

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pomalidomide Zentiva 1 mg, gélule
Pomalidomide Zentiva 2 mg, gélule
Pomalidomide Zentiva 3 mg, gélule
Pomalidomide Zentiva 4 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pomalidomide Zentiva 1 mg, gélule

Chaque gélule contient 1 mg de pomalidomide.

Pomalidomide Zentiva 2 mg, gélule

Chaque gélule contient 2 mg de pomalidomide.

Pomalidomide Zentiva 3 mg, gélule

Chaque gélule contient 3 mg de pomalidomide.

Pomalidomide Zentiva 4 mg, gélule

Chaque gélule contient 4 mg de pomalidomide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Pomalidomide Zentiva 1 mg, gélule

Gélule en gélatine de taille 4 (environ 14,3 mm de long) comportant une coiffe rouge et un corps jaune, ainsi que la mention « PML 1 » imprimée en blanc, en direction axiale rectifiée, sur le corps.

Pomalidomide Zentiva 2 mg, gélule

Gélule en gélatine de taille 2 (environ 18 mm de long) comportant une coiffe rouge et un corps orange, ainsi que la mention « PML 2 » imprimée en blanc, en direction axiale rectifiée, sur le corps.

Pomalidomide Zentiva 3 mg, gélule

Gélule en gélatine de taille 2 (environ 18 mm de long) comportant une coiffe rouge et un corps turquoise, ainsi que la mention « PML 3 » imprimée en blanc, en direction axiale rectifiée, sur le corps.

Pomalidomide Zentiva 4 mg, gélule

Gélule en gélatine de taille 2 (environ 18 mm de long) comportant une coiffe rouge et un corps bleu foncé, ainsi que la mention « PML 4 » imprimée en blanc, en direction axiale rectifiée, sur le corps.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

Pomalidomide Zentiva, en association avec la dexaméthasone, est indiqué 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 au cours du dernier traitement.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

Posologie

Le pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone

La dose initiale recommandée de pomalidomide est de 4 mg, prise par voie orale une fois par jour les Jours 1 à 14 de chaque cycle de 21 jours.

Le pomalidomide est administré en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, comme indiqué dans le tableau 1.

La dose initiale recommandée de bortézomib est de 1,3 mg/m² par voie intraveineuse ou sous-cutanée une fois par jour, aux jours indiqués dans le tableau 1. La dose recommandée de dexaméthasone est de 20 mg, prise par voie orale une fois par jour, aux jours indiqués dans le tableau 1.

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

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

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

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

Cycle 9 et cycles suivants	Jour (de chaque cycle de 21 jours)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Dexaméthasone (20 mg)*	•	•						•	•												

* Pour les patients dont l'âge est > 75 ans, voir « Populations particulières ».

Modification de dose ou interruption du traitement par pomalidomide

Pour commencer un nouveau cycle de pomalidomide, le taux de neutrophiles doit être $\geq 1 \times 10^9/L$ et le taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$.

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

Tableau 2. Instructions relatives aux modifications de dose de pomalidomide[∞]

Toxicité	Modification de la dose
<u>Neutropénie*</u> PNN** < $0,5 \times 10^9/L$ ou neutropénie fébrile (fièvre $\geq 38,5^\circ C$ et PNN < $1 \times 10^9/L$)	Interrompre le traitement par pomalidomide pour le reste du cycle. Contrôler la NFS*** une fois par semaine.
Retour des PNN $\geq 1 \times 10^9/L$	Reprendre le traitement par pomalidomide en diminuant la dose d'un palier par rapport à la dose antérieure.
Pour chaque chute ultérieure < $0,5 \times 10^9/L$	Interrompre le traitement par pomalidomide.
Retour des PNN $\geq 1 \times 10^9/L$	Reprendre le traitement par pomalidomide en diminuant la dose d'un palier par rapport à la dose antérieure.
<u>Thrombopénie</u> Numération plaquettaire < $25 \times 10^9/L$	Interrompre le traitement par pomalidomide pour le reste du cycle. Contrôler la NFS*** une fois par semaine.
Retour de la numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$	Reprendre le traitement par pomalidomide en diminuant la dose d'un palier par rapport à la dose antérieure.
Pour chaque chute ultérieure < $25 \times 10^9/L$	Interrompre le traitement par pomalidomide.
Retour de la numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$	Reprendre le traitement par pomalidomide en diminuant la dose d'un palier par rapport à la dose antérieure.
<u>Éruption cutanée</u> Éruption cutanée de grades 2–3	Envisager une interruption ou l'arrêt du traitement par pomalidomide.
Éruption cutanée de grade 4 ou formation de vésicules (y compris en cas d'angioedème, de réaction anaphylactique, de rash bulleux ou avec exfoliation ou de suspicion de syndrome de Stevens-Johnson [SSJ], de nécrolyse épidermique toxique [NET] ou d'une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques [syndrome DRESS])	Arrêter définitivement le traitement (voir rubrique 4.4).
<u>Autre</u> Autres événements indésirables de grade ≥ 3 liés au pomalidomide	Interrompre le traitement par 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'événement indésirable ait disparu ou ait régressé à un grade ≤ 2 avant de reprendre le traitement).

[∞] Les instructions relatives aux 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 rubriques 4.5 et 5.2).

Modification de dose ou interruption du traitement par bortézomib

Pour les instructions concernant les réductions de dose ou les interruptions du traitement par 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 dexaméthasone

Les instructions concernant les réductions de dose ou les interruptions du traitement par 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 RCP.

Tableau 4. Instructions relatives aux 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.
Œdème 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 si nécessaire.

Toxicité	Modification de la dose
Pancréatite aiguë	Retirer la dexaméthasone du schéma thérapeutique.
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 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 schéma thérapeutique, la poursuite du traitement par les médicaments restants est à l'appréciation du médecin.

Le pomalidomide en association avec la dexaméthasone

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

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

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

Modification de dose ou interruption du traitement par pomalidomide

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

Modification de dose ou interruption du traitement par dexaméthasone

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

Personnes âgées

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 présentant un taux sérique de bilirubine totale $> 1,5 \times \text{LSN}$ (limite supérieure de la normale) n'ont pas été inclus dans les 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 pomalidomide doivent être envisagées 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

L'utilisation du pomalidomide chez les enfants âgés de 0 à 17 ans dans l'indication du myélome multiple n'est pas justifiée.

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 de cette utilisation dépassaient les risques encourus. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2.

Mode d'administration

Voie orale.

Les gélules de Pomalidomide Zentiva 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. Les patients ne doivent pas ajuster la dose pour compenser une dose omise les jours précédents.

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

4.3 Contre-indications

- Grossesse.
- Femmes en capacité de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont réunies (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 sévères, pouvant engager le pronostic vital. Chez le rat et le lapin, le pomalidomide s'est révélé 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'incapacité de procréer.

Critères définissant, pour une femme, l'incapacité de procréer

Toute patiente ou partenaire d'un patient est considérée comme étant dans l'incapacité de procréer si elle présente au moins l'un des critères suivants :

- Âge ≥ 50 ans et aménorrhée naturelle depuis ≥ 1 an (l'aménorrhée faisant suite au traitement d'un cancer ou pendant l'allaitement ne suffit pas à exclure un risque de grossesse)
- Ménopause précoce confirmée par un gynécologue
- Salpingo-ovariectomie bilatérale ou hystérectomie
- Génotype XY, syndrome de Turner, agénésie utérine.

Information des patients

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

- Elle 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 capacité 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 d'effectuer un test de grossesse au moins toutes les 4 semaines pendant 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 capacité 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 compréhension du risque satisfaisante.
- La patiente confirme avoir compris les conditions susmentionnées.

Pour les patients de sexe masculin traités par pomalidomide, les données pharmacocinétiques ont démontré 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 présentant une insuffisance hépatique, tout patient de sexe masculin sous pomalidomide doit remplir les conditions suivantes :

- Comprendre les risques tératogènes attendus en cas de rapport sexuel avec une femme enceinte ou en capacité de procréer.
- Comprendre qu'il est nécessaire d'utiliser des préservatifs en cas de rapport sexuel avec une femme enceinte ou en capacité de procréer n'utilisant pas une méthode de 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 capacité de procréer car le pomalidomide peut être présent dans le liquide séminal malgré l'absence de spermatozoïdes.
- Comprendre qu'en cas de survenue d'une grossesse chez sa partenaire pendant le traitement par pomalidomide ou pendant 7 jours après l'arrêt du traitement, il doit informer immédiatement son médecin traitant qui devra recommander d'adresser sa partenaire à un médecin spécialiste ou expérimenté en tératologie pour évaluation et conseil.

