

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pomalidomide Krka 1 mg gélules

Pomalidomide Krka 2 mg gélules

Pomalidomide Krka 3 mg gélules

Pomalidomide Krka 4 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pomalidomide Krka 1 mg gélules

Chaque gélule contient 1 mg de pomalidomide.

Excipient à effet notoire:

Chaque gélule contient 90,98 mg d'isomalt.

Pomalidomide Krka 2 mg gélules

Chaque gélule contient 2 mg de pomalidomide.

Excipient à effet notoire:

Chaque gélule contient 89,98 mg d'isomalt.

Pomalidomide Krka 3 mg gélules

Chaque gélule contient 3 mg de pomalidomide.

Excipient à effet notoire:

Chaque gélule contient 88,98 mg d'isomalt.

Pomalidomide Krka 4 mg gélules

Chaque gélule contient 4 mg de pomalidomide.

Excipient à effet notoire:

Chaque gélule contient 87,98 mg d'isomalt.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Pomalidomide Krka 1 mg gélules

Gélule en gélatine dure de taille 2. Longueur de la gélule : $17,3 \pm 0,5$ mm. Le corps de la gélule est jaune clair à jaune brunâtre avec une marque noire « 1 ». La tête de la gélule est bleue. Le contenu de la gélule est une poudre jaune clair à jaune.

Pomalidomide Krka 2 mg gélules

Gélule en gélatine dure de taille 2. Longueur de la gélule : $17,3 \pm 0,5$ mm. Le corps de la gélule est orange à orange brunâtre avec une marque blanche « 2 ». La tête de la gélule est bleue. Le contenu de la gélule est une poudre jaune clair à jaune.

Pomalidomide Krka 3 mg gélules

Gélule en gélatine dure de taille 2. Longueur de la gélule : $17,3 \pm 0,5$ mm. Le corps de la gélule est vert bleuté avec une marque blanche « 3 ». La tête de la gélule est bleue. Le contenu de la gélule est une poudre jaune clair à jaune.

Pomalidomide Krka 4 mg gélules

Gélule en gélatine dure de taille 2. Longueur de la gélule : $17,3 \pm 0,5$ mm. Le corps de la gélule est bleu clair avec une marque blanche « 4 ». La tête de la gélule est bleue. Le contenu de la gélule est une poudre jaune clair à jaune.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Pomalidomide Krka 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 Krka 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 par 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 $1,3 \text{ mg/m}^2$ 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 par 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

Cycle 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

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 systémiques (DRESS))	Arrêter définitivement le traitement. (voir rubrique 4.4).
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.
Edème 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 hypoglycémifiants 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	10 mg
Palier de dose-1	12 mg	6 mg
Palier de dose-2	8 mg	4 mg

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 par 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 par 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 modifications 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 de 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	10 mg	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 Krka 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.

La gélule de pomalidomide ne doit pas être poussée à travers la feuille aluminium de la plaquette car cela pourrait endommager la gélule. La gélule doit être retirée de la plaquette en soulevant la feuille d'aluminium de l'alévole unitaire.

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)
- insuffisance ovarienne prématurée confirmée par un gynécologue spécialisé
- salpingo-ovariectomie bilatérale ou hystérectomie antérieure
- 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 moins 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.

Contraception

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 été 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 les documents appropriés d'information pour les patients, conformément au

système national mis en place. 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'œdème 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'angioœdème, 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'angioœdème 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.

Excipients à effet notoire

Sodium

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

Isomalt

Pomalidomide Krka contient de l'isomalt. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre 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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) 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 <i>Clostridium difficile</i>	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	Fréquent	-	-
Hyperglycémie	Très fréquent	Fréquent	-	-
Hypomagnésémie	Fréquent	Fréquent	-	-
Hypocalcémie	Fréquent	Fréquent	-	-
Hypophosphatémie	Fréquent	Fréquent	-	-
Hyperkaliémie	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hypercalcémie	Fréquent	Fréquent	-	-
Hyponatrémie	-	-	Fréquent	Fréquent
Diminution de l'appétit	-	-	Très fréquent	Peu fréquent

Hyperuricémie	-	-	Fréquent*	Fréquent*
Syndrome de lyse tumorale	-	-	Peu fréquent*	Peu fréquent*
Affections psychiatriques				
Insomnie	Très fréquent	Fréquent	-	-
Dépression	Fréquent	Fréquent	-	-
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*	Peu fréquent*
Affections vasculaires				
Thrombose veineuse profonde	Fréquent	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Hypotension	Fréquent	Fréquent	-	-
Hypertension	Fréquent	Fréquent	-	-

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Dyspnée	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Toux	Très fréquent	-	Très fréquent	Peu fréquent
Embolie pulmonaire	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Épistaxis	-	-	Fréquent*	Peu fréquent*
Pneumopathie interstitielle	-	-	Fréquent*	Peu fréquent*
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-Johnson	-	-	Fréquence indéterminée*	Fréquence 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	-	-	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 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).

Térogénicité

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 indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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 1^{re} 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 [$\leq$ 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+LD-Dex (N = 281)	Btz+LD-Dex (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%), p-value ^d	0,61 (0,49 ; 0,77), < 0,0001	
TGR, n (%)	82,2%	50,0%
RCs	9 (3,2)	2 (0,7)
RC	35 (12,5)	9 (3,2)
TBRP	104 (37,0)	40 (14,4)
RP	83 (29,5)	88 (31,7)
RC (IC à 95%) ^e , p-value ^f	5,02 (3,35 ; 7,52), < 0,001	
DodR (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 p-value est basée sur un test du log-rank stratifié.

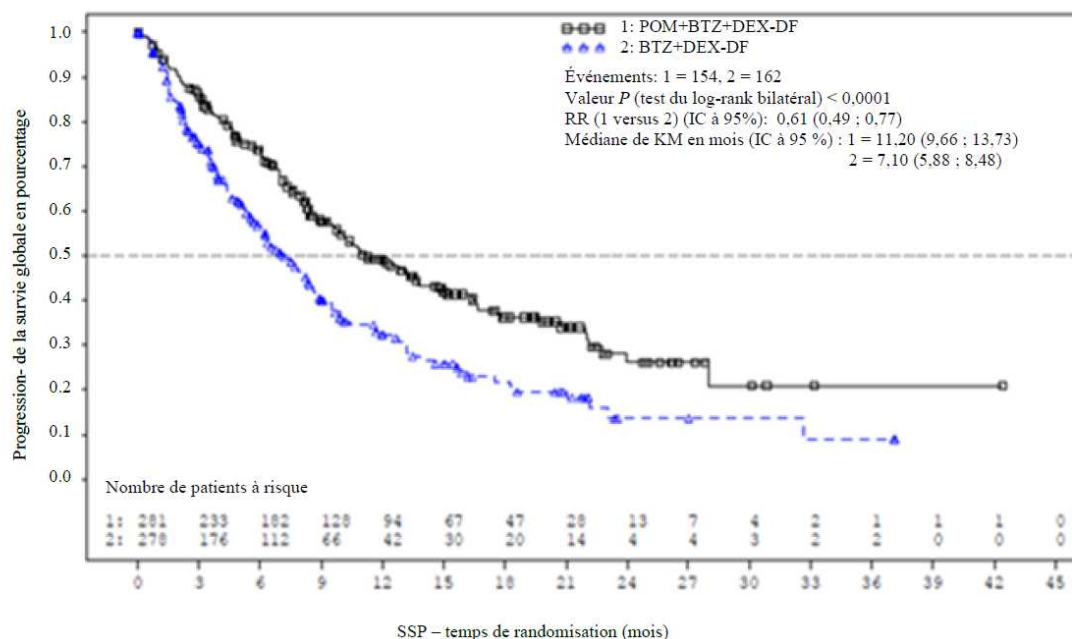
^e Rapports des cotes (Odds ratio) pour Pom+Btz+Dex-DF/Btz+Dex-DF.

