance à 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 concomitante de la fluvoxamine seule et du pomalidomide a augmenté de 125 % l'exposition moyenne au pomalidomide [intervalle de confiance à 90 %, 98 % à 157 %] par rapport au pomalidomide administré seul. En cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP1A2 (par exemple ciprofloxacine, énoxacine et fluvoxamine) avec le pomalidomide, la dose de pomalidomide doit être réduite de 50 %. Après administration de pomalidomide chez des fumeurs, le tabagisme étant connu comme induisant l'isoenzyme CYP1A2, il n'a pas été observé d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au

pomalidomide par rapport à celle 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 concomitante du pomalidomide avec des substrats de ces voies.

Élimination

La demi-vie plasmatique du pomalidomide est d'environ 9,5 heures chez les volontaires sains et d'environ 7,5 heures chez les patients atteints d'un myélome multiple. La clairance corporelle totale (Cl/F) moyenne est d'environ 7 à 10 litres/heure.

Après administration d'une dose orale unique de [^{14}C] pomalidomide (2 mg) chez des volontaires 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 essentiellement par voie urinaire. Les trois métabolites majeurs 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 les urines.

Les métabolites dépendants du CYP représentent environ 43 % de la radioactivité totale éliminée, tandis que les métabolites hydrolytiques non dépendants du CYP représentent 25 % de celle-ci, l'élimination du pomalidomide sous forme inchangée représentant 10 % (2 % dans les urines et 8 % dans les fèces).

Pharmacocinétique de population

Selon une analyse pharmacocinétique de population utilisant un modèle bicompartimental, la clairance apparente (Cl/F) et le volume apparent de distribution dans le compartiment central (V_2/F) sont comparables chez les volontaires sains et les patients présentant un myélome multiple. 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 (V_3/F) 3,7 fois et 8 fois plus élevés respectivement que chez les volontaires sains.

Population pédiatrique

Suite à une dose orale unique de pomalidomide chez des enfants et jeunes adultes présentant une tumeur cérébrale primaire récurrente ou progressive, le T_{max} médian a été de 2 à 4 heures après la prise de la dose et correspondait à une moyenne géométrique des valeurs C_{max} (% CV) de 74,8 (59,4 %), 79,2 (51,7 %) et 104 (18,3 %) ng/ml aux doses de 1,9, 2,6 et 3,4 mg/m^2, respectivement. L'ASC_{0-24} et l'ASC_{0-inf} ont suivi des tendances similaires, avec une exposition totale comprise entre 700 et 800 h•ng/ml environ aux 2 doses inférieures, et 1 200 h•ng/ml environ à la dose la plus élevée. Les estimations de la demi-vie se situaient entre 5 et 7 heures environ.

Aucune tendance claire n'a pu être mise en évidence avec une stratification en fonction de l'âge ou de l'usage de stéroïdes à la DMT.

Dans l'ensemble, les données suggèrent que l'ASC a augmenté de manière presque proportionnelle à l'augmentation de la dose de pomalidomide, alors que l'augmentation de la C_{max} était généralement proportionnellement inférieure.

La pharmacocinétique du pomalidomide après des administrations orales de doses allant de

1,9 mg/m$_2$/jour à 3,4 mg/m$_2$/jour a été déterminée pour 70 patients âgés de 4 à 20 ans dans une analyse intégrée d'une étude de phase 1 et de phase 2 portant sur les tumeurs cérébrales pédiatriques récurrentes ou progressives. Les profils de concentrations-temps du pomalidomide ont été décrits de manière adéquate par un modèle de PK à compartiment unique avec une absorption et une élimination de premier ordre. Le pomalidomide a présenté une PK linéaire et invariante dans le temps avec une variabilité modérée. Les valeurs typiques de Cl/F, Vc/F, Ka et temps de latence du pomalidomide étaient de 3,94 l/h, 43,0 l, 1,45 h^{-1} et 0,454 h, respectivement. La demi-vie d'élimination terminale du pomalidomide était de 7,33 heures. Excepté pour la surface corporelle (SC), aucune des covariables testées, notamment l'âge et le sexe, n'a eu d'effet sur la PK du pomalidomide. Bien que la SC ait été identifiée comme une covariable statistiquement significative des valeurs de Cl/F et Vc/F du pomalidomide, l'impact de la SC sur les paramètres d'exposition n'a pas été considéré cliniquement significative.

