

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Imnovid 1 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 1 mg de pomalidomide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Imnovid 1 mg gélules : gélule en gélatine dure de taille 4 ayant une coiffe opaque bleu foncé et un corps opaque jaune portant la mention « POML » imprimée à l'encre blanche et la mention « 1 mg » imprimée à l'encre noire.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

La dose initiale recommandée d'Imnovid est de 4 mg par voie orale une fois par jour pendant les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours. La dose recommandée de dexaméthasone est de 40 mg par voie orale une fois par jour les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours.

La posologie est ensuite maintenue ou modifiée en fonction des résultats des examens cliniques et des analyses biologiques.

Le traitement doit être arrêté en cas de progression de la maladie.

Modification de dose ou interruption du traitement par le pomalidomide

Les instructions concernant les réductions de dose et les interruptions du traitement de pomalidomide en cas d'effets indésirables hématologiques sont présentées dans le tableau ci-dessous :

- *Instructions pour les modifications de dose de pomalidomide*

Toxicité	Modification de la dose
Neutropénie <ul style="list-style-type: none"> • PNN* < 0,5 x 10⁹/l ou neutropénie fébrile (fièvre ≥ 38,5 °C et PNN < 1 x 10⁹/l) 	Interrompre le traitement par le pomalidomide, contrôler la NFS** une fois par semaine.
<ul style="list-style-type: none"> • Retour des PNN ≥ 1 x 10⁹/l 	Reprendre le traitement par le pomalidomide à la dose de 3 mg par jour.
<ul style="list-style-type: none"> • Pour chaque chute ultérieure < 0,5 x 10⁹/l 	Interrompre le traitement par le pomalidomide.
<ul style="list-style-type: none"> • Retour des PNN ≥ 1 x 10⁹/l 	Reprendre le traitement par le pomalidomide à une dose inférieure de 1 mg à la dose antérieure.
Thrombopénie <ul style="list-style-type: none"> • Numération plaquettaire < 25 x 10⁹/l 	Interrompre le traitement par le pomalidomide, contrôler la NFS** une fois par semaine.
<ul style="list-style-type: none"> • Retour des plaquettes ≥ 50 x 10⁹/l 	Reprendre le traitement par le pomalidomide à la dose de 3 mg par jour.
<ul style="list-style-type: none"> • Pour chaque chute ultérieure < 25 x 10⁹/l 	Interrompre le traitement par le pomalidomide.
<ul style="list-style-type: none"> • Retour des plaquettes ≥ 50 x 10⁹/l 	Reprendre le traitement par le pomalidomide à une dose inférieure de 1 mg à la dose antérieure.

* PNN – polynucléaires neutrophiles ; ** NFS – numération formule sanguine ;

Pour commencer un nouveau cycle de pomalidomide, le taux de neutrophiles doit être ≥ 1 x 10⁹/l et le taux de plaquettes ≥ 50 x 10⁹/l.

En cas de neutropénie, l'utilisation de facteurs de croissance doit être envisagée.

En cas d'autres effets indésirables de grade 3 ou 4 jugés comme étant liés au pomalidomide, le traitement doit être interrompu et repris à une dose inférieure de 1 mg à la dose antérieure après résolution de l'effet indésirable à un grade ≤ 2, à l'appréciation du médecin.

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

L'interruption ou l'arrêt du traitement par le pomalidomide doit être envisagé(e) en cas d'éruption cutanée de grade 2 ou 3. Le traitement par le pomalidomide doit être arrêté en cas d'angioedème, d'éruption cutanée de grade 4, d'éruption exfoliatrice ou bulleuse, et ne doit pas être repris après la résolution de ces réactions.

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 %.

- *Instructions pour les modifications de dose de dexaméthasone*

Toxicité	Modification de 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 antagoniste H ₂ ou équivalent et diminuer la dose d'un palier lors de la reprise du traitement.
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. Lors de la reprise du traitement, diminuer la dose d'un palier.
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.
Hyperglycémie de grade ≥ 3	Diminuer la dose d'un palier. Traiter par insuline ou hypoglycémisants oraux comme nécessaire.
Pancréatite aiguë	Arrêter le traitement par la dexaméthasone.
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.

Paliers de réduction de dose de dexaméthasone :

Paliers de réduction de dose (≤ 75 ans) : dose initiale 40 mg ; palier de dose -1 20 mg ; palier de dose -2 10 mg les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de traitement de 28 jours.

Paliers de réduction de dose (> 75 ans) : dose initiale 20 mg ; palier de dose -1 12 mg ; palier de dose -2 8 mg les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de traitement de 28 jours.

Si la récupération des toxicités est prolongée au-delà de 14 jours, la dose de dexaméthasone doit être diminuée d'un palier.

Populations particulières

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Imnovid chez les enfants âgés de 0 à 17 ans dans l'indication de myélome multiple.

Sujets âgés

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

Insuffisance hépatique

Les patients ayant un taux sérique de bilirubine totale $> 2,0$ mg/dl étaient exclus des études cliniques. L'insuffisance hépatique a un effet modeste sur la pharmacocinétique du pomalidomide (voir

rubrique 5.2). Aucune adaptation de la dose initiale de pomalidomide n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique définie selon les critères de Child-Pugh. Cependant, la survenue d'effets indésirables doit être surveillée attentivement chez les patients présentant une insuffisance hépatique et une réduction de la dose ou l'interruption du traitement par le pomalidomide doit être envisagée si nécessaire.

Mode d'administration

Voie orale.

Imnovid doit être pris 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 d'Imnovid pendant une journée, il doit prendre la dose normale prescrite à l'heure habituelle le lendemain. La dose ne doit pas être ajustée pour compenser une dose omise les jours précédents.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tératogénicité

Le pomalidomide ne doit pas être pris pendant la grossesse car un effet tératogène est attendu. Le pomalidomide est structurellement proche du thalidomide. Le thalidomide est un tératogène humain connu qui provoque des anomalies congénitales graves, potentiellement létales, chez l'enfant à naître. Chez le rat et le lapin, le pomalidomide a été tératogène lorsqu'il a été administré pendant la phase d'organogenèse majeure (voir rubrique 5.3).

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

Critères définissant pour une femme l'impossibilité de procréer

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

- âge \geq 50 ans et aménorrhée naturelle depuis au moins 1 an*
- ménopause précoce confirmée par un gynécologue spécialisé
- salpingo-ovariectomie bilatérale ou hystérectomie
- génotype XY, syndrome de Turner, agénésie utérine.

* L'aménorrhée faisant suite au traitement d'un cancer ou pendant l'allaitement ne suffit pas à exclure un risque de grossesse.

Information des patients

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

- la patiente comprend les risques tératogènes attendus pour l'enfant à naître
- elle comprend la nécessité d'une contraception efficace, sans interruption, débutée 4 semaines avant le traitement, poursuivie pendant toute la durée du traitement et jusque 4 semaines après la fin de celui-ci
- même en cas d'aménorrhée, toute femme en âge de procréer doit suivre tous les conseils pour une contraception efficace
- elle doit être en mesure de respecter les mesures de contraception efficaces
- elle est informée et comprend les conséquences potentielles d'une grossesse et la nécessité de consulter rapidement un médecin s'il existe un risque de grossesse

- elle comprend la nécessité de commencer le traitement dès que le pomalidomide lui a été délivré suite à un test de grossesse négatif
- elle comprend la nécessité et accepte de faire un test de grossesse toutes les 4 semaines durant le traitement, sauf en cas de stérilisation tubaire confirmée
- elle confirme avoir bien compris les risques et les mesures de précaution nécessaires pour l'utilisation du pomalidomide.

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

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

Pour les patients masculins traités par pomalidomide, les données pharmacocinétiques ont montré que le pomalidomide était présent dans le sperme humain. À titre de précaution, tous les patients masculins traités par pomalidomide doivent remplir les conditions suivantes:

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

Contraception

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

Voici des exemples de méthodes de contraception adaptées :

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

En raison du risque accru d'accidents thrombo-emboliques veineux chez les patients atteints de myélome multiple et traités par l'association pomalidomide et dexaméthasone, l'utilisation de pilules œstro-progestatives n'est pas recommandée (voir également rubrique 4.5). Si la patiente est sous pilule œstro-progestative, elle devra passer à une autre méthode contraceptive c'est-à-dire une des méthodes citées ci-dessus. Le risque thrombo-embolique 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 la dexaméthasone (voir rubrique 4.5).

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

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

Tests de grossesse

Le type de test utilisé est fonction des pratiques locales mais il doit être d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml et pratiqué sous la responsabilité d'un médecin chez les femmes en âge de procréer, comme indiqué ci-dessous. Cette obligation s'applique également aux femmes en âge de procréer pratiquant une abstinence totale et continue. Idéalement, le test de grossesse, la prescription et la délivrance du médicament auront lieu le même jour. La délivrance du pomalidomide aux femmes en âge de procréer doit avoir lieu dans les 7 jours suivant la prescription.

Avant de commencer le traitement

Un test de grossesse doit être fait sous contrôle médical lors de la consultation ou dans les 3 jours précédant la consultation où le pomalidomide est prescrit si la patiente utilise une contraception efficace depuis au moins 4 semaines. Le test doit confirmer que la patiente n'est pas enceinte au moment où elle débute le traitement par le pomalidomide.

Suivi et arrêt du traitement

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

Chez l'homme

Le pomalidomide est présent dans le sperme humain pendant le traitement. À titre de précaution, et en tenant compte de l'allongement possible du temps d'élimination dans les populations particulières telles que les patients insuffisants rénaux, tous les patients masculins traités par le pomalidomide, y compris les patients vasectomisés, doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement, en cas d'interruption des prises, et pendant 7 jours à l'issue du traitement si leur partenaire est enceinte ou en âge de procréer et n'utilise pas de méthode contraceptive.

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

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 7 jours après l'arrêt du traitement par le pomalidomide.

Guide d'aide à la prescription, restrictions de prescription et de délivrance

Afin d'aider les patients à éviter toute exposition fœtale au pomalidomide, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira aux professionnels de la santé des documents explicatifs renforçant les mises en garde relatives à la tératogénicité attendue du pomalidomide, qui proposent des conseils pour la mise en place d'une contraception préalable au traitement et fournissent 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 d'information destinée aux patients et/ou un document équivalent en fonction du système national de carte-patient utilisé. Un système national de distribution contrôlée a été mis en place en collaboration avec chaque autorité compétente nationale. Le système de distribution contrôlée 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 de données détaillées relatives à l'indication afin de surveiller l'utilisation hors AMM sur le territoire national. Dans l'idéal, le test de grossesse, la prescription et la délivrance du médicament doivent avoir lieu le même jour. La délivrance du pomalidomide aux femmes en âge de procréer doit avoir lieu dans les 7 jours suivant la prescription et après un test de grossesse négatif effectué sous contrôle médical.

La prescription doit être limitée à 4 semaines de traitement au maximum chez les femmes en âge de procréer et à 12 semaines au maximum chez tous les autres patients.

Effets indésirables hématologiques

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

Événements thrombo-emboliques

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

Neuropathie périphérique

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

Dysfonctionnement cardiaque sévère

Les patients présentant un dysfonctionnement cardiaque sévère (insuffisance cardiaque congestive [classe III ou IV de la New York Heart Association], infarctus du myocarde au cours des 12 mois précédant le début de l'étude, angor instable ou mal contrôlé) étaient exclus des études cliniques du pomalidomide. Des événements d'insuffisance cardiaque, incluant des cas d'insuffisance cardiaque congestive et d'œdème pulmonaire (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'une insuffisance cardiaque doivent être prises lorsque le traitement par le pomalidomide est envisagé chez ces patients.

Syndrome de lyse tumorale

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

Cancers secondaires au traitement

Des cancers secondaires, par exemple des cancers cutanés non mélanocytaires, ont été rapportés chez des patients recevant le pomalidomide (voir rubrique 4.8). Les médecins doivent évaluer soigneusement les patients avant et pendant le traitement en utilisant les méthodes habituelles de dépistage des cancers pour surveiller le développement de cancers secondaires et instaurer un traitement s'il est indiqué.