Contraception

Les femmes en capacité 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 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 aucune méthode contraceptive 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 de thromboembolie veineuse chez les patients atteints de myélome multiple et traités par l'association pomalidomide et dexaméthasone, l'utilisation de pilules œstro-progestatives n'est pas recommandée (voir également rubrique 4.5). Si la patiente est sous pilule œstro-progestative, elle devra changer de méthode contraceptive, c'est à dire utiliser l'une des méthodes susmentionnées. Le risque de thromboembolie veineuse persiste pendant 4 à 6 semaines après l'arrêt du contraceptif oral œstro-progestatif. L'efficacité des contraceptifs stéroïdiens peut être diminuée en cas de traitement concomitant par 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 doit être envisagé, en particulier chez les patientes présentant une neutropénie.

Les dispositifs intra-utérins au cuivre ne sont pas recommandés en raison des risques potentiels 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

Selon les pratiques locales, et sous la responsabilité d'un médecin, les femmes en capacité de procréer doivent se soumettre à des tests de grossesse d'une sensibilité minimale de 25 mUI/mL, comme indiqué ci-dessous. Cette obligation s'applique également aux femmes en capacité 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 capacité de procréer doit avoir lieu dans les 7 jours suivant la prescription.

Avant de commencer le traitement

Un test de grossesse doit être effectué sous contrôle médical lors de la consultation ou dans les 3 jours précédant la consultation au cours de laquelle le pomalidomide est prescrit si la patiente utilise une méthode de 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 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 effectués 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 pomalidomide.

Les professionnels de santé et les aidants doivent porter des gants à usage unique 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 du fœtus 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 concernant la mise en place d'une contraception préalable au traitement et à fournir des explications sur les tests de grossesse nécessaires. Le prescripteur doit informer le patient du risque tératogène attendu et des mesures contraceptives strictes définies dans le programme de prévention de la grossesse et lui remettre la brochure appropriée d'information pour les patients, la carte patient et/ou un document équivalent, tel que défini avec chaque autorité compétente nationale. En collaboration avec chaque autorité compétente nationale, un programme d'accès contrôlé a été mis en place ; il inclut l'utilisation d'une carte patient et/ou d'un document équivalent pour le contrôle des prescriptions et/ou des délivrances et le recueil d'information relatives à l'indication afin de surveiller l'utilisation hors AMM sur le territoire national. Dans l'idéal, le test de grossesse, la prescription et la délivrance du médicament doivent avoir lieu le même jour. La délivrance du pomalidomide aux femmes en capacité 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 maximum, conformément aux schémas posologiques dans les indications autorisées (voir rubrique 4.2) chez les femmes en capacité de procréer et de 12 semaines maximum chez tous les autres patients.

Événements hématologiques

L'effet indésirable hématologique de grade 3 ou 4 le plus fréquemment rapporté 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 faire l'objet d'une surveillance en vue de 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 en vue de 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 à l'inclusion, 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 thromboemboliques

Des patients recevant le pomalidomide, soit en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, soit en association avec la dexaméthasone, ont développé des événements thromboemboliques veineux (essentiellement thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) et des événements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.8). Les patients présentant des facteurs de risque connus de thromboembolie, notamment des antécédents de thrombose, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. 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 thromboembolie. Les patients doivent être informés qu'ils doivent consulter un médecin en cas de survenue de symptômes tels qu'un essoufflement, une douleur thoracique, un 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 doit être prise après une évaluation attentive des facteurs de risque sous-jacents propres à chaque patient. Au cours des études cliniques, les patients ont reçu de l'acide acétylsalicylique à titre prophylactique ou un autre traitement anti thrombotique. L'utilisation d'agents érythropoïétiques entraîne un risque d'événements thrombotiques, y compris de thromboembolie. Par conséquent, les agents érythropoïétiques et les autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque d'événements thromboemboliques 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 à l'inclusion et régulièrement par la suite.

Neuropathie périphérique

Les patients présentant une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 n'ont pas été inclus dans les études cliniques portant sur le pomalidomide. Les précautions appropriées doivent être prises lorsque le traitement par pomalidomide est envisagé chez ces patients.

Dysfonctionnement cardiaque sévère

Les patients présentant un dysfonctionnement cardiaque sévère (insuffisance cardiaque congestive [classe III ou IV de la *New York Heart Association*], infarctus du myocarde au cours des 12 mois précédant le début de l'étude, angor instable ou mal contrôlé) n'ont pas été inclus dans les études cliniques portant sur le pomalidomide. Des événements cardiaques, y compris 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 pomalidomide est envisagé chez ces patients.

Syndrome de lyse tumorale

Les patients présentant le plus grand risque de syndrome de lyse tumorale sont ceux ayant 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, à l'aide des méthodes conventionnelles de dépistage des cancers, pour surveiller le développement de cancers secondaires et instaurer un traitement le cas échéant.

Réactions allergiques et réactions cutanées sévères

Des cas d'angioedème, de réaction anaphylactique et de réactions cutanées sévères, telles que le SSJ, la NET 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 pomalidomide doit être arrêté en cas de rash bulleux ou avec exfoliation ou de suspicion de SSJ, NET ou syndrome DRESS, et ne doit pas être repris après la résolution de ces réactions. Les patients présentant des antécédents de réactions allergiques graves associées au thalidomide ou au lénalidomide n'ont pas été inclus dans les études cliniques. Ces patients peuvent présenter un risque accru de réactions d'hypersensibilité et ne doivent pas recevoir le pomalidomide. L'interruption ou l'arrêt du traitement par pomalidomide doit être envisagé(e) en cas de rash cutané de grade 2–3. Le traitement par pomalidomide doit être arrêté de façon permanente en cas d'angioedème et de réaction anaphylactique.

Sensations vertigineuses et confusion

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

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)

Des cas de PID 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'exclure un diagnostic de PID. Le traitement par pomalidomide doit être interrompu pendant l'évaluation de ces symptômes et si une PID est diagnostiquée, un traitement approprié doit être instauré. Le traitement par 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 pomalidomide (voir rubrique 4.8). Des cas d'hépatite nécessitant l'arrêt du traitement par pomalidomide ont également été rapportés. Il est recommandé de contrôler régulièrement les paramètres de la fonction hépatique pendant les 6 premiers mois de traitement par pomalidomide, puis en fonction des données cliniques du patient par la suite.

Infections

De rares cas de réactivation de l'hépatite B ont été rapportés à la suite du traitement par 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 entraîné l'arrêt du traitement par pomalidomide. La sérologie VHB doit être déterminée avant l'instauration du traitement par 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 est de mise 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 faire l'objet d'une surveillance étroite tout au long du traitement afin de détecter les signes et symptômes d'une infection active par le VHB.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés avec le pomalidomide. Ces cas de LEMP ont été rapportés de plusieurs mois à plusieurs années après le début du traitement par pomalidomide. Ces cas ont été généralement rapportés chez les patients prenant, de façon concomitante, de la dexaméthasone ou à la suite d'un traitement antérieur par 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 convient également de conseiller aux patients d'informer leur conjoint ou leurs 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 JCV 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 de façon permanente.

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

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 co-administré 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 œstro-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'effet cliniquement pertinent 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. Au cours d'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, réduire la dose de pomalidomide 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 capacité de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en capacité de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace. En cas de survenue d'une grossesse chez une femme traitée par pomalidomide, le traitement doit être arrêté et la patiente doit être adressée à un médecin spécialiste ou expérimenté en tératologie pour évaluation et conseil. En cas de survenue d'une grossesse chez la partenaire d'un homme traité par pomalidomide, il est recommandé d'adresser celle-ci 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 capacité 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 capacité de procréer, sauf si toutes les conditions de prévention de la grossesse sont réunies (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 le nourrisson 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 s'est révélé 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 fœtus (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 de sensations vertigineuses ont été rapportés lors de l'utilisation du pomalidomide. Les patients doivent être informés que s'ils présentent ces effets, ils ne doivent pas conduire de véhicules, utiliser des machines ou effectuer des activités dangereuses pendant le traitement par pomalidomide.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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 œdème périphérique (36,3 %). Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés ont été des affections hématologiques et du système lymphatique incluant 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 fièvre (4,3 %), l'infection des voies aériennes 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 incluant anémie (45,7 %), neutropénie (45,3 %) et thrombopénie (27 %), des troubles généraux et anomalies au site d'administration incluant fatigue (28,3 %), fièvre (21 %) et œdème périphérique (13 %) et des infections et infestations incluant pneumonie (10,7 %). Des effets indésirables de neuropathie périphérique ont été rapportés chez 12,3 % des patients et des événements thromboemboliques 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 incluant neutropénie (41,7 %), anémie (27 %) et thrombopénie (20,7 %), des infections et infestations incluant pneumonie (9 %) et des troubles généraux et anomalies au site d'administration incluant fatigue (4,7 %), fièvre (3 %) et œdème 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 ETV (1,7 %).