^f La p-value est basée sur un test CMH, avec stratification en fonction de l'âge (≤ 75 vs > 75), du nombre de traitements antérieurs du myélome (1 vs > 1) et du taux de Beta-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 Oct 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 % ($\pm$ 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 % ($\pm$ 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]	
p-Value (test du log-rank bilatéral) ^d	< 0,001	

Note : IC = intervalle de confiance ; IRAC = Independent ReviewAdjudication Committee, Comité d'adjudication indépendant ; NE = non estimable.

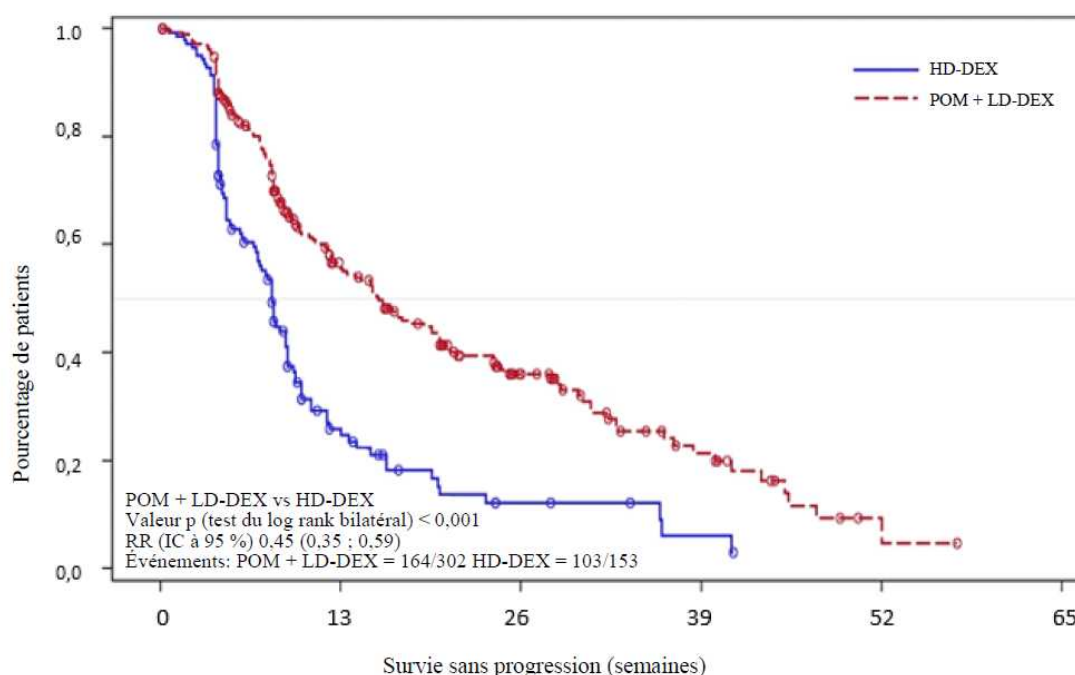
^a La médiane est basée sur l'estimation de Kaplan-Meier.

^b 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 p-value 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 Sep 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 % ($\pm$ 5,72 %) dans le groupe Pom + Dex-DF et de 28,4 % ($\pm$ 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]	
p-Value (test du log-rank bilatéral) ^d		< 0,001	

Note: IC=Intervalle de confiance. NE = Non Estimable.

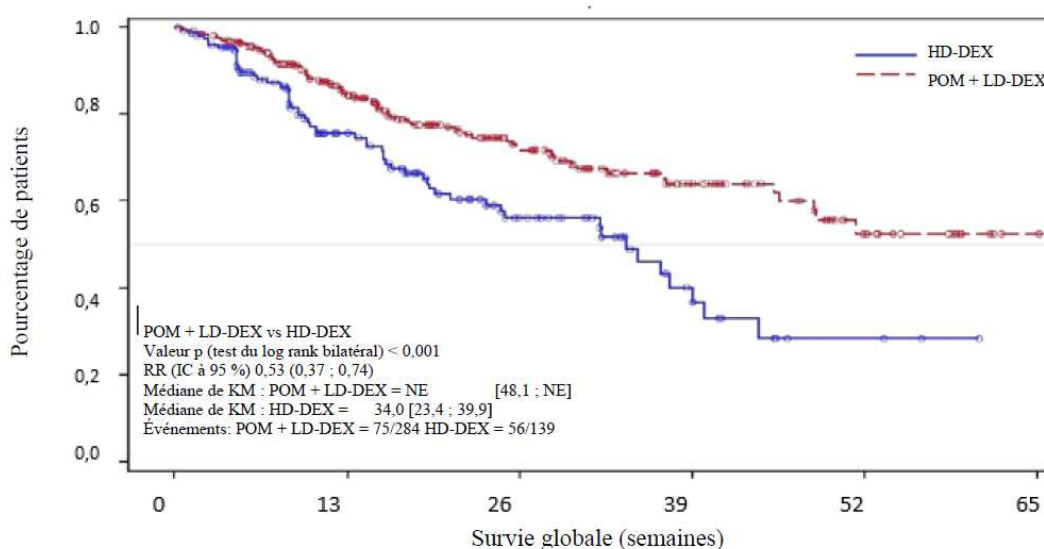
^a La médiane est basée sur l'estimation de Kaplan-Meier.

^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 p-value est basée sur un test du log-rank non stratifié.

Date de gel des données : 07 Sep 2012

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

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 épépendymome (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 évaluable 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 (V_d/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 minimales 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 [¹⁴C]-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 radiocarbène 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 (V₂/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 (V₃/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/m², respectivement. L'ASC₀₋₂₄ 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/m²/jour à 3,4 mg/m²/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 $\geq$ 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 $\geq$ 30 et $\leq$ 45 mL/minute/1,73 m²) 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 m²) 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 minimale 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 fœtal

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 embryofœtal 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 à 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

Contenu de la gélule

Isomalt
Crosopovidone (type A)
Hydroxypropylcellulose, faiblement substituée
Fumarate de stéaryle de sodium

Enveloppe des gélules

Pomalidomide Krka 1 mg gélules:

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde ferrique jaune (E172)
Carmin d'indigo (E132)
Encre d'impression:
Gomme laque
Oxyde ferrique noir (E172)
Hydroxyde de potassium

Pomalidomide Krka 2 mg gélules:

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde ferrique jaune (E172)
Oxyde ferrique rouge (E172)
Carmin d'indigo (E132)
Encre d'impression:
Gomme laque
Dioxyde de titane (E171)
Hydroxyde de potassium

Pomalidomide Krka 3 mg hard gélules:

Gélatine

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde ferrique jaune (E172)

Carmin d'indigo (E132)

Encre d'impression:

Gomme laque

Dioxyde de titane (E171)

Hydroxyde de potassium

Pomalidomide Krka 4 mg gélules:

Gélatine

Dioxyde de titane (E171)

Carmin d'indigo (E132)

Encre d'impression:

Gomme laque

Dioxyde de titane (E171)

Hydroxyde de potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur <et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe>

Plaquettes prédécoupées unitaires pelables, avec sécurité enfant (OPA/Alu/PVC//PET/Alu), emballage calendaire : 14 x 1 ou 21 x 1 gélule, dans une boîte.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