Réactions allergiques

Des cas d'angioedème et de réactions cutanées sévères ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les patients ayant des antécédents de réactions allergiques graves au thalidomide ou au lénalidomide étaient exclus des études cliniques. Ces patients peuvent avoir un risque accru de réactions d'hypersensibilité et ne doivent pas être traités par le pomalidomide. L'interruption ou l'arrêt du traitement par le pomalidomide doit être envisagé(e) en cas d'éruption cutanée de grade 2 ou 3. Le traitement par le pomalidomide doit être arrêté définitivement en cas d'angioedème, d'éruption cutanée de grade 4, d'éruption exfoliatrice ou bulleuse.

Étourdissements et confusion

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

Pneumopathie interstitielle diffuse

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse et des événements associés, tels que des cas de pneumonie, ont été observés avec le pomalidomide. En cas d'apparition subite ou d'aggravation inexplicable de symptômes pulmonaires, une évaluation attentive du patient doit être réalisée afin d'éliminer le diagnostic de pneumopathie interstitielle diffuse. Le traitement par le pomalidomide doit être suspendu pendant l'évaluation de ces symptômes. Si une pneumopathie interstitielle diffuse est diagnostiquée, un traitement approprié doit être instauré. Le traitement par le pomalidomide ne doit être repris qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

Affections hépatiques

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

Infections

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

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

Effet d'Imnovid sur d'autres médicaments

Il n'est pas attendu que le pomalidomide provoque des interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes en raison d'une inhibition ou induction des isoenzymes du cytochrome P450 ou d'une inhibition des transporteurs lorsqu'il est administré en association avec des substrats de ces enzymes ou transporteurs. Le potentiel de telles interactions médicamenteuses, 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 Imnovid

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

Dexaméthasone

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

Les effets de la dexaméthasone sur la warfarine ne sont pas connus. Une surveillance étroite de la concentration de la warfarine est conseillée pendant le traitement.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

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

Grossesse

Un effet tératogène du pomalidomide est attendu chez l'être humain. Le pomalidomide est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions de prévention de la grossesse sont remplies, voir rubriques 4.3 et 4.4.

Allaitement

On ignore si le pomalidomide est excrété dans le lait maternel. Après administration chez des rates allaitantes, le pomalidomide a été détecté dans le lait. Compte tenu du risque d'effets indésirables du

pomalidomide chez l'enfant allaité, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement en prenant en compte l'importance du médicament pour la mère.

Fécondité

Le pomalidomide a eu des effets délétères sur la fécondité et il a été tératogène chez l'animal. Après administration chez des lapines gestantes, le pomalidomide a traversé la barrière placentaire et a été détecté dans le sang des fœtus, voir rubrique 5.3.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques ont été des affections hématologiques et du système lymphatique, dont anémie (45,7 %), neutropénie (45,3 %) et thrombopénie (27 %) ; des troubles généraux et des anomalies au site d'administration dont fatigue (28,3 %), pyrexie (21 %) et œdème périphérique (13 %) et des infections et infestations dont pneumonie (10,7 %). Des effets indésirables de neuropathie périphérique ont été rapportés chez 12,3 % des patients et des événements thrombo-emboliques veineux (ETV) chez 3,3 % des patients. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés ont été des affections hématologiques et du système lymphatique, dont neutropénie (41,7 %), anémie (27 %) et thrombopénie (20,7 %) ; des infections et infestations dont pneumonie (9 %) et des troubles généraux et des anomalies au site d'administration dont fatigue (4,7 %), pyrexie (3 %) et 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 des événements thrombo-emboliques veineux (1,7 %).

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

Liste tabulée des effets indésirables

Dans l'étude randomisée CC-4047-MM-003, 302 patients présentant un myélome multiple en rechute et réfractaire ont été traités par le pomalidomide 4 mg administré une fois par jour pendant 21 jours de chaque cycle de 28 jours en association avec une dose faible de dexaméthasone une fois par semaine.

Les effets indésirables observés chez les patients ayant reçu l'association pomalidomide plus dexaméthasone sont présentés ci-dessous classés par systèmes d'organes (SOC) et par fréquence pour tous les effets indésirables et pour les effets indésirables de grade 3 ou 4.

Les fréquences des effets indésirables sont celles qui ont été rapportées dans le groupe pomalidomide plus dexaméthasone de l'étude CC-4047-MM-003 (n=302) et qui sont issues des données de pharmacovigilance. Au sein de chaque SOC et de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies conformément aux recommandations en vigueur comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$).

Classe de système/organe /Terme préférentiel	Effets indésirables de tous grades / fréquence	Effets indésirables de grade 3-4 / fréquence
Infections et infestations	<p><u>Très fréquent</u> Pneumonie (infections bactériennes, virales et fongiques, y compris infections opportunistes)</p> <p><u>Fréquent</u> Septicémie neutropénique Broncho-pneumonie Bronchite Infection respiratoire Infection des voies respiratoires supérieures Rhinopharyngite Zona</p> <p><u>Fréquence indéterminée</u> Réactivation de l'hépatite B</p>	<p><u>Fréquent</u> Septicémie neutropénique Pneumonie (infections bactériennes, virales et fongiques, y compris infections opportunistes) Broncho-pneumonie Infection respiratoire Infection des voies respiratoires supérieures</p> <p><u>Peu fréquent</u> Bronchite Zona</p> <p><u>Fréquence indéterminée</u> Réactivation de l'hépatite B</p>
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	<p><u>Peu fréquent</u> Carcinome basocellulaire Carcinome spinocellulaire</p>	<p><u>Peu fréquent</u> Carcinome basocellulaire Carcinome spinocellulaire</p>
Affections hématologiques et du système lymphatique	<p><u>Très fréquent</u> Neutropénie Thrombopénie Leucopénie Anémie</p> <p><u>Fréquent</u> Neutropénie fébrile Pancytopénie*</p>	<p><u>Très fréquent</u> Neutropénie Thrombopénie Anémie</p> <p><u>Fréquent</u> Neutropénie fébrile Leucopénie Pancytopénie*</p>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<p><u>Très fréquent</u> Diminution de l'appétit</p> <p><u>Fréquent</u> Hyperkaliémie Hyponatrémie Hyperuricémie*</p> <p><u>Peu fréquent</u> Syndrome de lyse tumorale*</p>	<p><u>Fréquent</u> Hyperkaliémie Hyponatrémie Hyperuricémie*</p> <p><u>Peu fréquent</u> Diminution de l'appétit Syndrome de lyse tumorale*</p>
Affections psychiatriques	<p><u>Fréquent</u> Confusion</p>	<p><u>Fréquent</u> Confusion</p>

Classe de système/organe /Terme préférentiel	Effets indésirables de tous grades / fréquence	Effets indésirables de grade 3–4 / fréquence
Affections du système nerveux	<p><u>Fréquent</u> Diminution du niveau de conscience Neuropathie périphérique sensitive Étourdissements Tremblements Hémorragie intracrânienne*</p> <p><u>Peu fréquent</u> Accident vasculaire cérébral*</p>	<p><u>Fréquent</u> Diminution du niveau de conscience</p> <p><u>Peu fréquent</u> Neuropathie périphérique sensitive Étourdissements Tremblements Accident vasculaire cérébral* Hémorragie intracrânienne*</p>
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<p><u>Fréquent</u> Vertiges</p>	<p><u>Fréquent</u> Vertiges</p>
Affections vasculaires	<p><u>Fréquent</u> Thrombose veineuse profonde</p>	<p><u>Peu fréquent</u> Thrombose veineuse profonde</p>
Affections cardiaques	<p><u>Fréquent</u> Insuffisance cardiaque* Fibrillation auriculaire* Infarctus du myocarde*</p>	<p><u>Fréquent</u> <u>Insuffisance cardiaque*</u> Fibrillation auriculaire*</p> <p><u>Peu fréquent</u> Infarctus du myocarde*</p>
Affections du système immunitaire	<p><u>Fréquent</u> Angioœdème* Urticaire*</p>	<p><u>Peu fréquent</u> Angioœdème* Urticaire*</p>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<p><u>Très fréquent</u> Dyspnée Toux</p> <p><u>Fréquent</u> Embolie pulmonaire Épistaxis* Pneumopathie interstitielle diffuse *</p>	<p><u>Fréquent</u> Dyspnée</p> <p><u>Peu fréquent</u> Embolie pulmonaire Toux Épistaxis* Pneumopathie interstitielle diffuse *</p>
Affections gastro-intestinales	<p><u>Très fréquent</u> Diarrhée Nausées Constipation</p> <p><u>Fréquent</u> Vomissements Hémorragie gastro-intestinale</p>	<p><u>Fréquent</u> Diarrhée Vomissements Constipation</p> <p><u>Peu fréquent</u> Nausées Hémorragie gastro-intestinale</p>

Classe de système/organe /Terme préférentiel	Effets indésirables de tous grades / fréquence	Effets indésirables de grade 3–4 / fréquence
Affections hépatobiliaires	<u>Peu fréquent</u> Hyperbilirubinémie Hépatite*	<u>Peu fréquent</u> Hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<u>Fréquent</u> Éruption cutanée Prurit	<u>Fréquent</u> Éruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<u>Très fréquent</u> Douleur osseuse Spasmes musculaires	<u>Fréquent</u> Douleur osseuse <u>Peu fréquent</u> Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	<u>Fréquent</u> Insuffisance rénale Rétention urinaire	<u>Fréquent</u> Insuffisance rénale <u>Peu fréquent</u> Rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	<u>Fréquent</u> Douleurs pelviennes	<u>Fréquent</u> Douleurs pelviennes
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<u>Très fréquent</u> Fatigue Pyrexie Œdème périphérique	<u>Fréquent</u> Fatigue Pyrexie Œdème périphérique
Investigations	<u>Fréquent</u> Diminution du taux de neutrophiles Diminution du taux de leucocytes Diminution du taux de plaquettes Augmentation de l'alanine aminotransférase Augmentation du taux d'acide urique*	<u>Fréquent</u> Diminution du taux de neutrophiles Diminution du taux de leucocytes Diminution du taux de plaquettes Augmentation de l'alanine aminotransférase <u>Peu fréquent</u> Augmentation du taux d'acide urique *

* Identifiés à partir des données de pharmacovigilance, les fréquences étant basées sur les données des études cliniques.

Description de certains effets indésirables

Tératogénicité

Le pomalidomide est structurellement proche du thalidomide. Le thalidomide est une substance active tératogène connue chez l'homme qui provoque des anomalies congénitales graves, potentiellement létales, chez l'enfant à naître. Chez le rat et le lapin, le pomalidomide a été tératogène lorsqu'il a été administré pendant la phase d'organogenèse majeure (voir rubriques 4.6 et 5.3). Si le pomalidomide est pris pendant la grossesse, un effet tératogène du pomalidomide est attendu chez l'être humain (voir rubrique 4.4).

Neutropénie et thrombopénie

Une neutropénie a été observée chez 45,3 % des patients recevant le pomalidomide plus dexaméthasone à dose faible (Pom + Dex-DF) et chez 19,5 % des patients recevant la dexaméthasone à dose élevée (Dex-DE). La neutropénie a été de grade 3 ou 4 chez 41,7 % des patients recevant Pom + Dex-DF *versus* 14,8 % des patients recevant Dex-DE. Chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF, les cas de neutropénie grave ont été peu fréquents (2,0 % des patients) ; la neutropénie n'a pas entraîné l'arrêt du traitement et a nécessité une interruption du traitement chez 21,0 % des patients et une réduction de la dose chez 7,7 % des patients.

Une neutropénie fébrile (NF) a été rapportée chez 6,7 % des patients recevant Pom + Dex-DF et chez aucun patient recevant Dex-DE. Tous les événements ont été décrits comme étant de grade 3 ou 4. La NF a été rapportée comme grave chez 4,0 % des patients. Elle a nécessité une interruption du traitement chez 3,7 % des patients, une réduction de la dose chez 1,3 % des patients et n'a pas entraîné d'arrêts du traitement.