Les effets indésirables ont eu tendance à survenir plus fréquemment au cours des 2 premiers cycles de traitement par pomalidomide.

Tableau listant les effets indésirables

Les effets indésirables observés chez les patients traités par 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 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 au cours des 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 et 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 aériennes supérieures	Très fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Infection virale des voies aériennes supérieures	Très fréquent			
Sepsis	Fréquent	Fréquent		
Choc septique	Fréquent	Fréquent		
Sepsis neutropénique			Fréquent	Fréquent
Colite à <i>Clostridium difficile</i>	Fréquent	Fréquent		
Bronchopneumonie			Fréquent	Fréquent
Infection de l'appareil respiratoire	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Infections des voies aériennes inférieures	Fréquent	Fréquent		
Infection pulmonaire	Fréquent	Peu fréquent		
Grippe	Très fréquent	Fréquent		
Bronchiolite	Fréquent	Fréquent		
Infection des voies urinaires	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*		

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
Rejet de greffe d'organe plein	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
Appétit diminué			Très fréquent	Peu fréquent
Hyperuricémie			Fréquent*	Fréquent*
Syndrome de lyse tumorale			Peu fréquent*	Peu fréquent*
Affections psychiatriques				
Insomnie	Très fréquent	Fréquent		
Dépression	Fréquent	Fréquent		
État confusionnel			Fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux				
Neuropathie périphérique sensitive	Très fréquent	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Sensations vertigineuses	Très fréquent	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Tremblements	Très fréquent	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Syncope	Fréquent	Fréquent		
Neuropathie sensitivomotrice périphérique	Fréquent	Fréquent		
Paresthésie	Fréquent			
Dysgueusie	Fréquent			
Diminution du niveau de conscience			Fréquent	Fréquent
Hémorragie intracrânienne			Fréquent*	Peu fréquent*
Accident cérébrovasculaire			Peu fréquent*	Peu fréquent*
Affections oculaires				
Cataracte	Fréquent	Fréquent		
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
Vertige			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

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
Toux	Très fréquent		Très fréquent	Peu fréquent
Embolie pulmonaire	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Épistaxis			Fréquent*	Peu fréquent*
Pneumopathie interstitielle diffuse			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- intestinales			Fréquent	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires				
Hyperbilirubinémie			Peu fréquent	Peu fréquent
Hépatite			Peu fréquent*	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Rash	Très fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Prurit			Fréquent	
Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)			Fréquence indéterminée*	Fréquence indéterminée*
Nécrolyse épidermique toxique			Fréquence indéterminée*	Fréquence indéterminée*
Syndrome de Stevens- Johnson			Fréquence indéterminée*	Fréquence indéterminée*
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Faiblesse musculaire	Très fréquent	Fréquent		
Dorsalgies	Très fréquent	Fréquent		
Douleurs osseuses	Fréquent	Peu fréquent	Très fréquent	Fréquent
Contractures 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
Fièvre	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Œdème périphérique	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent	Fréquent

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
Douleur thoracique non cardiaque	Fréquent	Fréquent		
Œdème	Fréquent	Fréquent		
Investigations				
Alanine aminotransférase augmentée	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Poids diminué	Fréquent	Fréquent		
Neutrophiles diminués			Fréquent	Fréquent
Globules blancs diminués			Fréquent	Fréquent
Numération plaquettaire diminuée			Fréquent	Fréquent
Acide urique sanguin augmenté			Fréquent*	Peu fréquent*
Lésions, intoxications et complications d'interventions				
Chute	Fréquent	Fréquent		

* Rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance.

Description de certains effets indésirables

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

Tératogénicité

Le pomalidomide est structuellement proche du thalidomide. Le thalidomide est une substance active tératogène connue chez l'être humain qui provoque des anomalies congénitales sévères, pouvant engager le pronostic vital. Chez le rat et le lapin, le pomalidomide s'est avéré tératogène lors de l'administration 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 est survenue chez 54,0 % des patients (Pom + Btz + Dex) au maximum (neutropénie de grade 3 ou 4 chez 47,1 % des patients [Pom + Btz + Dex]). La neutropénie a entraîné l'arrêt du traitement par 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 est survenue 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 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 2 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 est survenue 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 aériennes supérieures et la pneumonie ont été les infections les plus fréquemment rapportées. Des infections fatales (de 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 pomalidomide chez 3,6 % des patients (Pom + Btz + Dex) et 2,0 % des patients (Pom + Dex).

Événements thromboemboliques

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

Des événements thromboemboliques veineux (ETV) sont survenus 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 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 n'ont pas été inclus dans les essais 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 bras Pom + Btz + Dex et 8,9 % des patients dans le bras Btz + Dex.

Neuropathie périphérique — Le pomalidomide en association avec la dexaméthasone

Les patients présentant une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 n'ont pas été inclus dans les 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, telles que le SSJ, la NET et le syndrome DRESS, ont été rapportés avec l'utilisation du pomalidomide. Les patients présentant des antécédents de rash sévère associé 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. Aucun effet indésirable grave lié à un surdosage n'a été rapporté. Au cours des études, des doses répétées allant jusqu'à 10 mg une fois par jour ont été administrées à des patients atteints d'un myélome multiple. Aucun effet indésirable grave lié à un surdosage n'a été rapporté. 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 de soutien 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 (*deoxyribonucleic acid [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 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 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) au cours d'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 au cours du dernier traitement ou après celui-ci. Au total, 559 patients ont été recrutés 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 un traitement antérieur à base de bortézomib.

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 bras 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 bras 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 bras 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 bras Btz + Dex-DF, la durée médiane de la SSP a été de 7,1 mois (IC à 95 % : 5,88 ; 8,48).

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

Tableau 8. Synthèse des données d'efficacité globales

	Pom + Btz + Dex-DF (N = 281)	Btz + Dex-DF (N = 278)
SSP (mois)		
Durée médiane ^a (IC à 95 %) ^b	11,20 (9,66 ; 13,73)	7,10 (5,88 ; 8,48)
RR ^c (IC à 95 %), valeur de p^d	0,61 (0,49 ; 0,77), $< 0,0001$	
TRG, n (%)	82,2 %	50,0 %
RCs	9 (3,2)	2 (0,7)
RC	35 (12,5)	9 (3,2)
TBRP	104 (37,0)	40 (14,4)
RP	83 (29,5)	88 (31,7)
RC (IC à 95 %) ^e , valeur de p^f	5,02 (3,35 ; 7,52), $< 0,001$	
DdR (mois)		
Durée médiane ^a (IC à 95 %) ^b	13,7 (10,94 ; 18,10)	10,94 (8,11 ; 14,78)
RR ^c (IC à 95 %)	0,76 (0,56 ; 1,02)	

Btz = bortézomib ; IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; DdR = durée de réponse ; RR = rapport de risque ; Dex-DF = dexaméthasone à faible dose ; RC = rapport des cotes (*Odds Ratio*) ; TRG = taux de réponse globale ; SSP = survie sans progression ; POM = pomalidomide ; RP = réponse partielle ; RCs = réponse complète stricte ; TBRP = très bonne réponse partielle.

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

^b IC à 95 % pour la médiane.

^c Basé sur le modèle à risques proportionnels de Cox.

^d La valeur de p est basée sur un test du log-rank stratifié.