Pomalidomide Krka 1 mg gélules

14 x 1 gélule: EU/1/24/1832/001

21 x 1 gélule: EU/1/24/1832/002

Pomalidomide Krka 2 mg gélules

14 x 1 gélule: EU/1/24/1832/003

21 x 1 gélule: EU/1/24/1832/004

Pomalidomide Krka 3 mg gélules

14 x 1 gélule: EU/1/24/1832/005

21 x 1 gélule: EU/1/24/1832/006

Pomalidomide Krka 4 mg gélules

14 x 1 gélule: EU/1/24/1832/007

21 x 1 gélule: EU/1/24/1832/008

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

Date de première autorisation: 24 juillet 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

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

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

KRKA – FARMA d.o.o.,
V. Holjevca 20/E,
10450 Jastrebarsko,
Croatie

TAD Pharma GmbH,
Heinz-Lohmann-Straße 5,
27472 Cuxhaven,
Allemagne

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

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

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

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

• Plan de gestion des risques (PGR)

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
 - dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.
-
- **Mesures additionnelles de réduction du risque**
 1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit, en accord avec les autorités compétentes nationales, définir et mettre en place au niveau national un programme d'accès contrôlé afin de garantir que :
 - avant la prescription (le cas échéant et en accord avec l'autorité compétente nationale, avant la délivrance), tous les professionnels de santé pouvant prescrire (et délivrer) Pomalidomide Krka reçoivent un kit d'information destiné aux professionnels de santé contenant les éléments suivants :

- Brochure d'information pour les professionnels de santé
 - Brochures d'information pour les patients
 - Cartes patient
 - Formulaires d'accords de soins
 - Informations sur le moyen d'obtenir la version la plus récente du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)
2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mettre en œuvre le programme de prévention de la grossesse (PPG) dans chaque État membre. Les détails du PPG doivent être définis et mis en place en accord avec l'autorité compétente nationale de chaque État membre avant la commercialisation du produit.
 3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit établir en accord avec l'autorité compétente nationale de chaque État membre le contenu du « kit d'information destiné aux professionnels de santé » avant la mise sur le marché du médicament, et s'assurer que les documents comprennent les éléments clés décrits ci-dessous.
 4. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mettre en œuvre le programme d'accès contrôlé dans chaque État membre.

Éléments principaux devant être inclus

Le kit d'informations destiné aux professionnels de santé

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

Brochure d'information pour les professionnels de santé

- Brève information sur le pomalidomide
- Durée maximale de la prescription
 - 4 semaines pour les femmes en âge de procréer
 - 12 semaines pour les hommes et les femmes dans l'impossibilité de procréer
- Nécessité de prévenir l'exposition foetale en raison de la tératogénicité du pomalidomide chez l'animal et de l'effet tératogène du pomalidomide attendu chez l'être humain
- Recommandations pour la manipulation des plaquettes ou des gélules de Pomalidomide Krka destinées aux professionnels de santé et aux aidants
- Obligations des professionnels de santé susceptibles de prescrire ou de délivrer le Pomalidomide Krka
 - Nécessité de conseiller et d'informer les patients de manière détaillée
 - Les patients doivent être en mesure de respecter les exigences relatives à une utilisation sûre de Pomalidomide Krka
 - Nécessité de fournir au patient une brochure d'information appropriée destinée aux patients, une carte patient et/ou un document équivalent
- Conseils de sécurité applicables à tous les patients
 - Description et prise en charge d'une thrombopénie en précisant les fréquences observées au cours des études cliniques
 - Description et prise en charge de l'insuffisance cardiaque
 - Accords nationaux spécifiques à la délivrance du pomalidomide faisant suite à une prescription
 - Toutes les gélules non utilisées doivent être rapportées au pharmacien à la fin du traitement
 - Les patients ne doivent pas faire de don de sang pendant le traitement (y compris pendant les interruptions du traitement) et pendant au moins 7 jours après l'arrêt du traitement par Pomalidomide Krka

- Description du PPG et statut des patients en fonction de leur sexe et de leur susceptibilité à procréer
 - Algorithme d'application du PPG
 - Définition d'une femme en âge de procréer et mesures à prendre par le prescripteur en cas de doute
- Conseils de sécurité pour les femmes en âge de procréer
 - Nécessité de prévenir l'exposition foetale
 - Description du PPG
 - Nécessité et définition d'une contraception efficace (même chez la femme présentant une aménorrhée)
 - Si elle doit changer ou arrêter d'utiliser sa méthode de contraception, elle doit en informer :
 - Le médecin qui prescrit sa contraception, qu'elle est sous pomalidomide
 - Le médecin prescrivant le pomalidomide, qu'elle a arrêté ou modifié sa méthode de contraception
 - Calendrier des tests de grossesse
 - Conseils sur les tests jugés appropriés
 - Avant le début du traitement
 - Pendant le traitement en fonction de la méthode de contraception
 - Après l'arrêt du traitement
 - Nécessité d'arrêter immédiatement le traitement par Pomalidomide Krka en cas de suspicion de grossesse
 - Nécessité d'informer immédiatement le médecin traitant en cas de suspicion de grossesse
- Conseils de sécurité pour les hommes
 - Nécessité de prévenir l'exposition foetale
 - Nécessité d'utiliser des préservatifs si leur partenaire est enceinte ou en âge de procréer et n'utilise pas de contraception efficace (même si l'homme est vasectomisé)
 - Pendant le traitement par pomalidomide
 - Pendant au moins 7 jours après la prise de la dernière dose
 - Les patients ne doivent pas faire de don de sperme pendant le traitement (y compris pendant les interruptions de traitement) et pendant au moins 7 jours après l'arrêt du traitement par Pomalidomide Krka
 - Si la partenaire du patient découvre une grossesse alors que le patient prend Pomalidomide Krka ou immédiatement après l'arrêt du traitement par Pomalidomide Krka, ce dernier doit en informer immédiatement son médecin traitant
- Exigences en cas de grossesse
 - Instructions d'arrêter immédiatement le traitement par Pomalidomide Krka en cas de suspicion de grossesse chez une patiente
 - Nécessité d'orienter la patiente vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie et en diagnostic prénatal pour évaluation et conseil
 - Coordonnées locales permettant de signaler immédiatement une suspicion de grossesse
 - Formulaire de signalement de grossesse
- Coordonnées locales pour la déclaration des effets indésirables

Brochure d'information pour les patients

Trois types de brochures d'information pour les patients doivent être disponibles :

- Brochure pour les patientes en âge de procréer et leurs partenaires
- Brochure pour les patientes dans l'impossibilité de procréer
- Brochure pour les hommes

Toutes les brochures d'information pour les patients doivent contenir les éléments suivants :

- Le pomalidomide est tératogène chez l'animal et un effet tératogène est attendu chez l'être humain
- Le pomalidomide peut provoquer la survenue de thrombopénies et peut nécessiter de pratiquer des examens sanguins réguliers
- Description de la carte patient et de sa nécessité
- Instructions sur la manipulation du Pomalidomide Krka destinées aux patients, aux aidants et aux membres de la famille
- Accords nationaux ou autres accords spécifiques applicables sur la délivrance de Pomalidomide Krka suite à la prescription
- Le patient ne doit pas donner du Pomalidomide Krka à une autre personne
- Le patient ne doit pas faire de don de sang pendant le traitement (y compris pendant les interruptions de traitement) et pendant au moins 7 jours après l'arrêt du traitement par Pomalidomide Krka
- Le patient doit informer son médecin de la survenue d'effets indésirables
- Les gélules non utilisées doivent être rapportées au pharmacien à la fin du traitement

Les informations suivantes doivent également être contenues dans les différentes brochures :