Une thrombopénie a été rapportée chez 27,0 % des patients recevant Pom + Dex-DF et chez 26,8 % des patients recevant Dex-DE. La thrombopénie a été de grade 3 ou 4 chez 20,7 % des patients recevant Pom + Dex-DF et chez 24,2 % des patients recevant Dex-DE. Chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF, la thrombopénie a été grave chez 1,7 % des patients, a nécessité une réduction de la dose chez 6,3 % des patients, une interruption du traitement chez 8 % et l'arrêt du traitement chez 0,7 % des patients (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Infections

Les infections ont été l'effet indésirable non hématologique le plus fréquent ; des infections ont été rapportées chez 55,0 % des patients recevant Pom + Dex-DF et chez 48,3 % des patients recevant Dex-DE. Dans la moitié des cas environ, ces infections étaient de grade 3 ou 4 : 24,0 % chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF et 22,8 % chez les patients recevant Dex-DE.

Chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF, les infections les plus fréquentes ont été des pneumonies et des infections des voies respiratoires supérieures (10,7 % et 9,3 % des patients respectivement) ; 24,3 % des infections ont été rapportées comme graves et des infections fatales (grade 5) sont survenues chez 2,7 % des patients traités. Chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF, les infections ont entraîné l'arrêt du traitement chez 2,0 % des patients, une interruption du traitement chez 14,3 % des patients et une réduction de la dose chez 1,3 % des patients.

Événements thrombo-emboliques

Des événements thrombo-emboliques veineux (ETV) ont été rapportés chez 3,3 % des patients recevant Pom + Dex-DF et 2,0 % des patients recevant Dex-DE. Des événements de grade 3 ou 4 sont survenus chez 1,3 % des patients recevant Pom + Dex-DF et chez aucun patient recevant Dex-DE. Chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF, des ETV ont été décrits comme graves chez 1,7 % des patients, aucun événement fatal n'a été rapporté dans les études cliniques et l'ETV n'a pas été associé à un arrêt du traitement.

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

Neuropathie périphérique

Les patients présentant une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 avant l'inclusion étaient exclus des études cliniques. Une neuropathie périphérique, essentiellement de grade 1 ou 2, est survenue chez 12,3 % des patients recevant Pom + Dex-DF et chez 10,7 % des patients recevant Dex-DE. Des événements de grade 3 ou 4 sont survenus chez 1,0 % des patients recevant Pom + Dex-DF et chez 1,3 % des patients recevant Dex-DE. Chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF, aucun événement de neuropathie périphérique n'a été rapporté comme grave dans les études cliniques et la neuropathie périphérique a entraîné l'arrêt du traitement chez 0,3 % des patients (voir rubrique 4.4).

Le délai médian d'apparition de la neuropathie a été de 2,1 semaines et variait de 0,1 à 48,3 semaine(s). Le délai médian a été plus court chez les patients recevant Dex-DE que chez les patients recevant Pom + Dex-DF (1,3 semaine *versus* 2,1 semaines).

Le délai médian de résolution a été de 22,4 semaines chez les patients recevant Pom + Dex-DF et de 13,6 semaines chez les patients recevant Dex-DE. La limite inférieure de l'IC à 95 % était de 5,3 semaines chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF et de 2,0 semaines chez les patients recevant Dex-DE.

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.

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 et à des doses répétées de 10 mg une fois par jour chez des patients atteints d'un myélome multiple. Il n'a pas été rapporté d'effets indésirables graves liés à un surdosage. Le pomalidomide a été éliminé par hémodialyse. En cas de surdosage, un traitement symptomatique est recommandé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agent immunomodulateur. 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.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité du pomalidomide en association avec la dexaméthasone ont été évaluées dans une étude de phase III multicentrique randomisée en ouvert (CC-4047-MM-003) au cours de laquelle le traitement par pomalidomide plus dexaméthasone à faible dose (Pom + Dex-DF) a été comparé à la dexaméthasone à dose élevée en monothérapie (Dex-DE) chez des patients adultes présentant un myélome multiple en rechute et réfractaire qui avaient reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie avait progressé pendant le dernier traitement. Au total, 455 patients ont été inclus dans l'étude : 302 dans le groupe Pom+Dex-DF

et 153 dans le groupe Dex-DE. La majorité des patients étaient des hommes (59 %) blancs (79 %) ; l'âge médian de la population globale était de 64 ans (min, max : 35, 87 ans).

Les patients du groupe Pom+Dex-DF ont reçu 4 mg de pomalidomide par voie orale les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours. La dexaméthasone à dose faible (40 mg) était administrée une fois par jour les jours 1, 8, 15 et 22 d'un cycle de 28 jours. Pour le groupe Dex-DE, la dexaméthasone (40 mg) était administrée une fois par jour les jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 d'un cycle de 28 jours. Chez les patients de plus de 75 ans, la dose initiale de dexaméthasone était de 20 mg. Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie.

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

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

Une synthèse de la survie sans progression est présentée dans le tableau 1 pour la population ITT. La figure 1 présente la courbe de Kaplan-Meier pour la SSP dans la population ITT.

Tableau 1 : Durée de survie sans progression déterminée par l'analyse de l'IRAC selon les critères IMWG (test du log-rank stratifié) (Population ITT)

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

	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
--	-------------------------------	---------------------------

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

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

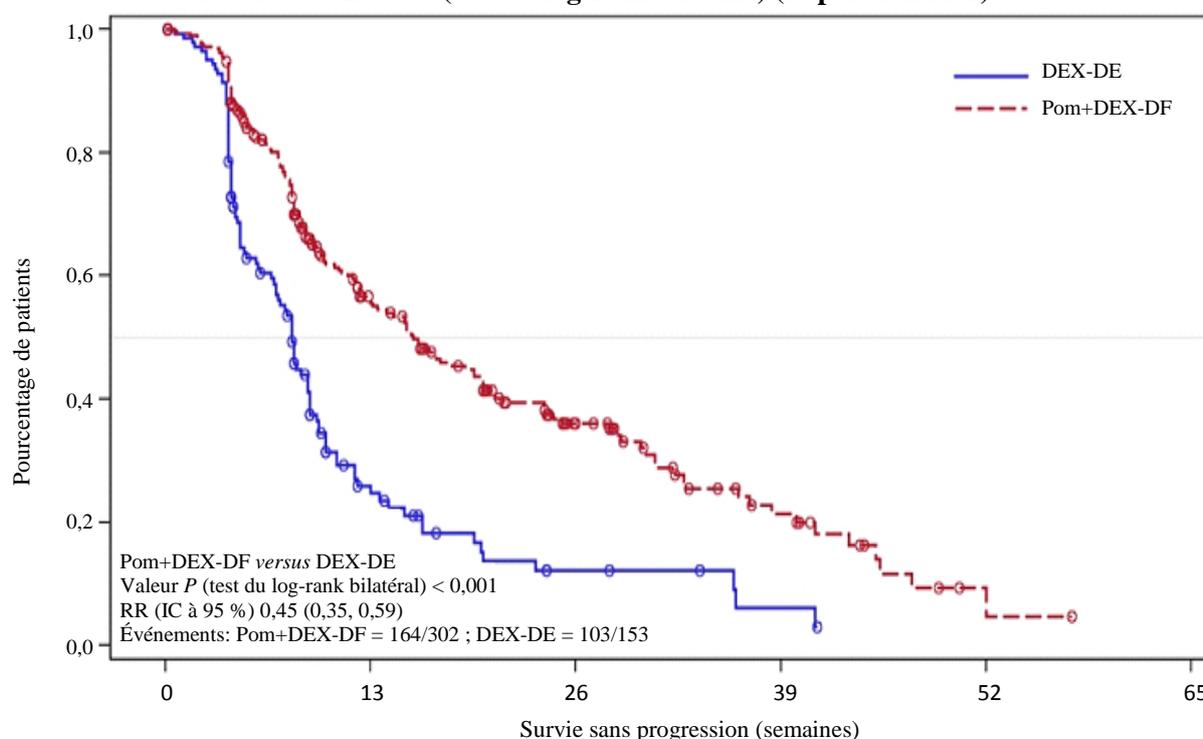
^b Intervalle de confiance à 95 % pour la durée médiane de survie sans progression.

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

^d La valeur *P* est basée sur un test du log-rank stratifié selon les mêmes facteurs de stratification que le modèle de Cox ci-dessus.

Date de gel des données : 7 septembre 2012

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 : 7 septembre 2012

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

Une synthèse de la survie globale est présentée dans le tableau 2 pour la population ITT. La figure 2 présente la courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale 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 2 : Survie globale : population ITT

	Statistiques	Pom + Dex-DF (N = 302)	Dex-DE (N = 153)
	N	302 (100,0)	153 (100,0)
Censurés	n (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Décédés	n (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Durée de survie (semaines)	Médiane ^a	NE	34,0
	IC à 95 % bilatéral ^b	[48,1 ; NE]	[23,4 ; 39,9]
Rapport de risque (Pom + Dex-DF/Dex-DE) [IC à 95 % bilatéral ^c]		0,53 [0,37 ; 0,74]	
Valeur P (test du log-rank bilatéral) ^d		< 0,001	

Note : IC = intervalle de confiance ; NE = non estimable.

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

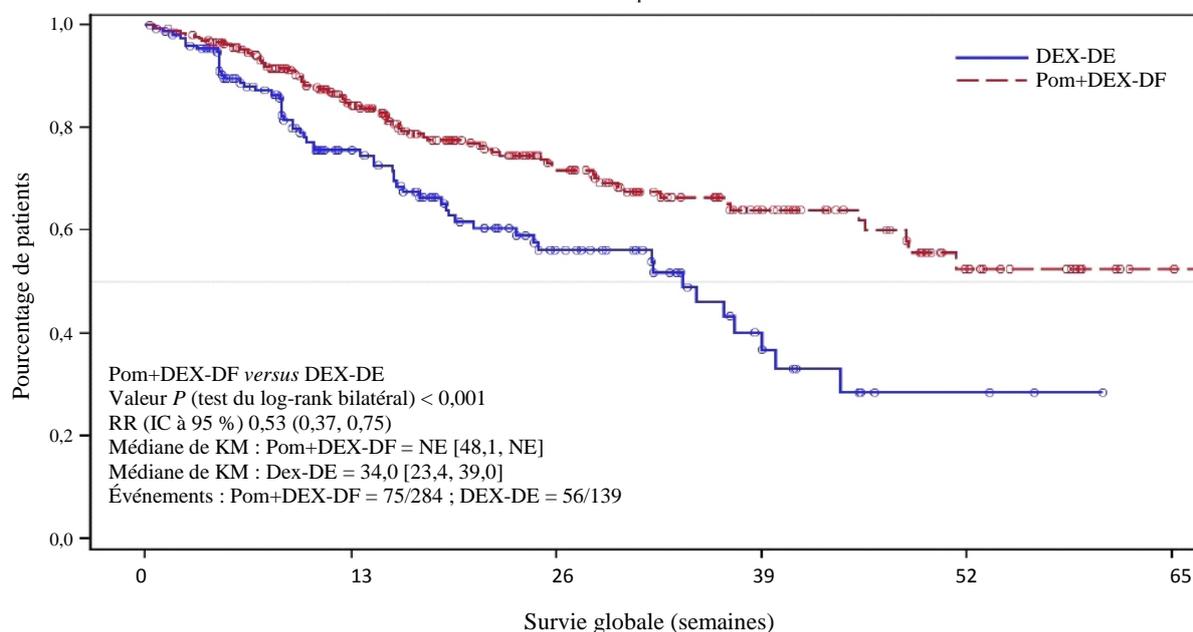
^b Intervalle de confiance à 95 % pour la durée médiane de survie globale.