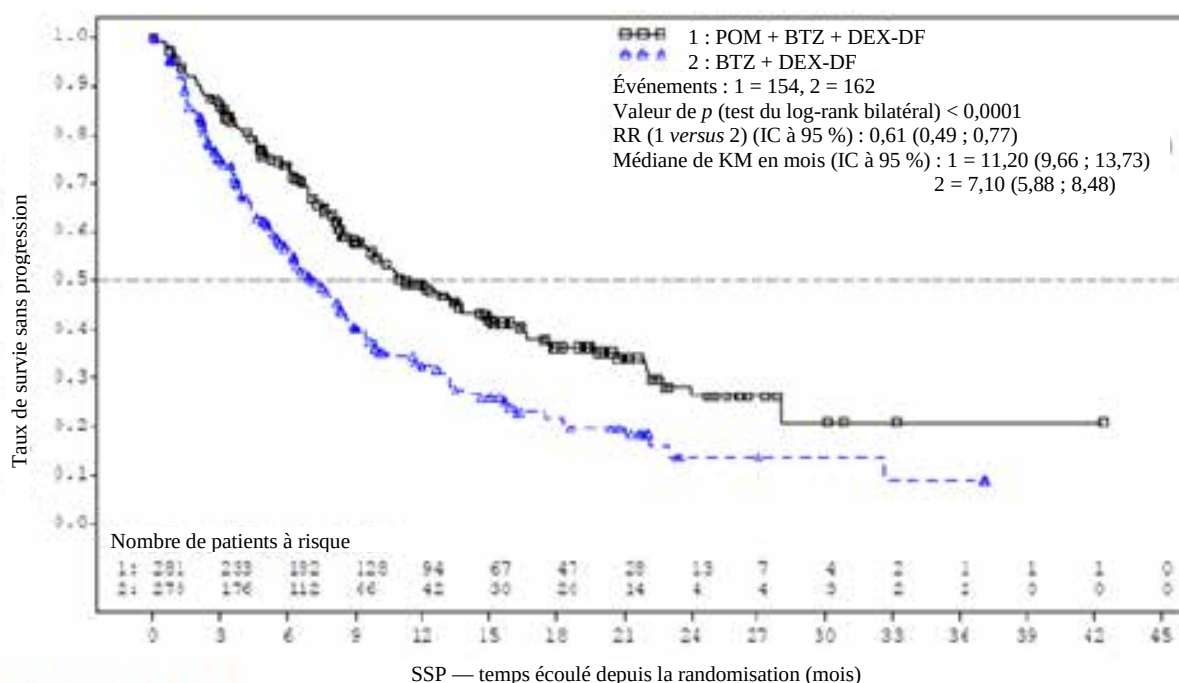
^e Rapports des cotes (*Odds Ratio*) pour Pom + Btz + Dex-DF/Btz + Dex-DF.

^f La valeur de p est basée sur un test CMH, avec stratification en fonction de l'âge (≤ 75 ans vs > 75 ans), du nombre de traitements antérieurs du myélome (1 versus > 1) et du taux de bêta-2 microglobuline lors de la sélection ($< 3,5$ mg/L versus $\geq 3,5$ mg/L, $\leq 5,5$ mg/L versus $> 5,5$ mg/L).

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

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

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



Date de gel des données : 26 octobre 2017

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

Le pomalidomide en association avec la dexaméthasone

L'efficacité et la sécurité du pomalidomide en association avec la dexaméthasone ont été évaluées dans une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert (CC-4047-MM 003) au cours de laquelle le traitement par pomalidomide plus dexaméthasone à faible dose (Pom + Dex-DF) a été comparé à la dexaméthasone à dose élevée en monothérapie (Dex-DE) chez des patients adultes présentant un myélome multiple en rechute et réfractaire qui avaient reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie avait progressé au cours du dernier traitement. Au total, 455 patients ont été recrutés 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 Dex-DF (40 mg) a été administrée une fois par jour les Jours 1, 8, 15 et 22 d'un cycle de 28 jours. Pour le bras Dex-DE, la dexaméthasone (40 mg) a été 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 âgés de > 75 ans, la dose initiale de dexaméthasone était de 20 mg. Le traitement a été 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 bras 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 à 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 généralement été concordante avec celle observée dans la population ITT pour les deux groupes de traitement.

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

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

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

Remarque : IC = intervalle de confiance ; IRAC = *Independent Review Adjudication Committee*, Comité d'adjudication indépendant ; NE = non estimable.

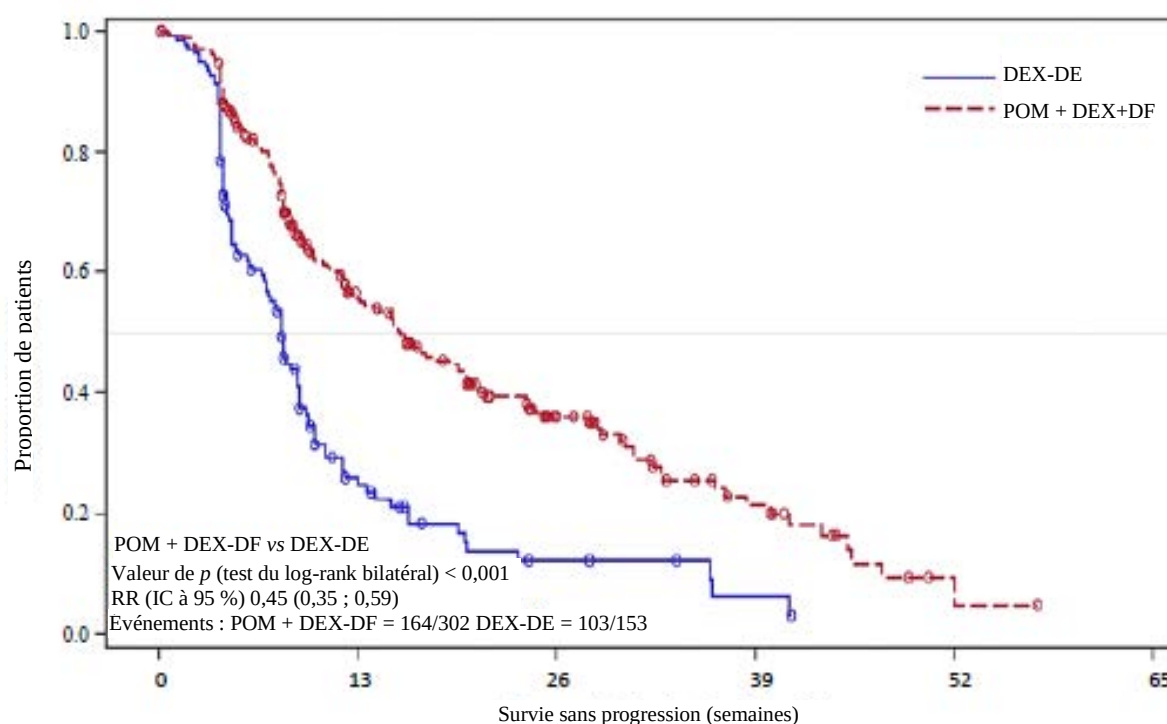
^a La médiane est basée sur l'estimation de Kaplan-Meier.

^b Intervalle de confiance à 95 % pour la durée médiane de survie sans progression.

^c Sur la base d'un modèle de risques proportionnels de Cox comparant les fonctions de risque associées aux groupes de traitement, avec stratification en fonction de l'âge (≤ 75 versus ≥ 75), des populations de maladie (réfractaire au lénalidomide et au bortézomib versus non réfractaire aux deux substances actives) et du nombre de traitements antérieurs du myélome (2 versus > 2).

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

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



Date de gel des données : 7 septembre 2012

La survie globale était le principal critère d'évaluation 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 SG 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 bras Dex-DE, 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 bras Pom + Dex-DF et de 28,4 % ($\pm$ 7,51 %) dans le bras Dex-DE. La différence de SG 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]	

	Statistiques	Pom + Dex-DF (N = 302)	Dex-DE (N = 153)
Valeur de P (test du log-Rank bilatéral) ^d		< 0,001	

Remarque : IC = intervalle de confiance. NE = non estimable.