Brochure pour les patientes en âge de procréer

- Nécessité de prévenir l'exposition foetale
- Description du PPG
- Nécessité d'utiliser une contraception efficace et définition des contraceptions efficaces
- Si elle doit changer ou arrêter d'utiliser sa méthode de contraception, elle doit en informer :
 - Le médecin qui prescrit sa contraception, qu'elle est sous pomalidomide
 - Le médecin prescrivant le pomalidomide, qu'elle a arrêté ou modifié sa méthode de contraception
- Calendrier des tests de grossesse
 - Avant le début du traitement
 - Au moins toutes les 4 semaines pendant le traitement (y compris pendant les interruptions de traitement) sauf en cas de stérilisation tubaire confirmée
 - Après l'arrêt du traitement
- Nécessité d'arrêter immédiatement le traitement par Pomalidomide Krka en cas de suspicion de grossesse
- Nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de suspicion de grossesse

Brochure pour les hommes

- Nécessité de prévenir l'exposition foetale
- Nécessité d'utiliser des préservatifs si leur partenaire est enceinte ou en âge de procréer et n'utilise pas de contraception (même si l'homme est vasectomisé)
 - Pendant le traitement par Pomalidomide Krka (y compris pendant les interruptions de traitement)
 - Pendant au moins 7 jours après la prise de la dernière dose
- Si la partenaire du patient découvre qu'elle est enceinte, le patient doit informer immédiatement son médecin traitant

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

Carte patient ou document équivalent

La carte patient doit contenir les éléments suivants :

- Vérification que les informations pertinentes ont été données au patient
- Information sur le statut de la femme par rapport à sa possibilité de procréer
- Case à cocher (ou une case similaire) que le médecin coche pour confirmer que la patiente utilise une contraception efficace (si elle est en âge de procréer)
- Dates et résultats des tests de grossesse

Formulaires d'accords de soins

Il doit y avoir 3 types de formulaires d'accords de soins :

- Femmes en âge de procréer
- Femmes dans l'impossibilité de procréer
- Hommes

Tous les formulaires d'accords de soins doivent contenir les éléments suivants :

- Mise en garde de tératogénicité
- Conseils appropriés prodigués aux patients avant le début du traitement
- Déclaration de compréhension du patient en ce qui concerne le risque qu'impliquent le pomalidomide et les mesures du PPG
- Date des conseils
- Les détails du patient, sa signature et la date
- Nom du prescripteur, sa signature et la date
- Objectif de ce document tel que précisé dans le PPG (programme de prévention de la grossesse) : « L'objectif du formulaire d'accord de soins consiste à protéger les patients et tout fœtus éventuel en s'assurant que les patients sont correctement informés et qu'ils comprennent le risque de tératogénicité et d'autres réactions indésirables associées au traitement par le pomalidomide. Il ne s'agit pas d'un contrat et il ne libère personne de ses responsabilités en ce qui concerne l'utilisation sûre du produit et la prévention de l'exposition fœtale ».

Les formulaires d'accords de soins pour les femmes en âge de procréer doivent aussi inclure :

- La confirmation que le médecin a discuté de ce qui suit :
 - La nécessité d'éviter l'exposition fœtale
 - Que si elle est enceinte ou si elle envisage de le devenir, elle ne doit pas prendre le pomalidomide
 - Qu'elle comprend le besoin d'éviter de prendre le pomalidomide pendant la grossesse et d'utiliser une contraception efficace sans interruption, au moins 4 semaines avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 4 semaines après la fin du traitement
 - Que si elle doit changer ou arrêter d'utiliser sa méthode de contraception, elle doit informer :
 - le médecin lui ayant prescrit sa contraception qu'elle prend Pomalidomide Krka
 - le médecin lui ayant prescrit Pomalidomide Krka qu'elle a arrêté ou changé sa méthode de contraception
- La nécessité d'effectuer des tests de grossesse, avant le traitement, au moins toutes les 4 semaines pendant le traitement et après la fin du traitement
- La nécessité d'arrêter immédiatement le traitement par Pomalidomide Krka en cas de suspicion de grossesse

- La nécessité de contacter immédiatement son médecin en cas de suspicion de grossesse
- Qu'elle ne doit pas partager le traitement avec une autre personne quelconque
- Qu'elle ne doit pas donner de sang pendant le traitement par Pomalidomide Krka (y compris pendant les interruptions du traitement) et pendant au moins 7 jours après la fin du traitement
- Qu'elle doit remettre les gélules non utilisées au pharmacien à la fin du traitement

Les formulaires d'accords de soins pour les femmes dans l'impossibilité de procréer doivent aussi inclure :

- La confirmation que le médecin a discuté de ce qui suit :
 - Qu'elle ne doit pas partager le traitement avec une autre personne quelconque
 - Qu'elle ne doit pas donner de sang pendant le traitement par Pomalidomide Krka (y compris pendant les interruptions du traitement) et pendant au moins 7 jours après la fin du traitement
 - Qu'elle doit remettre les gélules non utilisées au pharmacien à la fin du traitement

Les formulaires d'accords de soins pour les patients de sexe masculin doivent aussi inclure :

- La confirmation que le médecin a discuté de ce qui suit :
 - La nécessité d'éviter l'exposition foetale
 - Que le pomalidomide passe dans le sperme et de la nécessité d'utiliser un préservatif en cas de rapport sexuel avec une femme enceinte ou en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace (même si l'homme est vasectomisé)
 - Qu'en cas de survenue d'une grossesse chez sa partenaire, il doit informer immédiatement son médecin traitant et toujours utiliser un préservatif
 - Qu'il ne doit pas partager le traitement avec une autre personne quelconque
 - Qu'il ne doit pas donner 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 Pomalidomide Krka
 - Qu'il doit remettre les gélules non utilisées au pharmacien à la fin du traitement

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOITE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pomalidomide Krka 1 mg gélules

pomalidomide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 1 mg de pomalidomide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'isomalt.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

14 x 1 gélule

21 x 1 gélule

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

MISE EN GARDE : risque d'anomalies congénitales graves. Ne pas utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement. Vous devez suivre le programme de prévention de la grossesse de Pomalidomide.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

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

Tout médicament non utilisé doit être rapporté à un pharmacien.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

EU/1/24/1832/001 14 x 1 gélule

EU/1/24/1832/002 21 x 1 gélule

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Pomalidomide Krka 1 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pomalidomide Krka 1 mg gélules

pomalidomide

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

KRKA

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

1. Plier et tirer
2. Peler

Emballage calendaire:

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOITE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pomalidomide Krka 2 mg gélules

pomalidomide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 2 mg de pomalidomide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'isomalt.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

14 x 1 gélule

21 x 1 gélule

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

MISE EN GARDE : risque d'anomalies congénitales graves. Ne pas utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement. Vous devez suivre le programme de prévention de la grossesse de Pomalidomide.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

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

Tout médicament non utilisé doit être rapporté à un pharmacien.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

EU/1/24/1832/003 14 x 1 gélule

EU/1/24/1832/004 21 x 1 gélule

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pomalidomide Krka 2 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pomalidomide Krka 2 mg gélules

pomalidomide

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

KRKA

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

1. Plier et tirer
2. Peler

Emballage calendaire:

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOITE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pomalidomide Krka 3 mg gélules

pomalidomide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 3 mg de pomalidomide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'isomalt.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

14 x 1 gélule

21 x 1 gélule

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

MISE EN GARDE : risque d'anomalies congénitales graves. Ne pas utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement. Vous devez suivre le programme de prévention de la grossesse de Pomalidomide.