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

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

Date de gel des données : 7 septembre 2012

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (Population ITT)



Date de gel des données : 7 septembre 2012

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Imnovid dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication du myélome multiple (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration d'une dose orale unique, l'absorption du pomalidomide est d'au moins 73 % et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est atteinte en 2 à 3 heures. L'exposition systémique (ASC : aire sous la courbe) au pomalidomide augmente de façon à peu près linéaire et dose-proportionnelle. Après administration de doses répétées, le rapport d'accumulation du pomalidomide est de 27 à 31 % sur l'ASC.

L'administration au cours d'un repas hyperlipidique et hypercalorique ralentit la vitesse d'absorption, en diminuant d'environ 27 % la C_{max} moyenne, mais a un effet minimal sur l'absorption totale, avec une diminution de 8 % de l'ASC moyenne. Par conséquent, le pomalidomide peut être administré au cours ou en dehors des repas.

Distribution

Le volume de distribution apparent (Vd/F) moyen du pomalidomide est de 62 à 138 litres à l'état d'équilibre. Après administration d'une dose de 2 mg une fois par jour pendant 4 jours chez des volontaires sains, le pomalidomide est distribué dans le sperme à une concentration représentant environ 67 % de la concentration plasmatique à 4 heures post-dose (environ le T_{max}). *In vitro*, la liaison des énantiomères du pomalidomide aux protéines plasmatiques humaines est de 12 % à 44 % et n'est pas dépendante de la concentration.

Biotransformation

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

Les principales voies métaboliques de la radioactivité excrétée sont une hydroxylation suivie d'une glucuroconjugaison ou d'une hydrolyse. *In vitro*, le CYP1A2 et le CYP3A4 ont été identifiés comme les principales enzymes impliquées dans l'hydroxylation du pomalidomide induite par le CYP, avec des contributions supplémentaires 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 kétaconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4/5 et de la P-gp ou avec la carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4/5, n'a pas eu d'effets cliniquement pertinents sur l'exposition au pomalidomide. L'administration concomitante de fluvoxamine, un inhibiteur puissant du CYP1A2, et de pomalidomide en présence de kétoconazole a augmenté de 107 % l'exposition moyenne au pomalidomide (intervalle de confiance à 90 % [91 % à 124 %]) par rapport au pomalidomide plus kétoconazole. Dans une seconde étude menée pour évaluer la contribution d'un inhibiteur du CYP1A2 seul aux modifications du métabolisme, l'administration concomitante de la fluvoxamine seule et du pomalidomide a augmenté de 125 % l'exposition moyenne au pomalidomide [intervalle de confiance à 90 %, 98 % à 157 %] par rapport au pomalidomide administré seul. En cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP1A2 (par exemple ciprofloxacine, énoxacine et fluvoxamine) avec le pomalidomide, la dose de pomalidomide doit être réduite de 50 %. Après administration de pomalidomide chez des fumeurs, le tabagisme étant connu comme induisant l'isoenzyme CYP1A2, il n'a pas été observé d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au pomalidomide par rapport à celle observée chez les non-fumeurs.

Sur la base des données *in vitro*, le pomalidomide n'est pas un inhibiteur ou un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450 et il n'inhibe aucun des transporteurs de médicaments qui ont été

étudiés. Il n'est pas attendu d'interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes en cas d'administration concomitante du pomalidomide avec des substrats de ces voies.

Élimination

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

Après administration d'une dose orale unique de [¹⁴C]-pomalidomide (2 mg) chez des volontaires sains, environ 73 % et 15 % de la dose radioactive sont éliminés dans les urines et les fèces respectivement, 2 % et 8 % du radiocarbone administré étant éliminés sous forme de pomalidomide dans les urines et les fèces.

Le pomalidomide est fortement métabolisé avant l'élimination, les métabolites résultants étant éliminés essentiellement par voie urinaire. Les trois métabolites majeurs présents dans les urines (formés par hydrolyse ou hydroxylation suivie d'une glucuroconjugaison) représentent environ 23 %, 17 % et 12 % respectivement de la dose éliminée dans les urines.

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

Pharmacocinétique de population

Selon une analyse pharmacocinétique de population utilisant un modèle bicompartmental, la clairance apparente (Cl/F) et le volume apparent de distribution dans le compartiment central (V_2/F) sont comparables chez les volontaires sains et les patients présentant un myélome multiple. Dans les tissus périphériques, le pomalidomide a été capté préférentiellement par les tumeurs, avec une clairance intercompartmentale apparente (Q/F) et un volume apparent de distribution dans le compartiment périphérique (V_3/F) 3,7 fois et 8 fois plus élevés respectivement que chez les volontaires sains.

Population pédiatrique

On ne dispose pas de données concernant l'administration de pomalidomide chez les enfants ou adolescents (< 18 ans).

Sujets âgés

Selon les analyses pharmacocinétiques de population chez des volontaires sains et des patients présentant un myélome multiple, il n'est pas observé d'effet significatif de l'âge (19 à 83 ans) sur la clairance du pomalidomide administré par voie orale. Dans les études cliniques, aucune adaptation posologique n'a été nécessaire chez les patients âgés (> 65 ans) recevant le pomalidomide. Voir rubrique 4.2.

Insuffisance rénale

Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que les paramètres pharmacocinétiques du pomalidomide n'étaient pas significativement modifiés chez les patients présentant une insuffisance rénale (définie par la clairance de la créatinine ou le débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe]) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale ($ClCr \geq 60$ ml/minute). L'exposition systémique (ASC) normalisée moyenne au pomalidomide était de 98,2 % avec un intervalle de confiance à 90 % [77,4 % à 120,6 %] chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30 et ≤ 45 ml/minute/ $1,73$ m²) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. L'exposition systémique (ASC) normalisée moyenne au pomalidomide était de 100,2 % avec un intervalle de confiance à 90 % [79,7 % à 127,0 %] chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ne nécessitant pas de dialyse ($ClCr < 30$ ml/minute ou DFGe < 30 ml/minute/ $1,73$ m²) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. L'exposition systémique (ASC) normalisée moyenne au pomalidomide était augmentée de 35,8 % avec un IC à 90 % [7,5 % à 70,0 %] chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère nécessitant des dialyses ($ClCr < 30$ ml/minute nécessitant des dialyses) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Les variations moyennes de

l'exposition au pomalidomide dans chacun de ces groupes d'insuffisants rénaux ne nécessitent pas d'adaptation posologique.

Insuffisance hépatique

Les paramètres pharmacocinétiques sont légèrement modifiés chez les patients présentant une insuffisance hépatique (définie selon les critères de Child-Pugh) par rapport aux volontaires sains. Par rapport aux volontaires sains, l'exposition moyenne au pomalidomide est augmentée de 51 % (intervalle de confiance à 90 % [9 % à 110 %]) chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, de 58 % (intervalle de confiance à 90 % [13 % à 119 %]) chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et de 72 % (intervalle de confiance à 90 %, [24 % à 138 %]) chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Ces augmentations moyennes de l'exposition au pomalidomide dans chacun de ces groupes d'insuffisance hépatique ne nécessitent pas d'adaptation de la dose ou du schéma posologique (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Études de toxicologie en administration répétée

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

Chez le singe, le pomalidomide a été évalué dans des études en administration répétée d'une durée allant jusqu'à 9 mois. Dans ces études, les singes ont présenté une sensibilité plus élevée que les rats aux effets du pomalidomide. Les principales toxicités observées chez le singe étaient associées aux systèmes hématopoïétique et lymphoréticulaire. Dans l'étude de 9 mois chez le singe aux doses de 0,05, 0,1 et 1 mg/kg/jour, une morbidité et l'euthanasie précoce de six animaux ont été observées à la dose de 1 mg/kg ; elles ont été imputées aux effets immunosuppresseurs (infection staphylococcique, diminution des lymphocytes du sang périphérique, inflammation chronique du côlon, déplétion lymphoïde à l'histologie et hypocellularité médullaire) aux expositions élevées au pomalidomide (rapport d'exposition égal à 15 comparativement à une dose clinique de 4 mg). Ces effets immunosuppresseurs ont entraîné l'euthanasie précoce de quatre animaux en raison d'un mauvais état de santé (selles liquides, perte d'appétit, diminution de l'apport alimentaire et perte de poids) ; l'examen histopathologique de ces animaux a montré une inflammation chronique du côlon et une atrophie des villosités de l'intestin grêle. Une infection staphylococcique a été observée chez quatre singes ; trois de ces animaux ont répondu à une antibiothérapie et un est mort sans traitement. De plus, des observations compatibles avec une leucémie aiguë myéloblastique ont entraîné l'euthanasie d'un animal ; les observations cliniques et la pathologie clinique et/ou les anomalies médullaires constatées chez ce singe étaient en accord avec une immunosuppression. Une prolifération minimale ou légère des canaux biliaires accompagnée d'augmentations des ALAT et des Gamma GT a également été observée à la dose de 1 mg/kg/jour. L'examen des animaux soumis à une période de réversibilité a indiqué que tous les effets liés au traitement étaient réversibles dans les 8 semaines suivant l'arrêt du traitement, à l'exception de la prolifération des canaux biliaires intrahépatiques observée chez un animal du groupe 1 mg/kg/jour. La dose sans effet nocif observé (DSENO) a été de 0,1 mg/kg/jour (rapport d'exposition égal à 0,5 comparativement à une dose clinique de 4 mg).

Génotoxicité/Carcinogénicité

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

Fertilité et développement embryonnaire précoce

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

Développement embryonnaire et fœtal

Chez le rat et le lapin, le pomalidomide a été tératogène lorsqu'il a été administré pendant la phase d'organogenèse majeure. Dans une étude de toxicité sur le développement embryofœtal chez le rat, des malformations consistant en une absence de vessie, absence de thyroïde et fusion et défaut d'alignement des vertèbres thoraciques et lombaires (arcs centraux et/ou neurax) ont été observées à toutes les doses (25, 250 et 1 000 mg/kg/jour).

Il n'a pas été mis en évidence de toxicité maternelle dans cette étude. Par conséquent, la DSENO maternelle a été de 1 000 mg/kg/jour et la DSENO en termes de toxicité sur le développement a été < 25 mg/kg/jour (l'ASC_{24h} était de 34 340 ng•h/ml le 17^e jour de gestation à cette dose la plus faible testée et le rapport d'exposition était de 85 comparativement à une dose clinique de 4 mg). Chez le lapin, le pomalidomide administré à des doses allant de 10 à 250 mg/kg a induit des malformations embryonnaires et 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 constatées. À la dose de 250 mg/kg/jour, les malformations fœtales consistaient en anomalies des membres (flexion et/ou rotation des membres antérieurs et/ou postérieurs, doigts non attachés ou absents) et malformations osseuses associées (absence d'ossification métacarpienne, défaut d'alignement des phalanges et métarpes, 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 tarsi ossifiés. Une faible réduction de la prise de poids des mères, une diminution significative des triglycérides et une diminution significative des poids absolu et relatif de la rate ont été observées aux doses de 100 et 250 mg/kg/jour. La DSENO maternelle a été de 10 mg/kg/jour et la DSENO sur le développement a été inférieure 10 mg/kg/jour (l'ASC_{24h} était de 418 ng•h/ml le 19^e jour de gestation à cette dose la plus faible testée, soit une valeur similaire à celle obtenue avec une dose clinique de 4 mg).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Mannitol

Amidon pré-gélatinisé

Fumarate de stéaryle sodique

Enveloppe des gélules :

Gélule de 1 mg : gélatine, dioxyde de titane (E171), indigotine (E132), oxyde de fer jaune (E172) et encre blanche et noire.

Encre d'impression :

Gélule de 1 mg : encre blanche - gomme laque, dioxyde de titane (E171), siméthicone, propylène glycol (E1520) et hydroxyde d'ammonium (E527) ; encre noire - gomme laque, oxyde de fer noir (E172), propylène glycol (E1520) et hydroxyde d'ammonium (E527).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules sont conditionnées en plaquettes en polychlorure de vinyle (PVC)/polychlorotrifluoréthylène (PCTFE) avec pellicule en aluminium de type *push-through*.