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

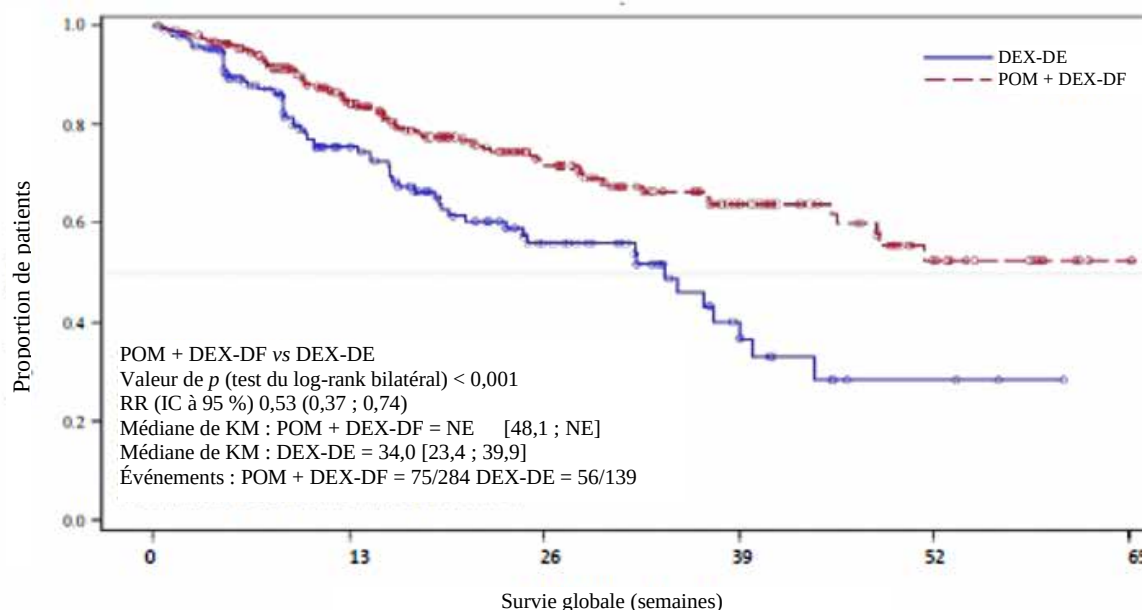
^b Intervalle de confiance à 95 % pour la durée médiane de survie globale.

^c Sur la base d'un modèle de risques proportionnels de Cox comparant les fonctions de risque associées aux groupes de traitement.

^d La valeur P est basée sur un test du log-rank non stratifié.

Date de gel des données : 7 septembre 2012

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



Date de gel des données : 7 septembre 2012

Population pédiatrique

Au cours d'une étude de phase I à dose croissante, en ouvert, à bras unique, la dose maximale tolérée (DMT) et/ou la dose recommandée pour la phase II (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 au cours d'une étude multicentrique de phase II, en ouvert, en groupes parallèles, menée auprès de 52 patients pédiatriques âgés de 4 à 18 ans, traités par 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).

Au cours de l'étude de phase II, deux patients du groupe gliome de haut grade (N = 19) ont obtenu une réponse telle que 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, ayant entraîné une réponse objective (RO) et un taux de MS à long terme de 10,5 % (IC à 95 % : 1,3 ; 33,1). Un patient du groupe épendymome (N = 9) a présenté une MS à long terme, ayant entraîné 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 n'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 II n'a satisfait au 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 I et de phase II 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 approximativement 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 L 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 (approximativement 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 [14C]-pomalidomide (2 mg) chez des volontaires sains. Aucun métabolite n'est présent à une concentration > 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'effet cliniquement pertinent 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, réduire la dose de pomalidomide de 50 %. Après administration de pomalidomide chez des fumeurs, le tabagisme étant connu comme étant un inducteur de l'isoenzyme CYP1A2, il n'a pas été observé d'effet cliniquement pertinent concernant 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. Aucune interaction cliniquement pertinente n'est attendue 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 L/h.

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 radiocarbone administré étant éliminés sous forme de pomalidomide dans les urines et les fèces.

Le pomalidomide est fortement métabolisé avant l'élimination, les métabolites en résultant étant éliminés essentiellement par voie urinaire. Les 3 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 (PK) de population

Selon une analyse PK 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 majoritairement capté par les tumeurs, avec une clairance intercompartimentale apparente (Q/F) et un volume apparent de distribution dans le compartiment périphérique (V₃/F) 3,7 fois et 8 fois plus élevés, respectivement, que chez les sujets sains.

Population pédiatrique

Suite à une dose orale unique de pomalidomide administrée à 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 quasiment 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 I et de phase II portant sur des 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, V_c/F, K_a 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 V_c/F du

pomalidomide, l'impact de la SC sur les paramètres d'exposition n'a pas été considéré comme cliniquement significatif.

De manière générale, il n'existe aucune différence significative de PK du pomalidomide entre les enfants et les patients adultes.

Personnes âgées

Selon les analyses pharmacocinétiques de population chez des sujets sains et des patients présentant un myélome multiple, aucun effet significatif de l'âge (19–83 ans) sur la clairance du pomalidomide administré par voie orale n'est observé. Au cours des études cliniques, aucune adaptation posologique n'a été nécessaire chez les patients âgés (> 65 ans) exposés au pomalidomide (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Les analyses pharmacocinétiques de population ont révélé 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 dont la fonction rénale était normale ($\text{ClCr} \geq 60 \text{ mL/minute}$). 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 présentant une insuffisance rénale modérée ($\text{DFGe} \geq 30$ et $\leq 45 \text{ mL/minute/1,73 m}^2$) par rapport aux patients dont la fonction rénale était 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 présentant une insuffisance rénale sévère ne nécessitant pas de dialyse ($\text{ClCr} < 30 \text{ mL/minute}$ ou $\text{DFGe} < 30 \text{ mL/minute/1,73 m}^2$) par rapport aux patients dont la fonction rénale était 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 présentant une insuffisance rénale sévère nécessitant des dialyses ($\text{ClCr} < 30 \text{ mL/minute}$ nécessitant des dialyses) par rapport aux patients dont la fonction rénale était 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 étaient légèrement modifiés chez les patients présentant une insuffisance hépatique (définie selon les critères de Child-Pugh) par rapport aux sujets sains. Par rapport aux sujets sains, l'exposition moyenne au pomalidomide était 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 ceux 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 au cours d'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 6 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 4 singes 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 révélé une inflammation chronique du côlon et une atrophie des villosités de l'intestin grêle. Une infection staphylococcique a été observée chez 4 singes ; 3 de ces animaux ont répondu à une antibiothérapie et 1 est décédé sans traitement. De plus, des observations compatibles avec une leucémie aiguë myéloblastique ont entraîné l'euthanasie de 1 singe ; les observations cliniques et la pathologie clinique et/ou les anomalies médullaires relevées chez cet animal étaient compatibles avec une immunosuppression.

Une prolifération minime ou légère des canaux biliaires accompagnée d'augmentations des ALAT et des Gamma GT a également été observée à la dose de 1 mg/kg/jour. L'examen des animaux soumis à une période de réversibilité a indiqué que tous les effets liés au traitement étaient réversibles dans les 8 semaines suivant l'arrêt du traitement, à l'exception de la prolifération des canaux biliaires intrahépatiques observée chez 1 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 au cours des 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. Aucune étude de cancérogenèse n'a été réalisée.

Fertilité et développement embryonnaire précoce

Au cours d'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 révélé 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 < 25 mg/kg/jour (l'ASC_{24h} était de 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. Au cours d'une étude de toxicité sur le développement embryo-fœtal 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).

Aucune toxicité maternelle n'a été observée au cours de 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 fœtales. 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 fœtus ont été relevées. À la dose de 250 mg/kg/jour, les malformations fœtales consistaient en des anomalies des membres (flexion et/ou rotation des membres antérieurs

et/ou postérieurs, doigts non attachés ou absents) et des malformations osseuses associées (absence d'ossification métacarpienne, défaut d'alignement des phalanges et métacarpes, doigt absent, absence d'ossification des phalanges et tibia court non ossifié ou courbé), 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 < 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

Cellulose microcristalline
Maltodextrine
Fumarate de stéaryle sodique

Enveloppe de la gélule

Pomalidomide Zentiva 1 mg et 2 mg, gélule

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

Pomalidomide Zentiva 3 mg, gélule

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Carmin d'indigo (E132)

Pomalidomide Zentiva 4 mg, gélule

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Carmin d'indigo (E132)
Érythrosine (E127)

Encre d'impression

Gomme laque (E904)
Dioxyde de titane (E171)
Propylène glycol (E1520)

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.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes ou plaquettes prédécoupées unitaires en OPA/Alu/PVC//Alu.

Présentations : 14 x 1, 21 x 1, 14 et 21 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Les gélules ne doivent pas être ouvertes ou écrasées. Si la poudre de pomalidomide entre en contact avec la peau, la peau doit être lavée immédiatement et abondamment 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 à usage unique 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 médicaments non utilisés doivent être rapportés à un pharmacien à la fin du traitement.