8. DATE DE PÉREPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

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

Tout médicament non utilisé doit être rapporté à un pharmacien.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

EU/1/24/1832/005 14 x 1 gélule

EU/1/24/1832/006 21 x 1 gélule

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Pomalidomide Krka 3 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pomalidomide Krka 3 mg gélules

pomalidomide

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

KRKA

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

1. Plier et tirer
2. Peler

Emballage calendaire:

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOITE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pomalidomide Krka 4 mg gélules

pomalidomide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 4 mg de pomalidomide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'isomalt.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

14 x 1 gélule

21 x 1 gélule

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

MISE EN GARDE : risque d'anomalies congénitales graves. Ne pas utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement. Vous devez suivre le programme de prévention de la grossesse de Pomalidomide.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

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

Tout médicament non utilisé doit être rapporté à un pharmacien.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

EU/1/24/1832/007 14 x 1 gélule

EU/1/24/1832/008 21 x 1 gélule

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Pomalidomide Krka 4 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSUDÉS

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pomalidomide Krka 4 mg gélules

pomalidomide

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

KRKA

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

1. Plier et tirer
2. Peler

Emballage calendaire:

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Pomalidomide Krka 1 mg gélules

Pomalidomide Krka 2 mg gélules

Pomalidomide Krka 3 mg gélules

Pomalidomide Krka 4 mg gélules

pomalidomide

Il est attendu que Pomalidomide Krka provoque des anomalies congénitales graves et il peut entraîner la mort du fœtus.

- Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte ou susceptible d'être enceinte.
- Vous devez respecter les recommandations de contraception présentées dans cette notice.

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

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

Que contient cette notice?:

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

1. Qu'est-ce que Pomalidomide Krka et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Pomalidomide Krka

Pomalidomide Krka contient la substance active « pomalidomide ». Ce médicament est apparenté au thalidomide et appartient à un groupe de médicaments qui modifient le fonctionnement du système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme).

Dans quel cas Pomalidomide Krka est-il utilisé

Pomalidomide Krka est utilisé pour traiter les patients adultes chez lesquels un type de cancer appelé « myélome multiple » a été diagnostiqué.

Il est utilisé en association avec :

- **deux autres médicaments** - appelés le « bortézomib » (un type de médicament de chimiothérapie) et la « dexaméthasone » (un médicament anti-inflammatoire) chez les patients ayant reçu au moins un autre traitement incluant le lénalidomide.

ou

- **un autre médicament** - appelé la « dexaméthasone » chez les patients dont le myélome s'est aggravé bien qu'ils aient reçu au moins deux autres traitements incluant le lénalidomide et le bortézomib.

Qu'est-ce que le myélome multiple

Le myélome multiple est un type de cancer touchant un certain type de globules blancs (appelés « plasmocytes »). Ces cellules prolifèrent de façon incontrôlée et s'accumulent dans la moelle osseuse. Cela entraîne une atteinte des os et des reins.

En général, le myélome multiple ne peut pas être guéri. Cependant, le traitement peut faire régresser les signes et symptômes de la maladie ou les faire disparaître pendant un certain temps, ce qui est appelé « réponse ».

Comment agit Pomalidomide Krka

Pomalidomide Krka agit de plusieurs façons différentes :

- en arrêtant le développement des cellules myélomateuses ;
- en stimulant le système immunitaire pour attaquer les cellules cancéreuses ;
- en arrêtant la formation de vaisseaux sanguins irriguant les cellules cancéreuses.

Bénéfice lié à l'utilisation de Pomalidomide Krka en association avec le bortézomib et la dexaméthasone

Lorsque le pomalidomide est utilisé en association avec le bortézomib et la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins un autre traitement, il peut empêcher le myélome multiple de s'aggraver :

- En moyenne, le pomalidomide utilisé en association avec le bortézomib et la dexaméthasone a empêché le myélome multiple de récidiver pendant une durée allant jusqu'à 11 mois, par rapport à 7 mois chez les patients recevant uniquement le bortézomib et la dexaméthasone.

Bénéfice lié à l'utilisation de Pomalidomide Krka avec la dexaméthasone

Lorsque le pomalidomide est utilisé en association avec la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins deux autres traitements, il peut empêcher le myélome multiple de s'aggraver :

- En moyenne, le pomalidomide utilisé en association avec la dexaméthasone a empêché le myélome multiple de récidiver pendant une durée allant jusqu'à 4 mois, par rapport à 2 mois chez les patients recevant la dexaméthasone seule.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Pomalidomide Krka

Ne prenez jamais Pomalidomide Krka :

- si vous êtes enceinte, si vous pensez que vous pourriez l'être ou si vous prévoyez de l'être, car **un effet nocif de Pomalidomide Krka est attendu pour l'enfant à naître**. (Les hommes et les femmes traités par ce médicament doivent lire la rubrique « Grossesse, contraception et allaitement – Informations pour les femmes et les hommes » ci-dessous).
- si vous êtes susceptible de devenir enceinte, sauf si vous prenez toutes les mesures nécessaires pour ne pas être enceinte (voir la rubrique « Grossesse, contraception et allaitement – Informations pour les femmes et les hommes »). Si vous êtes susceptible de devenir enceinte, votre médecin notera à chaque prescription que les mesures nécessaires ont été prises et vous en donnera confirmation.
- si vous êtes allergique au pomalidomide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez que vous pourriez être allergique, demandez conseil à votre médecin.

Si vous ne savez pas si l'une des situations ci-dessus vous concerne, adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Pomalidomide Krka.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Pomalidomide Krka :

- si vous avez des antécédents de caillots sanguins. Pendant le traitement par Pomalidomide Krka, le risque de formation de caillots sanguins dans les veines et les artères est augmenté. Votre médecin pourra vous prescrire des traitements supplémentaires (par exemple de la warfarine) ou diminuer la dose de Pomalidomide Krka pour réduire le risque de formation de caillots sanguins.
- si vous avez développé une réaction allergique, par exemple éruption cutanée, démangeaisons, gonflement (oedème), vertiges ou difficultés pour respirer pendant un traitement par des

médicaments apparentés appelés « thalidomide » ou « lénalidomide ».

- si vous avez eu une crise cardiaque (infarctus du myocarde), si vous avez une insuffisance cardiaque, si vous avez des difficultés respiratoires, ou si vous fumez, si vous avez une pression artérielle élevée (hypertension) ou un taux de cholestérol élevé.
- si vous avez une charge tumorale élevée dans tout le corps, y compris dans la moelle osseuse. Cela peut entraîner une complication dans laquelle la destruction des cellules tumorales entraîne des taux anormaux de substances chimiques dans le sang, ce qui peut provoquer une insuffisance rénale. Elle peut également provoquer des battements de cœur irréguliers. Cette complication est appelée syndrome de lyse tumorale.
- si vous présentez ou avez présenté dans le passé une neuropathie (atteinte des nerfs entraînant des picotements ou fourmillements ou une douleur dans les mains ou les pieds).
- si vous avez ou avez eu dans le passé une hépatite B. Le traitement par Pomalidomide Krka peut provoquer une réactivation du virus de l'hépatite B chez les patients porteurs du virus, entraînant une récurrence de l'infection. Votre médecin doit déterminer si vous avez eu dans le passé une hépatite B.
- si vous présentez ou avez présenté simultanément plusieurs des symptômes suivants : éruption cutanée sur le visage ou éruption cutanée étendue, rougeurs cutanées, fièvre élevée, symptômes ressemblant à ceux de la grippe, augmentation du volume des ganglions lymphatiques (signes de réaction cutanée sévère appelée réaction médicamenteuse accompagnée d'une éosinophilie et de symptômes systémiques [DRESS] ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, nécrolyse épidermique toxique [NET] ou syndrome de Stevens-Johnson [SSJ], voir également la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Il est important de noter que les patients atteints d'un myélome multiple traités par le pomalidomide peuvent développer d'autres types de cancers. Par conséquent, votre médecin doit évaluer attentivement le bénéfice et le risque lorsque ce médicament vous est prescrit.