Boîte de 21 gélules.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

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

Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Royaume-Uni

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

EU/1/13/850/001

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

Date de première autorisation : 05 août 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Innovid 2 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 2 mg de pomalidomide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Innovid 2 mg gélules : gélule en gélatine dure de taille 2 ayant une coiffe opaque bleu foncé et un corps opaque orange portant la mention « POML 2 mg » imprimée à l'encre blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

La dose initiale recommandée d'Innovid est de 4 mg par voie orale une fois par jour pendant les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours. La dose recommandée de dexaméthasone est de 40 mg par voie orale une fois par jour les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours.

La posologie est ensuite maintenue ou modifiée en fonction des résultats des examens cliniques et des analyses biologiques.

Le traitement doit être arrêté en cas de progression de la maladie.

Modification de dose ou interruption du traitement par le pomalidomide

Les instructions concernant les réductions de dose et les interruptions du traitement de pomalidomide en cas d'effets indésirables hématologiques sont présentées dans le tableau ci-dessous :

- *Instructions pour les modifications de dose de pomalidomide*

Toxicité	Modification de la dose
Neutropénie <ul style="list-style-type: none"> • PNN* < 0,5 x 10⁹/l ou neutropénie fébrile (fièvre ≥ 38,5 °C et PNN < 1 x 10⁹/l) 	Interrompre le traitement par le pomalidomide, contrôler la NFS** une fois par semaine.
<ul style="list-style-type: none"> • Retour des PNN ≥ 1 x 10⁹/l 	Reprendre le traitement par le pomalidomide à la dose de 3 mg par jour.
<ul style="list-style-type: none"> • Pour chaque chute ultérieure < 0,5 x 10⁹/l 	Interrompre le traitement par le pomalidomide.
<ul style="list-style-type: none"> • Retour des PNN ≥ 1 x 10⁹/l 	Reprendre le traitement par le pomalidomide à une dose inférieure de 1 mg à la dose antérieure.
Thrombopénie <ul style="list-style-type: none"> • Numération plaquettaire < 25 x 10⁹/l 	Interrompre le traitement par le pomalidomide, contrôler la NFS** une fois par semaine.
<ul style="list-style-type: none"> • Retour des plaquettes ≥ 50 x 10⁹/l 	Reprendre le traitement par le pomalidomide à la dose de 3 mg par jour.
<ul style="list-style-type: none"> • Pour chaque chute ultérieure < 25 x 10⁹/l 	Interrompre le traitement par le pomalidomide.
<ul style="list-style-type: none"> • Retour des plaquettes ≥ 50 x 10⁹/l 	Reprendre le traitement par le pomalidomide à une dose inférieure de 1 mg à la dose antérieure.

* PNN – polynucléaires neutrophiles ; ** NFS – numération formule sanguine ;

Pour commencer un nouveau cycle de pomalidomide, le taux de neutrophiles doit être ≥ 1 x 10⁹/l et le taux de plaquettes ≥ 50 x 10⁹/l.

En cas de neutropénie, l'utilisation de facteurs de croissance doit être envisagée.

En cas d'autres effets indésirables de grade 3 ou 4 jugés comme étant liés au pomalidomide, le traitement doit être interrompu et repris à une dose inférieure de 1 mg à la dose antérieure après résolution de l'effet indésirable à un grade ≤ 2, à l'appréciation du médecin.

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

L'interruption ou l'arrêt du traitement par le pomalidomide doit être envisagé(e) en cas d'éruption cutanée de grade 2 ou 3. Le traitement par le pomalidomide doit être arrêté en cas d'angioœdème, d'éruption cutanée de grade 4, d'éruption exfoliatrice ou bulleuse, et ne doit pas être repris après la résolution de ces réactions.

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 %.

- *Instructions pour les modifications de dose de dexaméthasone*

Toxicité	Modification de 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 antagoniste H ₂ ou équivalent et diminuer la dose d'un palier lors de la reprise du traitement.
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. Lors de la reprise du traitement, diminuer la dose d'un palier.
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.
Hyperglycémie de grade ≥ 3	Diminuer la dose d'un palier. Traiter par insuline ou hypoglycémifiants oraux comme nécessaire.
Pancréatite aiguë	Arrêter le traitement par la dexaméthasone.
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.

Paliers de réduction de dose de dexaméthasone :

Paliers de réduction de dose (≤ 75 ans) : dose initiale 40 mg ; palier de dose -1 20 mg ; palier de dose -2 10 mg les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de traitement de 28 jours.

Paliers de réduction de dose (> 75 ans) : dose initiale 20 mg ; palier de dose -1 12 mg ; palier de dose -2 8 mg les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de traitement de 28 jours.

Si la récupération des toxicités est prolongée au-delà de 14 jours, la dose de dexaméthasone doit être diminuée d'un palier.

Populations particulières

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Imnovid chez les enfants âgés de 0 à 17 ans dans l'indication de myélome multiple.

Sujets âgés

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

Insuffisance hépatique

Les patients ayant un taux sérique de bilirubine totale $> 2,0$ mg/dl étaient exclus des études cliniques. L'insuffisance hépatique a un effet modeste sur la pharmacocinétique du pomalidomide (voir

rubrique 5.2). Aucune adaptation de la dose initiale de pomalidomide n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique définie selon les critères de Child-Pugh. Cependant, la survenue d'effets indésirables doit être surveillée attentivement chez les patients présentant une insuffisance hépatique et une réduction de la dose ou l'interruption du traitement par le pomalidomide doit être envisagée si nécessaire.

Mode d'administration

Voie orale.

Imnovid doit être pris 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 d'Imnovid pendant une journée, il doit prendre la dose normale prescrite à l'heure habituelle le lendemain. La dose ne doit pas être ajustée pour compenser une dose omise les jours précédents.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tératogénicité

Le pomalidomide ne doit pas être pris pendant la grossesse car un effet tératogène est attendu. Le pomalidomide est structurellement proche du thalidomide. Le thalidomide est un tératogène humain connu qui provoque des anomalies congénitales graves, potentiellement létales, chez l'enfant à naître. Chez le rat et le lapin, le pomalidomide a été tératogène lorsqu'il a été administré pendant la phase d'organogenèse majeure (voir rubrique 5.3).

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

Critères définissant pour une femme l'impossibilité de procréer

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

- âge \geq 50 ans et aménorrhée naturelle depuis au moins 1 an*
- ménopause précoce confirmée par un gynécologue spécialisé
- salpingo-ovariectomie bilatérale ou hystérectomie
- génotype XY, syndrome de Turner, agénésie utérine.

* L'aménorrhée faisant suite au traitement d'un cancer ou pendant l'allaitement ne suffit pas à exclure un risque de grossesse.

Information des patients

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

- la patiente comprend les risques tératogènes attendus pour l'enfant à naître
- elle comprend la nécessité d'une contraception efficace, sans interruption, débutée 4 semaines avant le traitement, poursuivie pendant toute la durée du traitement et jusque 4 semaines après la fin de celui-ci
- même en cas d'aménorrhée, toute femme en âge de procréer doit suivre tous les conseils pour une contraception efficace
- elle doit être en mesure de respecter les mesures de contraception efficaces
- elle est informée et comprend les conséquences potentielles d'une grossesse et la nécessité de consulter rapidement un médecin s'il existe un risque de grossesse

- elle comprend la nécessité de commencer le traitement dès que le pomalidomide lui a été délivré suite à un test de grossesse négatif
- elle comprend la nécessité et accepte de faire un test de grossesse toutes les 4 semaines durant le traitement, sauf en cas de stérilisation tubaire confirmée
- elle confirme avoir bien compris les risques et les mesures de précaution nécessaires pour l'utilisation du pomalidomide.

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

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

Pour les patients masculins traités par pomalidomide, les données pharmacocinétiques ont montré que le pomalidomide était présent dans le sperme humain. À titre de précaution, tous les patients masculins traités par pomalidomide doivent remplir les conditions suivantes:

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

Contraception

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

Voici des exemples de méthodes de contraception adaptées :

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

En raison du risque accru d'accidents thrombo-emboliques veineux chez les patients atteints de myélome multiple et traités par l'association pomalidomide et dexaméthasone, l'utilisation de pilules œstro-progestatives n'est pas recommandée (voir également rubrique 4.5). Si la patiente est sous pilule œstro-progestative, elle devra passer à une autre méthode contraceptive c'est-à-dire une des méthodes citées ci-dessus. Le risque thrombo-embolique 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 la dexaméthasone (voir rubrique 4.5).

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

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

Tests de grossesse

Le type de test utilisé est fonction des pratiques locales mais il doit être d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml et pratiqué sous la responsabilité d'un médecin chez les femmes en âge de procréer, comme indiqué ci-dessous. Cette obligation s'applique également aux femmes en âge de procréer pratiquant une abstinence totale et continue. Idéalement, le test de grossesse, la prescription et la délivrance du médicament auront lieu le même jour. La délivrance du pomalidomide aux femmes en âge de procréer doit avoir lieu dans les 7 jours suivant la prescription.

Avant de commencer le traitement

Un test de grossesse doit être fait sous contrôle médical lors de la consultation ou dans les 3 jours précédant la consultation où le pomalidomide est prescrit si la patiente utilise une contraception efficace depuis au moins 4 semaines. Le test doit confirmer que la patiente n'est pas enceinte au moment où elle débute le traitement par le pomalidomide.

Suivi et arrêt du traitement

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

Chez l'homme

Le pomalidomide est présent dans le sperme humain pendant le traitement. À titre de précaution, et en tenant compte de l'allongement possible du temps d'élimination dans les populations particulières telles que les patients insuffisants rénaux, tous les patients masculins traités par le pomalidomide, y compris les patients vasectomisés, doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement, en cas d'interruption des prises, et pendant 7 jours à l'issue du traitement si leur partenaire est enceinte ou en âge de procréer et n'utilise pas de méthode contraceptive.

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

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 7 jours après l'arrêt du traitement par le pomalidomide.

Guide d'aide à la prescription, restrictions de prescription et de délivrance

Afin d'aider les patients à éviter toute exposition fœtale au pomalidomide, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira aux professionnels de la santé des documents explicatifs renforçant les mises en garde relatives à la tératogénicité attendue du pomalidomide, qui proposent des conseils pour la mise en place d'une contraception préalable au traitement et fournissent 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 d'information destinée aux patients et/ou un document équivalent en fonction du système national de carte-patient utilisé. Un système national de distribution contrôlée a été mis en place en collaboration avec chaque autorité compétente nationale. Le système de distribution contrôlée 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 de données détaillées relatives à l'indication afin de surveiller l'utilisation hors AMM sur le territoire national. Dans l'idéal, le test de grossesse, la prescription et la délivrance du médicament doivent avoir lieu le même jour. La délivrance du pomalidomide aux femmes en âge de procréer doit avoir lieu dans les 7 jours suivant la prescription et après un test de grossesse négatif effectué sous contrôle médical.

La prescription doit être limitée à 4 semaines de traitement au maximum chez les femmes en âge de procréer et à 12 semaines au maximum chez tous les autres patients.

Effets indésirables hématologiques

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

Événements thrombo-emboliques

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

Neuropathie périphérique

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

Dysfonctionnement cardiaque sévère

Les patients présentant un dysfonctionnement cardiaque sévère (insuffisance cardiaque congestive [classe III ou IV de la New York Heart Association], infarctus du myocarde au cours des 12 mois précédant le début de l'étude, angor instable ou mal contrôlé) étaient exclus des études cliniques du pomalidomide. Des événements d'insuffisance cardiaque, incluant des cas d'insuffisance cardiaque congestive et d'œdème pulmonaire (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'une insuffisance cardiaque doivent être prises lorsque le traitement par le pomalidomide est envisagé chez ces patients.