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
République tchèque

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

Pomalidomide Zentiva 1 mg, gélule

EU/1/24/1830/001
EU/1/24/1830/002
EU/1/24/1830/003
EU/1/24/1830/004

Pomalidomide Zentiva 2 mg, gélule

EU/1/24/1830/005
EU/1/24/1830/006
EU/1/24/1830/007
EU/1/24/1830/008

Pomalidomide Zentiva 3 mg, gélule

EU/1/24/1830/009

EU/1/24/1830/010

EU/1/24/1830/011

EU/1/24/1830/012

Pomalidomide Zentiva 4 mg, gélule

EU/1/24/1830/013

EU/1/24/1830/014

EU/1/24/1830/015

EU/1/24/1830/016

**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>

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

Synthon Hispania S.L.
Calle De Castello 1
08830 Sant Boi de Llobregat
Espagne

Synthon B.V.
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Pays-Bas

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) le

pomalidomide reçoivent un kit d'information destiné aux professionnels de santé contenant les éléments suivants :

- o Brochure d'information pour les professionnels de santé
 - o Brochures d'information pour les patients
 - o Carte patient
 - o Formulaires d'accords de soins
 - o 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 mise sur le marché du médicament.
 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

Kit d'information pour les 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
 - o 4 semaines pour les femmes en capacité de procréer
 - o 12 semaines pour les hommes et les femmes dans l'incapacité de procréer
- Nécessité d'éviter une exposition fœtale en raison de la tératogénicité du pomalidomide chez l'animal et de l'effet tératogène du pomalidomide attendu chez l'être humain
- Recommandations relatives à la manipulation des plaquettes ou des gélules de Pomalidomide Zentiva destinées aux professionnels de santé et aux aidants
- Obligations des professionnels de santé susceptibles de prescrire ou de délivrer le pomalidomide
 - o Nécessité de conseiller et d'informer les patients de manière détaillée
 - o Les patients doivent être en mesure de respecter les exigences relatives à une utilisation sûre du pomalidomide
 - o 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
 - o Description et prise en charge d'une thrombopénie en précisant les fréquences observées au cours des études cliniques
 - o Description et prise en charge de l'insuffisance cardiaque
 - o Accords nationaux spécifiques à la délivrance du pomalidomide faisant suite à une prescription
 - o Toutes les gélules non utilisées doivent être rapportées au pharmacien à la fin du traitement
 - o 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
- Description du PPG et statut des patients en fonction de leur sexe et de leur capacité à procréer
 - o Algorithme d'application du PPG
 - o Définition d'une femme en âge de procréer et mesures à prendre par le prescripteur en cas de doute

- Conseils de sécurité pour la femme en âge de procréer
 - o Nécessité d'éviter une exposition fœtale
 - o Description du PPG
 - o Nécessité et définition d'une contraception efficace (même en cas d'aménorrhée)
 - o Si la femme doit changer ou arrêter d'utiliser sa méthode de contraception, elle doit informer :
 - § Le médecin qui prescrit la contraception qu'elle est sous pomalidomide
 - § Le médecin qui prescrit le pomalidomide, qu'elle a arrêté ou modifié sa méthode de contraception
 - o Modalités 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
 - o Nécessité d'arrêter immédiatement le traitement par pomalidomide en cas de suspicion de grossesse
 - o Nécessité d'informer immédiatement le médecin traitant en cas de suspicion de grossesse
- Conseils de sécurité pour l'homme
 - o Nécessité d'éviter une exposition fœtale
 - o Nécessité d'utiliser des préservatifs si sa partenaire est enceinte ou en capacité 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
 - o Obligation de ne 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
 - o Si la partenaire du patient démarre une grossesse alors que celui-ci est sous traitement par pomalidomide ou immédiatement après l'arrêt du traitement par pomalidomide, il doit en informer immédiatement son médecin traitant
- Exigences en cas de grossesse
 - o Instructions d'arrêter immédiatement le traitement par pomalidomide en cas de suspicion de grossesse chez une patiente
 - o Nécessité d'orienter la patiente vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie et en diagnostic prénatal pour évaluation et conseil
 - o Coordonnées locales permettant de signaler immédiatement une suspicion 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'incapacité 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 d'une thrombopénie et nécessiter des examens sanguins réguliers
- Description de la carte patient et de sa nécessité
- Instructions sur la manipulation du pomalidomide destinées aux patients, aux aidants et aux membres de la famille

- Accords nationaux ou autres accords spécifiques applicables sur la délivrance du pomalidomide suite à la prescription
- Le patient ne doit pas donner le pomalidomide 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
- Le patient doit informer son médecin de la survenue d'événements 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 d'éviter une exposition fœtale
- Description du PPG
- Nécessité d'utiliser une contraception efficace et définition des contraceptions efficaces
- Si la patiente doit changer ou arrêter d'utiliser sa méthode de contraception, elle doit informer :
 - Le médecin qui prescrit la contraception qu'elle est sous pomalidomide
 - Le médecin qui prescrit 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 en cas de suspicion de grossesse
- Nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de suspicion de grossesse

Brochure pour les hommes

- Nécessité d'éviter une exposition fœtale
- 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 (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

Carte patient ou document équivalent

La carte patient doit contenir les éléments suivants :

- Vérification que les informations pertinentes ont été communiquées au patient
- Information sur le statut de la femme relative à sa capacité de procréer
- Case cochée par le médecin qui confirme 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

Trois types de formulaires d'accords de soins doivent être disponibles :

- Femmes en âge de procréer
- Femmes dans l'incapacité 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 relative aux risques liés à la prise du pomalidomide et aux mesures du PPG
- Date des conseils
- Coordonnées du patient, signature et date
- Nom du prescripteur, signature et 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 vise à protéger les patients et éventuels fœtus en s'assurant que les patients sont correctement informés et comprennent le risque de tératogénicité et d'autres effets indésirables associés à l'utilisation du pomalidomide. Ce document n'est pas un contrat et il ne saurait libérer quiconque de ses responsabilités vis-à-vis de l'utilisation sûre du produit et la prévention de l'exposition fœtale ».

Les formulaires d'accords de soins pour la femme en âge de procréer doivent également inclure :

- La confirmation que le médecin a discuté avec celle-ci des points suivants :
 - 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 la nécessité 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 la contraception qu'elle est sous traitement par pomalidomide
 - § le médecin lui ayant prescrit le traitement par pomalidomide 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 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 médicament avec une autre personne, quelle qu'elle soit
 - Qu'elle ne doit pas donner de sang pendant le traitement (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 la femme dans l'incapacité de procréer doivent également inclure :

- La confirmation que le médecin a discuté avec celle-ci des points suivants :
 - Qu'elle ne doit pas partager le médicament avec une autre personne, quelle qu'elle soit
 - Qu'elle ne doit pas donner de sang pendant le traitement par (y compris pendant les interruptions du traitement) et pendant au moins 7 jours après la fin du traitement par pomalidomide
 - Qu'elle doit remettre les gélules non utilisées au pharmacien à la fin du traitement.

Les formulaires d'accords de soins pour le patient de sexe masculin doivent également inclure :

- La confirmation que le médecin a discuté avec celui-ci des points suivants :
 - La nécessité d'éviter l'exposition fœtale
 - 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 capacité 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 médicament avec une autre personne, quelle qu'elle soit
 - 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
 - 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**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pomalidomide Zentiva 1 mg, gélule

pomalidomide

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

Chaque gélule contient 1 mg de pomalidomide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 x 1 gélule

21 x 1 gélule

14 gélules

21 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

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

AVERTISSEMENT : risque d'anomalies congénitales sévères. Ne pas utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement. Vous devez suivre le programme de prévention de la grossesse de Pomalidomide Zentiva.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
République tchèque

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

EU/1/24/1830/001 14 gélules
EU/1/24/1830/002 14 x 1 gélules
EU/1/24/1830/003 21 gélules
EU/1/24/1830/004 21 x 1 gélules

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pomalidomide Zentiva 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
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pomalidomide Zentiva 1 mg, gélule

pomalidomide

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

Logo Zentiva

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pomalidomide Zentiva 2 mg, gélule

pomalidomide

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

Chaque gélule contient 2 mg de pomalidomide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 x 1 gélule

21 x 1 gélule

14 gélules

21 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

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

AVERTISSEMENT : risque d'anomalies congénitales sévères. Ne pas utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement. Vous devez suivre le programme de prévention de la grossesse de Pomalidomide Zentiva.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
République tchèque