À tout moment pendant ou après votre traitement, informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous constatez chez vous : une vision floue ou double, ou une perte de la vision, une difficulté à parler, une faiblesse dans un bras ou une jambe, un changement dans la façon dont vous marchez ou des problèmes d'équilibre, un engourdissement persistant, une diminution ou une perte de sensation, une perte de mémoire ou de la confusion. Tous ces symptômes peuvent être révélateurs d'une maladie du cerveau grave et potentiellement fatale connue sous le nom de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Si vous aviez ces symptômes avant le traitement par Pomalidomide Krka, informez votre médecin de toute modification de ces symptômes.

À la fin du traitement, vous devrez rapporter toutes les gélules non utilisées à votre pharmacien.

Grossesse, contraception et allaitement – Information pour les femmes et les hommes

Les recommandations ci-dessous doivent être suivies, comme il est expliqué dans le programme de prévention de la grossesse de Pomalidomide Krka.

Les femmes et les hommes traités par Pomalidomide Krka ne doivent pas procréer, car des effets nocifs du pomalidomide sont attendus pour l'enfant à naître. Vous-même et votre partenaire devez utiliser des moyens de contraception efficaces pendant le traitement par ce médicament.

Pour les femmes

Ne prenez pas Pomalidomide Krka si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous envisagez une grossesse, car des effets nocifs de ce médicament sont attendus pour l'enfant à naître. Avant de commencer le traitement, vous devez informer votre médecin si vous êtes susceptible de devenir enceinte, même si cela vous semble improbable.

Si vous êtes susceptible de devenir enceinte :

- une méthode de contraception efficace doit être débutée au moins 4 semaines avant le début du traitement, poursuivie pendant toute la durée de votre traitement et au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement. Votre médecin vous conseillera sur les moyens de contraception adaptés à votre cas.
- lors de chaque prescription, votre médecin s'assurera que vous savez quelles sont les mesures

nécessaires à prendre pour éviter une grossesse.

- votre médecin demandera un test de grossesse avant le traitement, au moins toutes les 4 semaines pendant le traitement et au moins 4 semaines après la fin du traitement.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte malgré les mesures de prévention de la grossesse :

- vous devrez arrêter immédiatement le traitement et consulter votre médecin.

Allaitement

On ne sait pas si Pomalidomide Krka passe dans le lait maternel. Si vous allaitez ou si vous avez l'intention d'allaiter, parlez-en à votre médecin. Il vous dira si vous devez arrêter ou poursuivre l'allaitement.

Pour les hommes

Pomalidomide Krka passe dans le sperme humain.

- Si votre partenaire est enceinte ou susceptible de le devenir, vous devez utiliser des préservatifs pendant toute la durée de votre traitement et pendant 7 jours après la fin du traitement.
- Si votre partenaire découvre qu'elle est enceinte pendant votre traitement par Pomalidomide Krka, informez immédiatement votre médecin. Votre partenaire devra également informer immédiatement son médecin.

Vous ne devez pas faire de don de sperme pendant le traitement et pendant 7 jours après la fin du traitement.

Dons de sang et analyses de sang

Vous ne devez pas faire des dons de sang pendant le traitement et pendant 7 jours après la fin du traitement.

Des analyses de sang seront effectuées avant le traitement par Pomalidomide Krka et à intervalles réguliers pendant le traitement parce que le médicament peut entraîner une diminution du nombre de cellules sanguines qui contribuent à lutter contre les infections (globules blancs) et du nombre de cellules qui contribuent à arrêter les saignements (plaquettes).

Votre médecin vous demandera de faire réaliser une analyse de sang :

- avant le traitement
- chaque semaine pendant les 8 premières semaines de traitement
- puis au moins une fois par mois tant que vous prenez Pomalidomide Krka.

En fonction des résultats de ces analyses, votre médecin pourra modifier votre dose de Pomalidomide Krka ou arrêter votre traitement. Le médecin pourra également modifier la dose ou arrêter le traitement selon votre état général.

Enfants et adolescents

Pomalidomide Krka ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Pomalidomide Krka

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, car Pomalidomide Krka peut modifier la façon dont certains autres médicaments agissent. De même, certains autres médicaments peuvent modifier la façon dont Pomalidomide Krka agit.

En particulier, prévenez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Pomalidomide Krka si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- certains médicaments antifongiques tels que le kétoconazole ;
- certains antibiotiques (par exemple ciprofloxacine, énoxacine) ;
- certains antidépresseurs tels que la fluvoxamine.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains patients peuvent présenter une fatigue, des vertiges, des évanouissements, une confusion ou être moins vigilants pendant le traitement par Pomalidomide Krka. Si c'est votre cas, vous ne devez pas conduire ni utiliser des outils ou machines.

Pomalidomide Krka contient du sodium et de l'isomalt

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

Pomalidomide Krka contient de l'isomalt. Si votre médecin vous a informé d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Pomalidomide Krka

Pomalidomide Krka doit vous être prescrit par un médecin expérimenté dans le traitement du myélome multiple.

Veillez à toujours prendre vos médicaments en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Quand prendre Pomalidomide Krka avec d'autres médicaments

Pomalidomide Krka avec le bortézomib et la dexaméthasone

- Reportez-vous aux notices du bortézomib et de la dexaméthasone pour plus d'informations sur l'utilisation et les effets de ces médicaments.
- Pomalidomide Krka, le bortézomib et la dexaméthasone sont pris en suivant des « cycles de traitement ». La durée de chaque cycle est de 21 jours (3 semaines).
- Reportez-vous au tableau ci-dessous pour savoir ce que vous devez prendre chaque jour du cycle de 3 semaines :
 - Chaque jour, consultez le tableau et trouvez le jour exact pour savoir quels médicaments prendre.
 - Certains jours, vous prendrez les 3 médicaments, d'autres jours vous ne prendrez que 2 médicaments ou 1 seul, et d'autres jours encore, vous n'en prendrez aucun.

POM: Pomalidomide Krka; **BOR:** Bortézomib; **DEX:** Dexaméthasone

Cycle 1 à 8

	Nom du médicament		
Jour	POM	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√	√	√
5	√		√
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√	√	√
12	√		√
13	√		
14	√		
15			
16			

Cycle 9 et cycles suivants

	Nom du médicament		
Jour	POM	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√		
5	√		
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√		
12	√		
13	√		
14	√		
15			
16			

17			
18			
19			
20			
21			

17			
18			
19			
20			
21			

- À la fin de chaque cycle de 3 semaines, commencez un nouveau cycle.

Pomalidomide Krka avec la dexaméthasone uniquement

- Reportez-vous à la notice de la dexaméthasone pour plus d'informations sur l'utilisation et les effets de ce médicament.
- Pomalidomide Krka et la dexaméthasone sont pris en suivant des « cycles de traitement ». La durée de chaque cycle est de 28 jours (4 semaines).
- Reportez-vous au tableau ci-dessous pour savoir ce que vous devez prendre chaque jour du cycle de 4 semaines :
 - Chaque jour, consultez le tableau et trouvez le jour exact pour savoir quels médicaments prendre.
 - Certains jours, vous prendrez les deux médicaments, d'autres jours vous ne prendrez qu'un seul médicament, et d'autres jours encore, vous n'en prendrez aucun.

POM: Pomalidomide Krka; **DEX:** Dexaméthasone

Jour	Nom du médicament	
	POM	DEX
1	√	√
2	√	
3	√	
4	√	
5	√	
6	√	
7	√	
8	√	√
9	√	
10	√	
11	√	
12	√	
13	√	
14	√	
15	√	√
16	√	
17	√	
18	√	
19	√	
20	√	
21	√	
22		√
23		
24		
25		
26		
27		
28		

- À la fin de chaque cycle de 4 semaines, commencez un nouveau cycle.