Syndrome de lyse tumorale

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

Cancers secondaires au traitement

Des cancers secondaires, par exemple des cancers cutanés non mélanocytaires, ont été rapportés chez des patients recevant le pomalidomide (voir rubrique 4.8). Les médecins doivent évaluer soigneusement les patients avant et pendant le traitement en utilisant les méthodes habituelles de dépistage des cancers pour surveiller le développement de cancers secondaires et instaurer un traitement s'il est indiqué.

Réactions allergiques

Des cas d'angioedème et de réactions cutanées sévères ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les patients ayant des antécédents de réactions allergiques graves au thalidomide ou au lénalidomide étaient exclus des études cliniques. Ces patients peuvent avoir un risque accru de réactions d'hypersensibilité et ne doivent pas être traités par le pomalidomide. L'interruption ou l'arrêt du traitement par le pomalidomide doit être envisagé(e) en cas d'éruption cutanée de grade 2 ou 3. Le traitement par le pomalidomide doit être arrêté définitivement en cas d'angioedème, d'éruption cutanée de grade 4, d'éruption exfoliatrice ou bulleuse.

Étourdissements et confusion

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

Pneumopathie interstitielle diffuse

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse et des événements associés, tels que des cas de pneumonie, ont été observés avec le pomalidomide. En cas d'apparition subite ou d'aggravation inexplicable de symptômes pulmonaires, une évaluation attentive du patient doit être réalisée afin d'éliminer le diagnostic de pneumopathie interstitielle diffuse. Le traitement par le pomalidomide doit être suspendu pendant l'évaluation de ces symptômes. Si une pneumopathie interstitielle diffuse est diagnostiquée, un traitement approprié doit être instauré. Le traitement par le pomalidomide ne doit être repris qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

Affections hépatiques

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

Infections

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

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

Effet d'Imnovid sur d'autres médicaments

Il n'est pas attendu que le pomalidomide provoque des interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes en raison d'une inhibition ou induction des isoenzymes du cytochrome P450 ou d'une inhibition des transporteurs lorsqu'il est administré en association avec des substrats de ces enzymes ou transporteurs. Le potentiel de telles interactions médicamenteuses, 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 Innovid

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

Dexaméthasone

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

Les effets de la dexaméthasone sur la warfarine ne sont pas connus. Une surveillance étroite de la concentration de la warfarine est conseillée pendant le traitement.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

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

Grossesse

Un effet tératogène du pomalidomide est attendu chez l'être humain. Le pomalidomide est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions de prévention de la grossesse sont remplies, voir rubriques 4.3 et 4.4.

Allaitement

On ignore si le pomalidomide est excrété dans le lait maternel. Après administration chez des rates allaitantes, le pomalidomide a été détecté dans le lait. Compte tenu du risque d'effets indésirables du

pomalidomide chez l'enfant allaité, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement en prenant en compte l'importance du médicament pour la mère.

Fécondité

Le pomalidomide a eu des effets délétères sur la fécondité et il a été tératogène chez l'animal. Après administration chez des lapines gestantes, le pomalidomide a traversé la barrière placentaire et a été détecté dans le sang des fœtus, voir rubrique 5.3.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques ont été des affections hématologiques et du système lymphatique, dont anémie (45,7 %), neutropénie (45,3 %) et thrombopénie (27 %) ; des troubles généraux et des anomalies au site d'administration dont fatigue (28,3 %), pyrexie (21 %) et œdème périphérique (13 %) et des infections et infestations dont pneumonie (10,7 %). Des effets indésirables de neuropathie périphérique ont été rapportés chez 12,3 % des patients et des événements thrombo-emboliques veineux (ETV) chez 3,3 % des patients. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés ont été des affections hématologiques et du système lymphatique, dont neutropénie (41,7 %), anémie (27 %) et thrombopénie (20,7 %) ; des infections et infestations dont pneumonie (9 %) et des troubles généraux et des anomalies au site d'administration dont fatigue (4,7 %), pyrexie (3 %) et 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 des événements thrombo-emboliques veineux (1,7 %).

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

Liste tabulée des effets indésirables

Dans l'étude randomisée CC-4047-MM-003, 302 patients présentant un myélome multiple en rechute et réfractaire ont été traités par le pomalidomide 4 mg administré une fois par jour pendant 21 jours de chaque cycle de 28 jours en association avec une dose faible de dexaméthasone une fois par semaine.

Les effets indésirables observés chez les patients ayant reçu l'association pomalidomide plus dexaméthasone sont présentés ci-dessous classés par systèmes d'organes (SOC) et par fréquence pour tous les effets indésirables et pour les effets indésirables de grade 3 ou 4.

Les fréquences des effets indésirables sont celles qui ont été rapportées dans le groupe pomalidomide plus dexaméthasone de l'étude CC-4047-MM-003 (n=302) et qui sont issues des données de pharmacovigilance. Au sein de chaque SOC et de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies conformément aux recommandations en vigueur comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$).

Classe de système/organe /Terme préférentiel	Effets indésirables de tous grades / fréquence	Effets indésirables de grade 3-4 / fréquence
Infections et infestations	<p><u>Très fréquent</u> Pneumonie (infections bactériennes, virales et fongiques, y compris infections opportunistes)</p> <p><u>Fréquent</u> Septicémie neutropénique Broncho-pneumonie Bronchite Infection respiratoire Infection des voies respiratoires supérieures Rhinopharyngite Zona</p> <p><u>Fréquence indéterminée</u> Réactivation de l'hépatite B</p>	<p><u>Fréquent</u> Septicémie neutropénique Pneumonie (infections bactériennes, virales et fongiques, y compris infections opportunistes) Broncho-pneumonie Infection respiratoire Infection des voies respiratoires supérieures</p> <p><u>Peu fréquent</u> Bronchite Zona</p> <p><u>Fréquence indéterminée</u> Réactivation de l'hépatite B</p>
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	<p><u>Peu fréquent</u> Carcinome basocellulaire Carcinome spinocellulaire</p>	<p><u>Peu fréquent</u> Carcinome basocellulaire Carcinome spinocellulaire</p>
Affections hématologiques et du système lymphatique	<p><u>Très fréquent</u> Neutropénie Thrombopénie Leucopénie Anémie</p> <p><u>Fréquent</u> Neutropénie fébrile Pancytopénie*</p>	<p><u>Très fréquent</u> Neutropénie Thrombopénie Anémie</p> <p><u>Fréquent</u> Neutropénie fébrile Leucopénie Pancytopénie*</p>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<p><u>Très fréquent</u> Diminution de l'appétit</p> <p><u>Fréquent</u> Hyperkaliémie Hyponatrémie Hyperuricémie*</p> <p><u>Peu fréquent</u> Syndrome de lyse tumorale*</p>	<p><u>Fréquent</u> Hyperkaliémie Hyponatrémie Hyperuricémie*</p> <p><u>Peu fréquent</u> Diminution de l'appétit Syndrome de lyse tumorale*</p>
Affections psychiatriques	<p><u>Fréquent</u> Confusion</p>	<p><u>Fréquent</u> Confusion</p>

Classe de système/organe /Terme préférentiel	Effets indésirables de tous grades / fréquence	Effets indésirables de grade 3–4 / fréquence
Affections du système nerveux	<p><u>Fréquent</u> Diminution du niveau de conscience Neuropathie périphérique sensitive Étourdissements Tremblements Hémorragie intracrânienne*</p> <p><u>Peu fréquent</u> Accident vasculaire cérébral*</p>	<p><u>Fréquent</u> Diminution du niveau de conscience</p> <p><u>Peu fréquent</u> Neuropathie périphérique sensitive Étourdissements Tremblements Accident vasculaire cérébral* Hémorragie intracrânienne*</p>
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<p><u>Fréquent</u> Vertiges</p>	<p><u>Fréquent</u> Vertiges</p>
Affections vasculaires	<p><u>Fréquent</u> Thrombose veineuse profonde</p>	<p><u>Peu fréquent</u> Thrombose veineuse profonde</p>
Affections cardiaques	<p><u>Fréquent</u> Insuffisance cardiaque* Fibrillation auriculaire* Infarctus du myocarde*</p>	<p><u>Fréquent</u> <u>Insuffisance cardiaque*</u> Fibrillation auriculaire*</p> <p><u>Peu fréquent</u> Infarctus du myocarde*</p>
Affections du système immunitaire	<p><u>Fréquent</u> Angioœdème* Urticaire*</p>	<p><u>Peu fréquent</u> Angioœdème* Urticaire*</p>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<p><u>Très fréquent</u> Dyspnée Toux</p> <p><u>Fréquent</u> Embolie pulmonaire Épistaxis* Pneumopathie interstitielle diffuse *</p>	<p><u>Fréquent</u> Dyspnée</p> <p><u>Peu fréquent</u> Embolie pulmonaire Toux Épistaxis* Pneumopathie interstitielle diffuse *</p>

Classe de système/organe /Terme préférentiel	Effets indésirables de tous grades / fréquence	Effets indésirables de grade 3–4 / fréquence
Affections gastro-intestinales	<p><u>Très fréquent</u> Diarrhée Nausées Constipation</p> <p><u>Fréquent</u> Vomissements Hémorragie gastro-intestinale</p>	<p><u>Fréquent</u> Diarrhée Vomissements Constipation</p> <p><u>Peu fréquent</u> Nausées Hémorragie gastro-intestinale</p>
Affections hépatobiliaires	<p><u>Peu fréquent</u> Hyperbilirubinémie Hépatite*</p>	<p><u>Peu fréquent</u> Hyperbilirubinémie</p>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<p><u>Fréquent</u> Éruption cutanée Prurit</p>	<p><u>Fréquent</u> Éruption cutanée</p>
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<p><u>Très fréquent</u> Douleur osseuse Spasmes musculaires</p>	<p><u>Fréquent</u> Douleur osseuse</p> <p><u>Peu fréquent</u> Spasmes musculaires</p>
Affections du rein et des voies urinaires	<p><u>Fréquent</u> Insuffisance rénale Rétention urinaire</p>	<p><u>Fréquent</u> Insuffisance rénale</p> <p><u>Peu fréquent</u> Rétention urinaire</p>
Affections des organes de reproduction et du sein	<p><u>Fréquent</u> Douleurs pelviennes</p>	<p><u>Fréquent</u> Douleurs pelviennes</p>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<p><u>Très fréquent</u> Fatigue Pyrexie Œdème périphérique</p>	<p><u>Fréquent</u> Fatigue Pyrexie Œdème périphérique</p>

Classe de système/organe /Terme préférentiel	Effets indésirables de tous grades / fréquence	Effets indésirables de grade 3–4 / fréquence
Investigations	<p>Fréquent Diminution du taux de neutrophiles Diminution du taux de leucocytes Diminution du taux de plaquettes Augmentation de l'alanine aminotransférase Augmentation du taux d'acide urique*</p>	<p>Fréquent Diminution du taux de neutrophiles Diminution du taux de leucocytes Diminution du taux de plaquettes Augmentation de l'alanine aminotransférase</p> <p>Peu fréquent Augmentation du taux d'acide urique *</p>

* Identifiés à partir des données de pharmacovigilance, les fréquences étant basées sur les données des études cliniques.

Description de certains effets indésirables

Tératogénicité

Le pomalidomide est structurellement proche du thalidomide. Le thalidomide est une substance active tératogène connue chez l'homme qui provoque des anomalies congénitales graves, potentiellement létales, chez l'enfant à naître. Chez le rat et le lapin, le pomalidomide a été tératogène lorsqu'il a été administré pendant la phase d'organogenèse majeure (voir rubriques 4.6 et 5.3). Si le pomalidomide est pris pendant la grossesse, un effet tératogène du pomalidomide est attendu chez l'être humain (voir rubrique 4.4).