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

EU/1/24/1830/005 14 gélules
EU/1/24/1830/006 14 x 1 gélules
EU/1/24/1830/007 21 gélules
EU/1/24/1830/008 21 x 1 gélules

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pomalidomide Zentiva 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
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pomalidomide Zentiva 2 mg, gélule

pomalidomide

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

Logo Zentiva

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pomalidomide Zentiva 3 mg, gélule

pomalidomide

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

Chaque gélule contient 3 mg de pomalidomide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 x 1 gélule

21 x 1 gélule

14 gélules

21 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

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

AVERTISSEMENT : risque d'anomalies congénitales sévères. Ne pas utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement. Vous devez suivre le programme de prévention de la grossesse de Pomalidomide Zentiva.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
République tchèque

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

EU/1/24/1830/009 14 gélules
EU/1/24/1830/010 14 x 1 gélules
EU/1/24/1830/011 21 gélules
EU/1/24/1830/012 21 x 1 gélules

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pomalidomide Zentiva 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
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pomalidomide Zentiva 3 mg, gélule

pomalidomide

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

Logo Zentiva

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pomalidomide Zentiva 4 mg, gélule

pomalidomide

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

Chaque gélule contient 4 mg de pomalidomide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 x 1 gélule

21 x 1 gélule

14 gélules

21 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

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

AVERTISSEMENT : risque d'anomalies congénitales sévères. Ne pas utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement. Vous devez suivre le programme de prévention de la grossesse de Pomalidomide Zentiva.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
République tchèque

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

EU/1/24/1830/013 14 gélules
EU/1/24/1830/014 14 x 1 gélules
EU/1/24/1830/015 21 gélules
EU/1/24/1830/016 21 x 1 gélules

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pomalidomide Zentiva 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
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pomalidomide Zentiva 4 mg, gélule

pomalidomide

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

Logo Zentiva

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Pomalidomide Zentiva 1 mg, gélule

Pomalidomide Zentiva 2 mg, gélule

Pomalidomide Zentiva 3 mg, gélule

Pomalidomide Zentiva 4 mg, gélule

pomalidomide

Il est attendu que Pomalidomide Zentiva provoque des anomalies congénitales sévères 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 Zentiva et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Pomalidomide Zentiva
3. Comment prendre Pomalidomide Zentiva
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Pomalidomide Zentiva
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

Qu'est-ce que Pomalidomide Zentiva

Pomalidomide Zentiva 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 quels cas Pomalidomide Zentiva est-il utilisé

Pomalidomide Zentiva est utilisé pour traiter les 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 personnes ayant reçu au moins un autre traitement, y compris le lénalidomide.

Ou

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

Qu'est-ce que le myélome multiple

Le myélome multiple est un type de cancer qui affecte 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 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 une « réponse ».

Comment agit Pomalidomide Zentiva

Pomalidomide Zentiva 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 Zentiva en association avec le bortézomib et la dexaméthasone

Lorsque Pomalidomide Zentiva est utilisé en association avec le bortézomib et la dexaméthasone chez les personnes ayant reçu au moins un autre traitement, il peut prévenir l'aggravation du myélome multiple :

- En moyenne, Pomalidomide Zentiva utilisé en association avec le bortézomib et la dexaméthasone a prévenu la récurrence du myélome multiple pendant une durée allant jusqu'à 11 mois, par rapport à 7 mois chez les patients ayant uniquement utilisé le bortézomib et la dexaméthasone.

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

Lorsque Pomalidomide Zentiva est utilisé en association avec la dexaméthasone chez les personnes ayant reçu au moins deux autres traitements, il peut prévenir l'aggravation du myélome multiple :

- En moyenne, Pomalidomide Zentiva utilisé en association avec la dexaméthasone a prévenu la récurrence du myélome multiple pendant une durée allant jusqu'à 4 mois, par rapport à 2 mois chez les patients ayant utilisé la dexaméthasone seule.

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

Ne prenez jamais Pomalidomide Zentiva

- si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous planifiez une grossesse, car **un effet nocif du pomalidomide est attendu pour l'enfant à naître**. (Les hommes et les femmes prenant ce médicament doivent lire la rubrique « Grossesse, contraception et allaitement — Informations pour les femmes et les hommes » ci-dessous) ;
- si vous êtes susceptible de démarrer une grossesse, sauf si vous prenez toutes les mesures nécessaires pour ne pas être enceinte (voir « Grossesse, contraception et allaitement — Informations pour les femmes et les hommes »). Si vous êtes susceptible de démarrer une grossesse, 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Pomalidomide Zentiva.

Avertissements et précautions

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

- si vous avez des antécédents de caillots sanguins. Pendant le traitement par Pomalidomide Zentiva, 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, warfarine) ou diminuer la dose de Pomalidomide Zentiva pour réduire le risque de formation de caillots sanguins ;

- si vous avez développé une réaction allergique telle qu'une éruption cutanée, des démangeaisons, un gonflement, des sensations vertigineuses ou des difficultés pour respirer pendant un traitement par des médicaments apparentés appelés « thalidomide » ou « lénalidomide » ;
- si vous avez eu une crise cardiaque, si vous avez une insuffisance cardiaque, si vous avez des difficultés respiratoires, ou si vous fumez, si vous avez une pression artérielle élevée ou un taux de cholestérol élevé ;
- si vous avez une charge tumorale élevée dans tout l'organisme, y compris dans la moelle osseuse. Cela peut entraîner une affection au cours de laquelle la destruction des cellules tumorales entraîne des taux anormaux de substances chimiques dans le sang, et peut provoquer une insuffisance rénale. Cette affection 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 une douleur dans les mains ou les pieds) ;
- si vous avez ou avez eu dans le passé une hépatite B. Le traitement par Pomalidomide Zentiva 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 symptômes parmi les 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 avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, nécrolyse épidermique toxique [NET] ou syndrome de Stevens-Johnson [SSJ]. Voir également rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

Il est important de noter que les patients atteints d'un myélome multiple traités par pomalidomide peuvent développer d'autres types de cancers. Par conséquent, votre médecin doit évaluer attentivement le rapport bénéfice/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 développez une vision trouble ou double, ou une perte de la vision, une difficulté à parler, une faiblesse dans un bras ou une jambe, un changement dans votre façon de marcher 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 présentiez ces symptômes avant le traitement par Pomalidomide Zentiva, informez votre médecin de toute modification de ceux-ci.

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

Grossesse, contraception et allaitement — Informations 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 Zentiva. Les femmes et les hommes traités par Pomalidomide Zentiva ne doivent pas procréer, car des effets nocifs du pomalidomide sont attendus pour le bébé à naître. Vous-même et votre partenaire devez utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant la prise de ce médicament.

Femmes

Ne prenez pas Pomalidomide Zentiva 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 le bébé 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 :

- vous devez utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant au moins 4 semaines avant le début du traitement, pendant toute la durée de celui-ci et pendant au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement. Votre médecin vous conseillera sur les méthodes de contraception adaptées à votre cas ;
- lors de chaque prescription, votre médecin s'assurera que vous savez quelles mesures nécessaires vous devez prendre pour éviter une grossesse ;
- votre médecin demandera que soit réalisé 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 aussitôt votre médecin.

Allaitement

On ne sait pas si Pomalidomide Zentiva 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.

Hommes

Pomalidomide Zentiva 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 Zentiva, informez-en immédiatement votre médecin. Votre partenaire devra également en 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 de 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 Zentiva et à intervalles réguliers pendant le traitement car 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 pendant toute la durée de votre traitement par Pomalidomide Zentiva.

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

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Pomalidomide Zentiva

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

En particulier, prévenez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Pomalidomide Zentiva 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 sensations vertigineuses, des évanouissements, une confusion ou une diminution de la vigilance pendant le traitement par Pomalidomide Zentiva. Si c'est votre cas, vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser d'outils ou machines.