Dose de Pomalidomide Krka avec les autres médicaments

Pomalidomide Krka avec le bortézomib et la dexaméthasone

- La dose initiale recommandée de Pomalidomide Krka est de 4 mg par jour.
- La dose initiale recommandée de bortézomib sera déterminée par votre médecin en fonction de votre taille et de votre poids (1,3 mg/m² de surface corporelle).
- La dose initiale recommandée de dexaméthasone est de 20 mg par jour. Toutefois, si vous êtes âgé(e) de plus de 75 ans, la dose initiale recommandée sera de 10 mg par jour.

Pomalidomide Krka avec la dexaméthasone uniquement

- La dose recommandée de Pomalidomide Krka est de 4 mg par jour.
- La dose initiale recommandée de dexaméthasone est de 40 mg par jour. Toutefois, si vous êtes âgé(e) de plus de 75 ans, la dose initiale recommandée sera de 20 mg par jour.

Il pourra être nécessaire que votre médecin diminue la dose de Pomalidomide Krka, du bortézomib ou de la dexaméthasone ou arrête l'un ou plusieurs de ces médicaments en fonction des résultats des analyses de sang, de votre état général ou des autres médicaments que vous pouvez prendre (par exemple ciprofloxacine, énoxacine et fluvoxamine) ou si vous présentez des effets indésirables dus au traitement (en particulier éruption cutanée ou gonflement (oedème)).

Si vous souffrez d'une affection du foie ou des reins, votre médecin vous surveillera très étroitement pendant le traitement par ce médicament.

Comment prendre Pomalidomide Krka

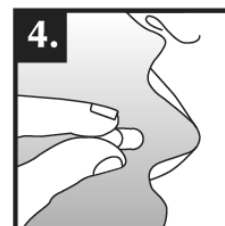
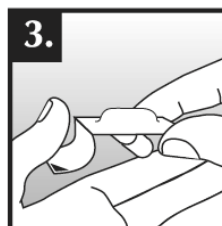
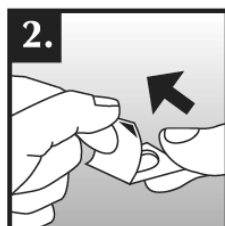
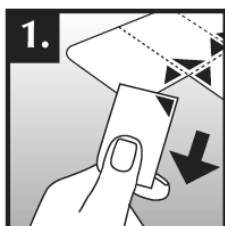
- N'ouvrez pas les gélules, ne les cassez pas et ne les mâchez pas. Si la poudre d'une gélule ouverte entre en contact avec la peau, lavez immédiatement et abondamment la peau au savon et à l'eau.
- Les professionnels de santé, les aidants et les membres de la famille doivent porter des gants jetables 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.
- Les gélules doivent être avalées entières, de préférence avec de l'eau.
- Les gélules peuvent être prises au cours ou en dehors des repas.
- Prenez Pomalidomide Krka à peu près à heure fixe chaque jour.

Prise du médicament

N'essayez pas de pousser les gélules hors de la plaquette.

Pour sortir la gélule de la plaquette:

1. Tenez la plaquette entière par les bords et plier et tirer doucement le long des pointillers pour séparer une dose unitaire du reste de la plaquette.
2. Soulevez le bord du film aluminium et décollez-le complètement.
3. Faites tomber la gélule directement dans votre main.
4. Avalez la gélule entière, de préférence avec de l'eau.



Votre médecin vous indiquera comment et à quel moment vous devez prendre Pomalidomide Krka si vous avez des problèmes rénaux et que vous êtes sous dialyse.

Durée du traitement par Pomalidomide Krka

Vous devez poursuivre les cycles de traitement jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter.

Si vous avez pris plus de Pomalidomide Krka que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Pomalidomide Krka que vous n'auriez dû, consultez un médecin ou rendez-vous dans un hôpital immédiatement. Emportez la boîte de médicament avec vous.

Si vous oubliez de prendre Pomalidomide Krka

Si vous avez oublié de prendre Pomalidomide Krka un jour où vous auriez dû le prendre, prenez la prochaine gélule à l'heure habituelle le lendemain. Ne prenez pas de gélule supplémentaire pour compenser la dose de Pomalidomide Krka que vous avez oublié de prendre la veille.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

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

Effets indésirables graves

Si vous présentez l'un des effets indésirables graves ci-dessous, arrêtez de prendre Pomalidomide Krka et consultez immédiatement un médecin, un traitement médical d'urgence pourra être nécessaire :

- fièvre, frissons, mal de gorge, toux, ulcères buccaux ou tout autre signe d'infection (causée par la diminution du nombre de globules blancs qui combattent les infections) ;
- saignements ou hématomes (« bleus ») sans raison, y compris saignements de nez et saignements des intestins ou de l'estomac (dus aux effets du médicament sur les cellules sanguines appelées « plaquettes ») ;
- respiration rapide, pouls rapide, fièvre et frissons, peu ou pas d'urines émises, nausées et vomissements, confusion, perte de connaissance (liée à une infection du sang appelée septicémie ou choc septique) ;
- diarrhée sévère, persistante ou sanglante (éventuellement avec des douleurs abdominales ou de la fièvre) causée par une bactérie appelée *Clostridium difficile* ;
- douleur dans la poitrine ou douleur et gonflement dans les jambes, en particulier dans le bas de la jambe ou le mollet (causés par des caillots sanguins) ;
- essoufflement (causé par une infection pulmonaire grave, une inflammation pulmonaire, une insuffisance cardiaque ou un caillot sanguin) ;
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge pouvant entraîner des difficultés pour respirer (dû à des types sévères de réaction allergique appelés angioedème ou oedème de Quincke et réaction anaphylactique) ;
- certains types de cancers de la peau (carcinome spinocellulaire et carcinome basocellulaire), qui peuvent provoquer des modifications de l'aspect de la peau ou l'apparition d'excroissances sur la peau. Si vous remarquez des modifications de votre peau pendant le traitement par Pomalidomide Krka, informez votre médecin le plus tôt possible ;
- récurrence de l'hépatite B, pouvant provoquer un jaunissement de la peau et du blanc de l'oeil, des urines foncées, une douleur du côté droit de l'abdomen, une fièvre et des nausées ou vomissements. Si vous présentez l'un de ces symptômes, informez immédiatement votre médecin ;
- éruption cutanée étendue, fièvre élevée, augmentation du volume des ganglions lymphatiques

et atteinte d'autres organes (réaction médicamenteuse accompagnée d'une éosinophilie et de symptômes systémiques, appelée également syndrome DRESS ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Stevens-Johnson). Si vous présentez ces symptômes, arrêtez de prendre pomalidomide et contactez immédiatement votre médecin ou un autre professionnel de santé (voir également rubrique 2).

Si vous présentez l'un des effets indésirables graves répertoriés ci-dessus, **arrêtez de prendre Pomalidomide Krka et consultez immédiatement un médecin** : un traitement médical d'urgence pourra être nécessaire.

Autres effets indésirables

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10) :

- essoufflement (dyspnée) ;
- infections pulmonaires (pneumonie et bronchite) ;
- infections du nez, des sinus et de la gorge, causées par des bactéries ou des virus ;
- symptômes pseudo-grippaux (grippe) ;
- taux faible de globules rouges, ce qui peut provoquer une anémie entraînant une fatigue et une faiblesse ;
- taux faibles de potassium dans le sang (hypokaliémie), ce qui peut provoquer une faiblesse, des crampes musculaires, des douleurs musculaires, des palpitations, des picotements ou un engourdissement, une dyspnée, des changements d'humeur ;
- glycémie (taux de sucre dans le sang) élevée ;
- battements de cœur rapides et irréguliers (fibrillation auriculaire) ;
- perte d'appétit ;
- constipation, diarrhée ou nausées ;
- vomissements ;
- douleurs abdominales ;
- manque d'énergie ;
- difficultés à s'endormir ou à rester endormi ;
- étourdissements, tremblements ;
- spasmes musculaires, faiblesse musculaire ;
- douleurs osseuses, douleur dorsale ;
- sensations d'engourdissement, de picotements ou de brûlure sur la peau, douleurs dans les mains ou les pieds (neuropathie périphérique sensitive) ;
- gonflement du corps, y compris œdème des bras ou des jambes ;
- éruptions cutanées ;
- infection urinaire, ce qui peut provoquer une sensation de brûlure lors que vous urinez ou le besoin d'uriner plus souvent.