Neutropénie et thrombopénie

Une neutropénie a été observée chez 45,3 % des patients recevant le pomalidomide plus dexaméthasone à dose faible (Pom + Dex-DF) et chez 19,5 % des patients recevant la dexaméthasone à dose élevée (Dex-DE). La neutropénie a été de grade 3 ou 4 chez 41,7 % des patients recevant Pom + Dex-DF *versus* 14,8 % des patients recevant Dex-DE. Chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF, les cas de neutropénie grave ont été peu fréquents (2,0 % des patients) ; la neutropénie n'a pas entraîné l'arrêt du traitement et a nécessité une interruption du traitement chez 21,0 % des patients et une réduction de la dose chez 7,7 % des patients.

Une neutropénie fébrile (NF) a été rapportée chez 6,7 % des patients recevant Pom + Dex-DF et chez aucun patient recevant Dex-DE. Tous les événements ont été décrits comme étant de grade 3 ou 4. La NF a été rapportée comme grave chez 4,0 % des patients. Elle a nécessité une interruption du traitement chez 3,7 % des patients, une réduction de la dose chez 1,3 % des patients et n'a pas entraîné d'arrêts du traitement.

Une thrombopénie a été rapportée chez 27,0 % des patients recevant Pom + Dex-DF et chez 26,8 % des patients recevant Dex-DE. La thrombopénie a été de grade 3 ou 4 chez 20,7 % des patients recevant Pom + Dex-DF et chez 24,2 % des patients recevant Dex-DE. Chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF, la thrombopénie a été grave chez 1,7 % des patients, a nécessité une réduction de la dose chez 6,3 % des patients, une interruption du traitement chez 8 % et l'arrêt du traitement chez 0,7 % des patients (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Infections

Les infections ont été l'effet indésirable non hématologique le plus fréquent ; des infections ont été rapportées chez 55,0 % des patients recevant Pom + Dex-DF et chez 48,3 % des patients recevant Dex-DE. Dans la moitié des cas environ, ces infections étaient de grade 3 ou 4 : 24,0 % chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF et 22,8 % chez les patients recevant Dex-DE.

Chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF, les infections les plus fréquentes ont été des

pneumonies et des infections des voies respiratoires supérieures (10,7 % et 9,3 % des patients respectivement) ; 24,3 % des infections ont été rapportées comme graves et des infections fatales (grade 5) sont survenues chez 2,7 % des patients traités. Chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF, les infections ont entraîné l'arrêt du traitement chez 2,0 % des patients, une interruption du traitement chez 14,3 % des patients et une réduction de la dose chez 1,3 % des patients.

Événements thrombo-emboliques

Des événements thrombo-emboliques veineux (ETV) ont été rapportés chez 3,3 % des patients recevant Pom + Dex-DF et 2,0 % des patients recevant Dex-DE. Des événements de grade 3 ou 4 sont survenus chez 1,3 % des patients recevant Pom + Dex-DF et chez aucun patient recevant Dex-DE. Chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF, des ETV ont été décrits comme graves chez 1,7 % des patients, aucun événement fatal n'a été rapporté dans les études cliniques et l'ETV n'a pas été associé à un arrêt du traitement.

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

Neuropathie périphérique

Les patients présentant une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 avant l'inclusion étaient exclus des études cliniques. Une neuropathie périphérique, essentiellement de grade 1 ou 2, est survenue chez 12,3 % des patients recevant Pom + Dex-DF et chez 10,7 % des patients recevant Dex-DE. Des événements de grade 3 ou 4 sont survenus chez 1,0 % des patients recevant Pom + Dex-DF et chez 1,3 % des patients recevant Dex-DE. Chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF, aucun événement de neuropathie périphérique n'a été rapporté comme grave dans les études cliniques et la neuropathie périphérique a entraîné l'arrêt du traitement chez 0,3 % des patients (voir rubrique 4.4).

Le délai médian d'apparition de la neuropathie a été de 2,1 semaines et variait de 0,1 à 48,3 semaine(s). Le délai médian a été plus court chez les patients recevant Dex-DE que chez les patients recevant Pom + Dex-DF (1,3 semaine *versus* 2,1 semaines).

Le délai médian de résolution a été de 22,4 semaines chez les patients recevant Pom + Dex-DF et de 13,6 semaines chez les patients recevant Dex-DE. La limite inférieure de l'IC à 95 % était de 5,3 semaines chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF et de 2,0 semaines chez les patients recevant Dex-DE.

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.

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 et à des doses répétées de 10 mg une fois par jour chez des patients atteints d'un myélome multiple. Il n'a pas été rapporté d'effets indésirables graves liés à un surdosage. Le pomalidomide a été éliminé par hémodialyse. En cas de surdosage, un traitement symptomatique est recommandé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agent immunomodulateur. 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.

Efficacité et sécurité clinique

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

Les patients du groupe Pom+Dex-DF ont reçu 4 mg de pomalidomide par voie orale les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours. La dexaméthasone à dose faible (40 mg) était administrée une fois par jour les jours 1, 8, 15 et 22 d'un cycle de 28 jours. Pour le groupe Dex-DE, la dexaméthasone (40 mg) était administrée une fois par jour les jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 d'un cycle de 28 jours. Chez les patients de plus de 75 ans, la dose initiale de dexaméthasone était de 20 mg. Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie.

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

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

Une synthèse de la survie sans progression est présentée dans le tableau 1 pour la population ITT. La figure 1 présente la courbe de Kaplan-Meier pour la SSP dans la population ITT.

Tableau 1 : Durée de survie sans progression déterminée par l'analyse de l'IRAC selon les critères IMWG (test du log-rank stratifié) (Population ITT)

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

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

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

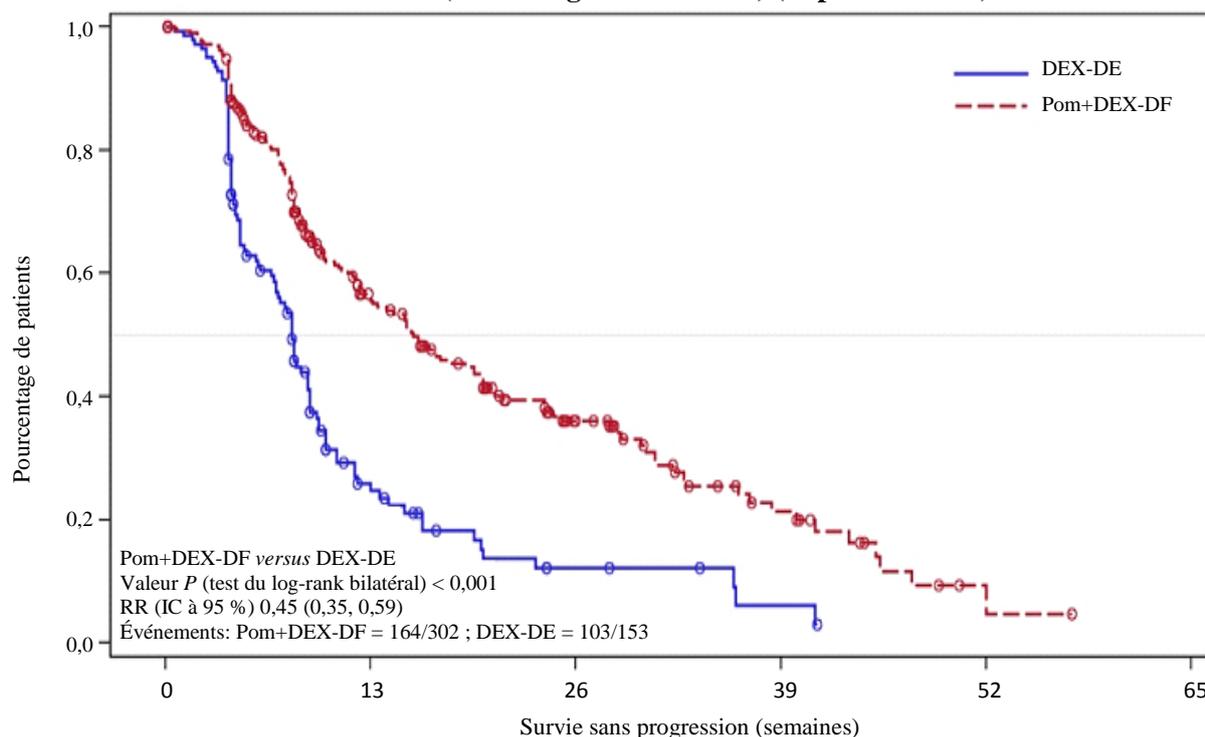
^b Intervalle de confiance à 95 % pour la durée médiane de survie sans progression.

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

^d La valeur *P* est basée sur un test du log-rank stratifié selon les mêmes facteurs de stratification que le modèle de Cox ci-dessus.

Date de gel des données : 7 septembre 2012

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 : 7 septembre 2012

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

Une synthèse de la survie globale est présentée dans le tableau 2 pour la population ITT. La figure 2 présente la courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale 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 2 : 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 P (test du log-rank bilatéral) ^d		< 0,001	

Note : IC = intervalle de confiance ; NE = non estimable.

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

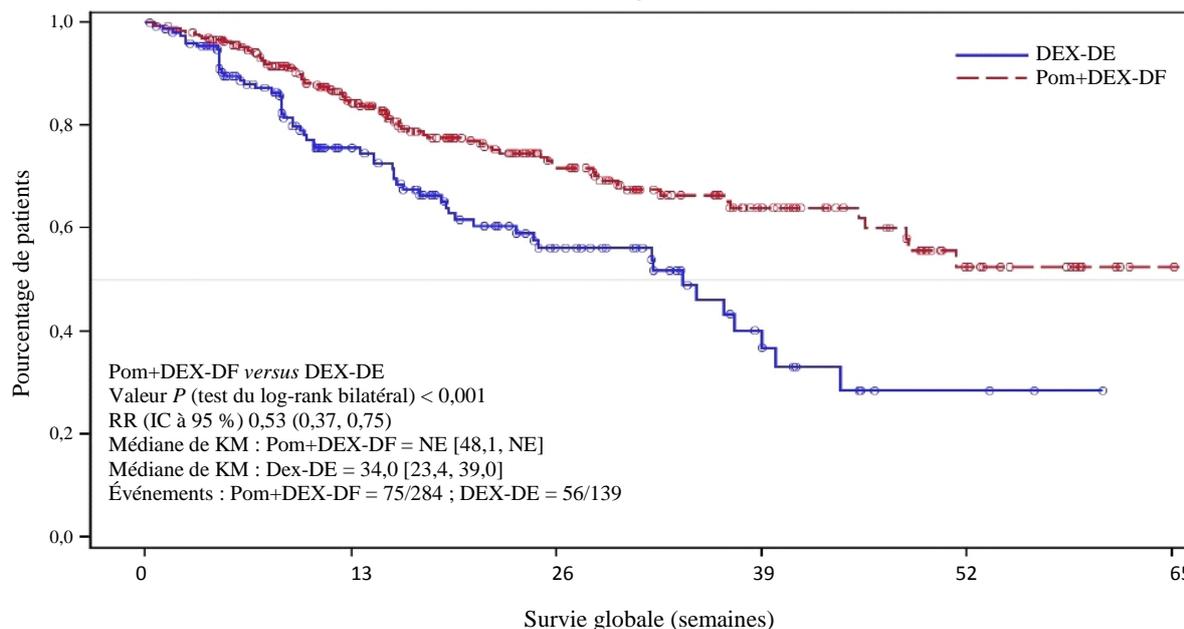
^b Intervalle de confiance à 95 % pour la durée médiane de survie globale.

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

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

Date de gel des données : 7 septembre 2012

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (Population ITT)



Date de gel des données : 7 septembre 2012

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Imnovid dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication du myélome multiple (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration d'une dose orale unique, l'absorption du pomalidomide est d'au moins 73 % et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est atteinte en 2 à 3 heures. L'exposition systémique (ASC : aire sous la courbe) au pomalidomide augmente de façon à peu près linéaire et dose-proportionnelle. Après administration de doses répétées, le rapport d'accumulation du pomalidomide est de 27 à 31 % sur l'ASC.