Pomalidomide Zentiva contient du sodium

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

3. Comment prendre Pomalidomide Zentiva

Pomalidomide Zentiva 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 Zentiva avec d'autres médicaments

Pomalidomide Zentiva avec le bortézomib et la dexaméthasone

- Reportez-vous aux notices du bortézomib et de la dexaméthasone pour obtenir plus d'informations sur l'utilisation et les effets de ces médicaments.
 - Pomalidomide Zentiva, 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 quels médicaments vous devez prendre chaque jour du cycle de 3 semaines :
 - o Chaque jour, consultez le tableau et trouvez le jour exact pour savoir quels médicaments prendre.
 - o 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.
- PML** : Pomalidomide Zentiva ; **BOR** : Bortézomib ; **DEX** : Dexaméthasone

Cycles 1 à 8			
Nom du médicament			
Jour	PML	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√	√	√
5	√		√
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√	√	√
12	√		√
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

Cycle 9 et cycles suivants			
Nom du médicament			
Jour	PML	BOR	DEX
1	√	√	√
2	√		√
3	√		
4	√		
5	√		
6	√		
7	√		
8	√	√	√
9	√		√
10	√		
11	√		
12	√		
13	√		
14	√		
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

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

Pomalidomide Zentiva avec la dexaméthasone uniquement

- Reportez-vous à la notice de la dexaméthasone pour obtenir plus d'informations sur l'utilisation et les effets de ce médicament.
- Pomalidomide Zentiva 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 quels médicaments vous devez prendre chaque jour du cycle de 4 semaines :
 - o Chaque jour, consultez le tableau et trouvez le jour exact pour savoir quels médicaments prendre.
 - o 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.

PML : Pomalidomide Zentiva ; **DEX** : Dexaméthasone

Nom du médicament		
Jour	PML	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 Zentiva avec les autres médicaments

Pomalidomide Zentiva avec le bortézomib et la dexaméthasone

- La dose initiale recommandée de Pomalidomide Zentiva 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 Zentiva avec la dexaméthasone uniquement

- La dose recommandée de Pomalidomide Zentiva 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 Zentiva, du bortézomib ou de la dexaméthasone ou arrête l'un ou plusieurs de ces médicaments en fonction des résultats de vos analyses de sang, de votre état de santé 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).

Si vous souffrez de problèmes hépatiques ou rénaux, votre médecin vous surveillera très étroitement pendant le traitement par ce médicament.

Comment prendre Pomalidomide Zentiva

- 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 à usage unique 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.
- Avalez les gélules entières, de préférence avec de l'eau.
- Vous pouvez prendre les gélules au cours ou en dehors des repas.
- Prenez vos gélules à peu près à la même heure chaque jour.

Pour extraire la gélule de la plaquette, appuyez sur une extrémité uniquement de la gélule pour la pousser à travers la pellicule d'aluminium. N'exercez pas de pression sur le centre de la gélule car cela peut provoquer sa rupture.



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

Durée du traitement par Pomalidomide Zentiva

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

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

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

Si vous oubliez de prendre Pomalidomide Zentiva

Si vous avez oublié de prendre Pomalidomide Zentiva 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 Zentiva 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 suivants, arrêtez de prendre Pomalidomide Zentiva et consultez immédiatement un médecin, un traitement médical d'urgence pourra être nécessaire :

- Fièvre, frissons, maux de gorge, toux, aphtes ou tout autre signe d'infection (causée par la diminution du nombre de globules blancs qui combattent les infections).
- Saignements ou hématomes (« bleus ») inexplicables, 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 sepsis 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 graves de réaction allergique appelés angioedème 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 Zentiva, informez-en votre médecin le plus tôt possible.
- Récidive de l'hépatite B, pouvant provoquer un jaunissement de la peau et du blanc de l'œil, 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-en immédiatement votre médecin.
- Éruption cutanée étendue, fièvre élevée, augmentation du volume des ganglions lymphatiques et atteinte d'autres organes (réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, appelée également syndrome DRESS ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Stevens-Johnson). Si vous développez ces symptômes, arrêtez de prendre le 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 Zentiva et consultez immédiatement un médecin** : un traitement médical d'urgence pourra être nécessaire.

Autres effets indésirables

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne 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, pouvant provoquer une anémie entraînant une fatigue et une faiblesse.
- Taux faibles de potassium dans le sang (hypokaliémie), pouvant provoquer une faiblesse, des crampes musculaires, des douleurs musculaires, des palpitations, des picotements ou un engourdissement, une dyspnée, des changements d'humeur.
- Taux de sucre élevé dans le sang.
- 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.
- Sensations vertigineuses, 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 gonflement des bras ou des jambes.
- Éruptions cutanées.
- Infection des voies urinaires, pouvant provoquer une sensation de brûlure lorsque vous urinez ou le besoin d'uriner plus souvent.

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

- Chute.
- Saignement à l'intérieur du 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 sensitivomotrice périphérique).
- Engourdissement, démangeaisons et sensation de picotements sur votre peau (paresthésie).
- Sensation de tournoisement dans la tête, pouvant entraîner des difficultés pour se tenir debout ou se déplacer normalement.
- Gonflement causé par du liquide.
- Urticaire.
- Démangeaisons de la peau.
- Zona.
- Crise cardiaque (douleur dans la poitrine irradiant vers les bras, la nuque, la mâchoire accompagnée de sueurs et essoufflement, nausées ou vomissements).
- Douleur thoracique, infection pulmonaire.
- Augmentation de la pression artérielle.
- Diminution simultanée des taux de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes (pancytopénie), ce qui augmentera le risque de saignements et d'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), pouvant provoquer une fatigue, une faiblesse généralisée, des crampes musculaires, une irritabilité et pouvant 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), pouvant provoquer une faiblesse musculaire et une irritabilité ou une confusion.
- Taux élevé de calcium dans le sang (hypercalcémie), pouvant provoquer un ralentissement des réflexes et une faiblesse musculosquelettique.
- Taux élevé de potassium dans le sang, pouvant entraîner des anomalies du rythme cardiaque.
- Taux faible de sodium dans le sang, pouvant provoquer une fatigue et une confusion, des contractions musculaires, des crises convulsives (crises d'épilepsie) voire un coma.
- Taux sanguin élevé d'acide urique, pouvant entraîner une forme d'arthrite appelée « goutte ».
- Pression artérielle basse, pouvant entraîner des sensations vertigineuses 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 personne sur 100) :

- Accident vasculaire cérébral.
- Inflammation du foie (hépatite) pouvant provoquer des démangeaisons, une coloration jaune de la peau et du blanc de l'œil (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), pouvant provoquer des symptômes tels que fatigue, léthargie, faiblesse musculaire, rythme cardiaque lent, prise de poids.

Fréquence indéterminée (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, à 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 Zentiva

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 la plaquette et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas Pomalidomide Zentiva si vous remarquez que l'emballage du médicament est endommagé ou a été ouvert.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Tout médicament non utilisé doit être rapporté à un pharmacien à la fin du traitement. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Pomalidomide Zentiva

- La substance active est le pomalidomide.
- Les autres composants sont : cellulose microcristalline, maltodextrine, fumarate de stéaryle sodique (contenu de la gélule).

Pomalidomide Zentiva 1 mg, gélule :

- Chaque gélule contient 1 mg de pomalidomide.

- L'enveloppe de la gélule contient : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172) et de l'encre d'impression.

Pomalidomide Zentiva 2 mg, gélule :

- Chaque gélule contient 2 mg de pomalidomide.
- L'enveloppe de la gélule contient : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172) et de l'encre d'impression.

Pomalidomide Zentiva 3 mg, gélule :

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

Pomalidomide Zentiva 4 mg, gélule :

- Chaque gélule contient 4 mg de pomalidomide.
- L'enveloppe de la gélule contient : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), carmin d'indigo (E132), érythrosine (E127) et de l'encre d'impression.

L'encre d'impression contient de la gomme-laque (E904), du dioxyde de titane (E171) et du propylène glycol (E1520).

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

Pomalidomide Zentiva 1 mg, gélule : coiffe rouge et corps jaune, comportant la mention « PLM 1 ».

Pomalidomide Zentiva 2 mg, gélule : coiffe rouge et corps orange, comportant la mention « PLM 2 ».

Pomalidomide Zentiva 3 mg, gélule : coiffe rouge et corps turquoise, comportant la mention « PLM 3 ».

Pomalidomide Zentiva 4 mg, gélule : coiffe rouge et corps bleu foncé, comportant la mention « PLM 4 ».

Plaquettes ou plaquettes prédécoupées unitaires en OPA/Alu/PVC//Alu.

Présentations : 14 x 1, 21 x 1, 14 ou 21 gélules. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

République tchèque

Fabricant

Synthon Hispania S.L.

Calle De Castello 1

08830 Sant Boi de Llobregat

Espagne

ou

Synthon B.V.

Microweg 22

6545 CM Nijmegen

Pays-Bas

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

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +359 244 17 136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

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>.