De manière générale, il n'y a pas de différence significative de PK du pomalidomide entre les patients pédiatriques et les patients adultes.

Sujets âgés

Selon les analyses pharmacocinétiques de population chez des volontaires sains et des patients présentant un myélome multiple, il n'est pas observé d'effet significatif de l'âge (19 à 83 ans) sur la clairance du pomalidomide administré par voie orale. Dans les études cliniques, aucune adaptation posologique n'a été nécessaire chez les patients âgés (> 65 ans) recevant le 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 systémique (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 systémique (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 ne nécessitant pas de dialyse (ClCr < 30 ml/minute ou DFGe < 30 ml/minute/1,73 m$_2$) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. L'exposition systémique (ASC) normalisée moyenne au pomalidomide était augmentée de 35,8 % avec un IC à 90 % (7,5 % à 70,0 %) chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère nécessitant des dialyses (ClCr < 30 ml/minute nécessitant des dialyses) 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 nécessitent pas d'adaptation de la dose.

Insuffisance hépatique

Les paramètres pharmacocinétiques sont légèrement modifiés chez les patients présentant une insuffisance hépatique (définie selon les critères de Child-Pugh) par rapport aux volontaires sains. Par rapport aux volontaires sains, l'exposition moyenne au pomalidomide est augmentée de 51 % (intervalle de confiance à 90 % [9 % à 110 %] chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, de 58 % (intervalle de confiance à 90 % [13 % à 119 %] chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et de 72 % (intervalle de confiance à 90 %, [24 % à 138 %] chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Ces augmentations moyennes de l'exposition au pomalidomide dans chacun de ces groupes d'insuffisance hépatique ne nécessitent pas d'adaptation de la dose ou du schéma posologique (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 égal à 175 comparativement à une dose clinique de 4 mg).

Chez le singe, le pomalidomide a été évalué dans des études en administration répétée d'une durée 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 le singe étaient associées aux systèmes hématopoïétique et lymphoréticulaire. Dans l'étude de 9 mois chez le singe aux doses de 0,05 ; 0,1 et 1 mg/kg/jour, une morbidité et l'euthanasie précoce de six animaux ont été observées à la dose de 1 mg/kg ; elles ont été imputées aux effets immunosuppresseurs (infection staphylococcique, diminution des lymphocytes du sang périphérique, inflammation chronique du côlon, déplétion lymphoïde à l'histologie et hypocellularité médullaire) aux expositions élevées au pomalidomide (rapport d'exposition égal à 15 comparativement à une dose clinique de 4 mg). Ces effets immunosuppresseurs ont entraîné l'euthanasie précoce de quatre animaux en raison d'un mauvais état de santé (selles liquides, perte d'appétit, diminution de l'apport alimentaire et perte de poids) ; l'examen histopathologique de ces animaux a montré une inflammation chronique du côlon et une atrophie des villosités de l'intestin grêle. Une infection staphylococcique a été observée chez quatre singes ; trois de ces animaux ont répondu à une antibiothérapie et un est mort sans traitement. De plus, des observations compatibles avec une leucémie aiguë myéloblastique ont entraîné l'euthanasie d'un animal ; les observations cliniques et la pathologie clinique et/ou les anomalies médullaires constatées chez ce singe étaient en accord avec une immunosuppression. Une prolifération minime ou légère des canaux biliaires accompagnée d'augmentations des ALAT et des Gamma GT 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 du traitement, 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 observé (DSENO) a été de 0,1 mg/kg/jour (rapport d'exposition égal à 0,5 comparativement à une dose clinique de 4 mg).

Génotoxicité/Carcinogénicité

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 de rats ayant reçu des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour. Il n'a pas été réalisé d'études de cancérogenèse.

Fertilité et développement embryonnaire précoce

Dans une étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce 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 le 13$_{e}$ jour de gestation a montré une diminution du nombre moyen d'embryons viables et une augmentation des échecs post implantatoires à toutes les doses. Par conséquent, la DSENO pour ces effets était inférieure à 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 foetal
Chez le rat et le lapin, le pomalidomide a été tératogène lorsqu'il a été administré pendant la phase

d'organogenèse majeure. Dans une étude de toxicité sur le développement embryofoetal chez le rat, des malformations consistant en une absence de vessie, absence de thyroïde et fusion et 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).