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- chute ;
- saignements dans le crâne ;
- diminution de la capacité à bouger ou à ressentir (sensations) dans les mains, les bras, les pieds et les jambes en raison d'une atteinte des nerfs (neuropathie périphérique sensorimotrice) ;
- engourdissement, démangeaisons et sensation de fourmillements sur votre peau (paresthésie) ;
- sensation de tournoiement dans la tête, ce qui peut entraîner des difficultés pour se tenir debout ou se déplacer normalement ;
- gonflement causé par du liquide ;
- urticaire ;
- démangeaisons de la peau ;
- zona ;
- crise cardiaque (infarctus du myocarde) (douleur dans la poitrine irradiant vers les bras, la nuque, la mâchoire accompagnée de sueurs et essoufflement, nausées ou vomissements) ;
- douleur thoracique, infection pulmonaire ;
- hausse de la tension artérielle ;
- diminution simultanée des taux de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes (pancytopenie), ce qui vous rendra plus susceptible de présenter des saignements et des

hématomes. Vous pourrez vous sentir fatigué(e), faible et essoufflé(e). Vous aurez également plus de risques de développer des infections ;

- diminution du nombre de lymphocytes (un type de globules blancs), souvent causée par une infection (lymphopénie) ;
- taux faible de magnésium dans le sang (hypomagnésémie), ce qui peut provoquer une fatigue, une faiblesse généralisée, des crampes musculaires, une irritabilité et peut entraîner des taux faibles de calcium dans le sang (hypocalcémie) ; l'hypocalcémie peut provoquer un engourdissement et/ou des picotements dans les mains, les pieds ou les lèvres, des crampes musculaires, une faiblesse musculaire, un étourdissement, une confusion ;
- taux faible de phosphate dans le sang (hypophosphatémie), ce qui peut provoquer une faiblesse musculaire et une irritabilité ou une confusion ;
- taux élevé de calcium dans le sang (hypercalcémie), ce qui peut provoquer un ralentissement des réflexes et une faiblesse musculo-squelettique ;
- taux élevé de potassium dans le sang, ce qui peut entraîner des anomalies du rythme cardiaque ;
- taux faible de sodium dans le sang, ce qui peut provoquer une fatigue et une confusion, des contractions musculaires, des crises convulsives (crises d'épilepsie) voire un coma ;
- taux sanguin élevé d'acide urique, ce qui peut entraîner une forme d'arthrite appelée « goutte » ;
- pression artérielle basse, ce qui peut entraîner des vertiges ou un évanouissement ;
- bouche sèche ou sensible ;
- modification du goût des aliments ;
- gonflement abdominal ;
- confusion ;
- sentiment de tristesse (humeur déprimée) ;
- perte de conscience, évanouissement ;
- opacification de votre œil (cataracte) ;
- lésion du rein ;
- rétention urinaire ;
- anomalies du bilan hépatique ;
- douleurs pelviennes ;
- perte de poids.

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

- accident vasculaire cérébral ;
- inflammation du foie (hépatite) qui peut provoquer des démangeaisons, une coloration jaune de la peau et du blanc de l'oeil (ictère ou « jaunisse »), des selles claires, des urines sombres et des douleurs abdominales ;
- destruction des cellules cancéreuses entraînant la libération de composés toxiques dans la circulation sanguine (syndrome de lyse tumorale). Cela peut provoquer des problèmes rénaux ;
- hypothyroïdie (thyroïde insuffisamment active), ce qui peut provoquer des symptômes tels que fatigue, léthargie, faiblesse musculaire, rythme cardiaque lent, prise de poids.

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Rejet du greffon après une transplantation d'organe (tel que le cœur ou le foie).

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Pomalidomide Krka

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Pomalidomide Krka

- La substance active est le pomalidomide
- Les autres composants contenus dans la gélule sont l'isomalt, la crospovidone (type A), l'hydroxypropylcellulose faiblement substituée et le fumarate de stéaryle de sodium.

Pomalidomide Krka 1 mg gélules:

- Chaque gélule contient 1 mg de pomalidomide.
- L'enveloppe de la gélule contient : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde ferrique jaune (E172), carmin d'indigo (E132) et de l'encre d'impression (gomme laque, oxyde ferrique noir (E172), hydroxyde de potassium).

Pomalidomide Krka 2 mg gélules:

- Chaque gélule contient 2 mg de pomalidomide.
- L'enveloppe de la gélule contient : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde ferrique jaune (E172), oxyde ferrique rouge (E172), carmin d'indigo (E132) et de l'encre d'impression (gomme laque, dioxyde de titane (E171), hydroxyde de potassium).

Pomalidomide Krka 3 mg gélules:

- Chaque gélule contient 3 mg de pomalidomide.
- L'enveloppe de la gélule contient : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde ferrique jaune (E172), carmin d'indigo (E132) et de l'encre d'impression (gomme laque, dioxyde de titane (E171), hydroxyde de potassium).

Pomalidomide Krka 4 mg gélules:

- Chaque gélule contient 4 mg de pomalidomide.
- L'enveloppe de la gélule contient : gélatine, dioxyde de titane (E171), carmin d'indigo (E132) et de l'encre d'impression (gomme laque, dioxyde de titane (E171), hydroxyde de potassium).

Voir la rubrique 2 « Pomalidomide Krka contient du sodium et de l'isomalt ».

Comment se présente Pomalidomide Krka et contenu de l'emballage extérieur

Pomalidomide Krka 1 mg gélules

Gélule en gélatine dure de taille 2. Longueur de la gélule : $17,3 \pm 0,5$ mm. Le corps de la gélule est jaune clair à jaune brunâtre avec une marque noire « 1 ». La tête de la gélule est bleue. Le contenu de la gélule est une poudre jaune clair à jaune.

Pomalidomide Krka 2 mg gélules

Gélule en gélatine dure de taille 2. Longueur de la gélule : $17,3 \pm 0,5$ mm. Le corps de la gélule est orange à orange brunâtre avec une marque blanche « 2 ». La tête de la gélule est bleue. Le contenu de la gélule est une poudre jaune clair à jaune.

Pomalidomide Krka 3 mg gélules

Gélule en gélatine dure de taille 2. Longueur de la gélule : $17,3 \pm 0,5$ mm. Le corps de la gélule est vert bleuté avec une marque blanche « 3 ». La tête de la gélule est bleue. Le contenu de la gélule est une poudre jaune clair à jaune.

Pomalidomide Krka 4 mg gélules

Gélule en gélatine dure de taille 2. Longueur de la gélule : $17,3 \pm 0,5$ mm. Le corps de la gélule est bleu clair avec une marque blanche « 4 ». La tête de la gélule est bleue. Le contenu de la gélule est une poudre jaune clair à jaune.

Pomalidomide Krka est présenté dans des boîtes contenant 14 x 1 ou 21 x 1 gélule dans des plaquettes prédécoupées unitaires pelables, avec sécurité enfant (emballage calendaire).

Toutes les boîtes peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

Fabricant(s)

KRKA - FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Croatie

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf.: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

BIANEE A.E.

Τηλ: +30 210 8009111

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

Portugal

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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