Il n'a pas été mis en évidence de toxicité maternelle dans cette étude. Par conséquent, la DSENO maternelle a été de 1 000 mg/kg/jour et la DSENO en termes de toxicité sur le développement a été < 25 mg/kg/jour (l'ASC_{24h} était de 34 340 ng•h/ml le 17_e jour 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 foetales. Une augmentation des anomalies cardiaques a été observée à toutes les doses, avec une incidence significativement plus élevée à la dose de 250 mg/kg/jour. Aux doses de 100 et 250 mg/kg/jour, de légères augmentations des échecs post implantatoires et de légères diminutions du poids des foetus ont été constatées. À la dose de 250 mg/kg/jour, les malformations foetales consistaient en anomalies des membres (flexion et/ou rotation des membres antérieurs et/ou postérieurs, doigts non attachés ou absents) et 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) ; dilatation modérée du ventricule latéral du cerveau ; position anormale de l'artère sous-clavière droite ; absence du lobe intermédiaire du poumon ; implantation basse des reins ; modifications de la morphologie hépatique ; ossification absente ou incomplète du pelvis ; augmentation du nombre moyen de côtes thoraciques surnuméraires et 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 a été de 10 mg/kg/jour et la DSENO sur le développement a été inférieure 10 mg/kg/jour (l'ASC_{24h} était de 418 ng•h/ml le 19_e jour de gestation à cette dose la plus faible testée, soit une valeur similaire à celle obtenue avec une dose clinique de 4 mg).

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Maltitol,
Isomalt,
Crospovidon,
Fumarate de stéaryle sodique.

En capuchon:
Indigotine (E 132) – Pour 1 mg, 2 mg, 3 mg
Dioxyde de titane (E 171),
Gélatine
Oxyde de fer rouge (E172)-Pour 4 mg

En corps:
Dioxyde de titane (E171)
Gélatine
Oxyde de fer rouge (E 172) - Pour 2 mg et 4 mg
Oxyde de fer jaune (E 172)- Pour 1 mg, 2 mg, 3 mg
Indigotine (E 132)-Pour 3 mg

L'encre d'impression (blanc) (Pour 1 mg, 2 mg, 3 mg)
Gomme laque
Hydroxyde de potassium
Dioxyde de titane (E171)

L'encre d'impression (noir)(Pour 4 mg)

Gomme laque
Oxyde de fer noir
Hydroxyde de potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pomalidomide Eugia 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg Les gélules dures sont disponibles en plaquettes thermoformées (c'est-à-dire en PVC transparent avec film aclar - film de couverture en Al ordinaire) avec des paquets de 14 et 21 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. En cas de contact avec les muqueuses, rincer abondamment à l'eau.

Les professionnels de santé et les aidants doivent porter des gants jetables pour manipuler la plaquette ou la gélule. Les gants doivent ensuite être retirés avec précaution afin d'éviter une exposition cutanée, placés dans un sac plastique en polyéthylène à fermeture hermétique et éliminés conformément à la réglementation en vigueur. Les mains doivent ensuite être soigneusement lavées au savon et à l'eau. Les femmes enceintes ou qui pensent l'être ne doivent pas manipuler la plaquette ou la gélule (voir rubrique 4.4).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Les gélules non utilisées doivent être rapportées à un pharmacien à la fin du traitement.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eugia Pharma (Malte) Limited, Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront, Floriana FRN 1914 Malte

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

BE:
Pomalidomide Eugia 1 mg: BE664347
Pomalidomide Eugia 2 mg: BE664348
Pomalidomide Eugia 3 mg: BE664349
Pomalidomide Eugia 4 mg: BE664350

LU:
Pomalidomide Eugia 1 mg: xxx

- 1*14 cpr. ss blist.: LU: xxxx
- 1*21 cpr. ss blist. LU: xxxx

Pomalidomide Eugia 2 mg: xxx

- 1*14 cpr. ss blist. LU: xxxx
- 1*21 cpr. ss blist. LU: xxxx

Pomalidomide Eugia 3 mg: xxx

- 1*14 cpr. ss blist. LU: xxxx
- 1*21 cpr. ss blist. LU: xxxx

Pomalidomide Eugia 4 mg: xxx

- 1*14 cpr. ss blist. LU: xxxx
- 1*21 cpr. ss blist. LU: xxxx

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

Date de première autorisation : 08/05/2025
Date du dernier renouvellement :

10 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 05/2025