L'administration au cours d'un repas hyperlipidique et hypercalorique ralentit la vitesse d'absorption, en diminuant d'environ 27 % la C_{max} moyenne, mais a un effet minimal sur l'absorption totale, avec une diminution de 8 % de l'ASC moyenne. Par conséquent, le pomalidomide peut être administré au cours ou en dehors des repas.

Distribution

Le volume de distribution apparent (Vd/F) moyen du pomalidomide est de 62 à 138 litres à l'état d'équilibre. Après administration d'une dose de 2 mg une fois par jour pendant 4 jours chez des volontaires sains, le pomalidomide est distribué dans le sperme à une concentration représentant environ 67 % de la concentration plasmatique à 4 heures post-dose (environ le T_{max}). *In vitro*, la liaison des énantiomères du pomalidomide aux protéines plasmatiques humaines est de 12 % à 44 % et n'est pas dépendante de la concentration.

Biotransformation

Le pomalidomide est le principal composant en circulation (environ 70 % de la radioactivité plasmatique) *in vivo* après administration d'une dose orale unique de [¹⁴C]-pomalidomide (2 mg) chez des volontaires sains. Aucun métabolite n'est présent à une concentration supérieure à 10 % de la radioactivité de la molécule mère ou de la radioactivité totale dans le plasma.

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

Sur la base des données *in vitro*, le pomalidomide n'est pas un inhibiteur ou un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450 et il n'inhibe aucun des transporteurs de médicaments qui ont été étudiés. Il n'est pas attendu d'interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes en cas d'administration concomitante du pomalidomide avec des substrats de ces voies.

Élimination

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

Après administration d'une dose orale unique de [¹⁴C]-pomalidomide (2 mg) chez des volontaires sains, environ 73 % et 15 % de la dose radioactive sont éliminés dans les urines et les fèces respectivement, 2 % et 8 % du radiocarbone administré étant éliminés sous forme de pomalidomide dans les urines et les fèces.

Le pomalidomide est fortement métabolisé avant l'élimination, les métabolites résultants étant éliminés essentiellement par voie urinaire. Les trois métabolites majeurs présents dans les urines (formés par hydrolyse ou hydroxylation suivie d'une glucuroconjugaison) représentent environ 23 %, 17 % et 12 % respectivement de la dose éliminée dans les urines.

Les métabolites dépendants du CYP représentent environ 43 % de la radioactivité totale éliminée, tandis que les métabolites hydrolytiques non dépendants du CYP représentent 25 % de celle-ci,

l'élimination du pomalidomide sous forme inchangée représentant 10 % (2 % dans les urines et 8 % dans les fèces).

Pharmacocinétique de population

Selon une analyse pharmacocinétique de population utilisant un modèle bicompartimental, la clairance apparente (Cl/F) et le volume apparent de distribution dans le compartiment central (V_2/F) sont comparables chez les volontaires sains et les patients présentant un myélome multiple. Dans les tissus périphériques, le pomalidomide a été capté préférentiellement par les tumeurs, avec une clairance intercompartmentale apparente (Q/F) et un volume apparent de distribution dans le compartiment périphérique (V_3/F) 3,7 fois et 8 fois plus élevés respectivement que chez les volontaires sains.

Population pédiatrique

On ne dispose pas de données concernant l'administration de pomalidomide chez les enfants ou adolescents (< 18 ans).

Sujets âgés

Selon les analyses pharmacocinétiques de population chez des volontaires sains et des patients présentant un myélome multiple, il n'est pas observé d'effet significatif de l'âge (19 à 83 ans) sur la clairance du pomalidomide administré par voie orale. Dans les études cliniques, aucune adaptation posologique n'a été nécessaire chez les patients âgés (> 65 ans) recevant le pomalidomide. Voir rubrique 4.2.

Insuffisance rénale

Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que les paramètres pharmacocinétiques du pomalidomide n'étaient pas significativement modifiés chez les patients présentant une insuffisance rénale (définie par la clairance de la créatinine ou le débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe]) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale ($ClCr \geq 60$ ml/minute). L'exposition systémique (ASC) normalisée moyenne au pomalidomide était de 98,2 % avec un intervalle de confiance à 90 % [77,4 % à 120,6 %] chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30 et ≤ 45 ml/minute/ $1,73$ m²) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. L'exposition systémique (ASC) normalisée moyenne au pomalidomide était de 100,2 % avec un intervalle de confiance à 90 % [79,7 % à 127,0 %] chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ne nécessitant pas de dialyse ($ClCr < 30$ ml/minute ou DFGe < 30 ml/minute/ $1,73$ m²) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. L'exposition systémique (ASC) normalisée moyenne au pomalidomide était augmentée de 35,8 % avec un IC à 90 % [7,5 % à 70,0 %] chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère nécessitant des dialyses ($ClCr < 30$ ml/minute nécessitant des dialyses) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Les variations moyennes de l'exposition au pomalidomide dans chacun de ces groupes d'insuffisants rénaux ne nécessitent pas d'adaptation posologique.

Insuffisance hépatique

Les paramètres pharmacocinétiques sont légèrement modifiés chez les patients présentant une insuffisance hépatique (définie selon les critères de Child-Pugh) par rapport aux volontaires sains. Par rapport aux volontaires sains, l'exposition moyenne au pomalidomide est augmentée de 51 % (intervalle de confiance à 90 % [9 % à 110 %]) chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, de 58 % (intervalle de confiance à 90 % [13 % à 119 %]) chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et de 72 % (intervalle de confiance à 90 %, [24 % à 138 %]) chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Ces augmentations moyennes de l'exposition au pomalidomide dans chacun de ces groupes d'insuffisance hépatique ne nécessitent pas d'adaptation de la dose ou du schéma posologique (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Études de toxicologie en administration répétée

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

Chez le singe, le pomalidomide a été évalué dans des études en administration répétée d'une durée allant jusqu'à 9 mois. Dans ces études, les singes ont présenté une sensibilité plus élevée que les rats aux effets du pomalidomide. Les principales toxicités observées chez le singe étaient associées aux systèmes hématopoïétique et lymphoréticulaire. Dans l'étude de 9 mois chez le singe aux doses de 0,05, 0,1 et 1 mg/kg/jour, une morbidité et l'euthanasie précoce de six animaux ont été observées à la dose de 1 mg/kg ; elles ont été imputées aux effets immunosuppresseurs (infection staphylococcique, diminution des lymphocytes du sang périphérique, inflammation chronique du côlon, déplétion lymphoïde à l'histologie et hypocellularité médullaire) aux expositions élevées au pomalidomide (rapport d'exposition égal à 15 comparativement à une dose clinique de 4 mg). Ces effets immunosuppresseurs ont entraîné l'euthanasie précoce de quatre animaux en raison d'un mauvais état de santé (selles liquides, perte d'appétit, diminution de l'apport alimentaire et perte de poids) ; l'examen histopathologique de ces animaux a montré une inflammation chronique du côlon et une atrophie des villosités de l'intestin grêle. Une infection staphylococcique a été observée chez quatre singes ; trois de ces animaux ont répondu à une antibiothérapie et un est mort sans traitement. De plus, des observations compatibles avec une leucémie aiguë myéloblastique ont entraîné l'euthanasie d'un animal ; les observations cliniques et la pathologie clinique et/ou les anomalies médullaires constatées chez ce singe étaient en accord avec une immunosuppression. Une prolifération minimale ou légère des canaux biliaires accompagnée d'augmentations des ALAT et des Gamma GT a également été observée à la dose de 1 mg/kg/jour. L'examen des animaux soumis à une période de réversibilité a indiqué que tous les effets liés au traitement étaient réversibles dans les 8 semaines suivant l'arrêt du traitement, à l'exception de la prolifération des canaux biliaires intrahépatiques observée chez un animal du groupe 1 mg/kg/jour. La dose sans effet nocif observé (DSENO) a été de 0,1 mg/kg/jour (rapport d'exposition égal à 0,5 comparativement à une dose clinique de 4 mg).

Génotoxicité/Carcinogénicité

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

Fertilité et développement embryonnaire précoce

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

Développement embryonnaire et fœtal

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

Il n'a pas été mis en évidence de toxicité maternelle dans cette étude. Par conséquent, la DSENO

maternelle a été de 1 000 mg/kg/jour et la DSENO en termes de toxicité sur le développement a été < 25 mg/kg/jour (l'ASC_{24h} était de 34 340 ng•h/ml le 17^e jour de gestation à cette dose la plus faible testée et le rapport d'exposition était de 85 comparativement à une dose clinique de 4 mg). Chez le lapin, le pomalidomide administré à des doses allant de 10 à 250 mg/kg a induit des malformations embryonnaires et 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 constatées. À la dose de 250 mg/kg/jour, les malformations fœtales consistaient en anomalies des membres (flexion et/ou rotation des membres antérieurs et/ou postérieurs, doigts non attachés ou absents) et malformations osseuses associées (absence d'ossification métacarpienne, défaut d'alignement des phalanges et métarpes, doigt absent, absence d'ossification des phalanges et tibia court non ossifié ou courbé) ; dilatation modérée du ventricule latéral du cerveau ; position anormale de l'artère sous-clavière droite ; absence du lobe intermédiaire du poumon ; implantation basse des reins ; modifications de la morphologie hépatique ; ossification absente ou incomplète du pelvis ; augmentation du nombre moyen de côtes thoraciques surnuméraires et diminution du nombre moyen de tarses ossifiés. Une faible réduction de la prise de poids des mères, une diminution significative des triglycérides et une diminution significative des poids absolu et relatif de la rate ont été observées aux doses de 100 et 250 mg/kg/jour. La DSENO maternelle a été de 10 mg/kg/jour et la DSENO sur le développement a été inférieure 10 mg/kg/jour (l'ASC_{24h} était de 418 ng•h/ml le 19^e jour de gestation à cette dose la plus faible testée, soit une valeur similaire à celle obtenue avec une dose clinique de 4 mg).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Mannitol

Amidon pré-gélatinisé

Fumarate de stéaryle sodique

Enveloppe des gélules :

Gélule de 2 mg : gélatine, dioxyde de titane (E171), indigotine (E132), oxyde de fer jaune (E172), érythrosine (E127) et encre blanche.

Encre d'impression :

Gélule de 2 mg : encre blanche - gomme laque, dioxyde de titane (E171), siméthicone, propylène glycol (E1520) et hydroxyde d'ammonium (E527).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules sont conditionnées en plaquettes en polychlorure de vinyle (PVC)/polychlorotrifluoréthylène (PCTFE) avec pellicule en aluminium de type *push-through*.

Boîte de 21 gélules.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

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

Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Royaume-Uni

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

EU/1/13/850/002

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

Date de première autorisation : 05 août 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Imnovid 3 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 3 mg de pomalidomide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Imnovid 3 mg gélules : gélule en gélatine dure de taille 2 ayant une coiffe opaque bleu foncé et un corps opaque vert portant la mention « POML 3 mg » imprimée à l'encre blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

La dose initiale recommandée d'Imnovid est de 4 mg par voie orale une fois par jour pendant les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours. La dose recommandée de dexaméthasone est de 40 mg par voie orale une fois par jour les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours.

La posologie est ensuite maintenue ou modifiée en fonction des résultats des examens cliniques et des analyses biologiques.

Le traitement doit être arrêté en cas de progression de la maladie.

Modification de dose ou interruption du traitement par le pomalidomide

Les instructions concernant les réductions de dose et les interruptions du traitement de pomalidomide en cas d'effets indésirables hématologiques sont présentées dans le tableau ci-dessous :

- *Instructions pour les modifications de dose de pomalidomide*

Toxicité	Modification de la dose
Neutropénie <ul style="list-style-type: none"> • PNN* < 0,5 x 10⁹/l ou neutropénie fébrile (fièvre ≥ 38,5 °C et PNN < 1 x 10⁹/l) 	Interrompre le traitement par le pomalidomide, contrôler la NFS** une fois par semaine.
<ul style="list-style-type: none"> • Retour des PNN ≥ 1 x 10⁹/l 	Reprendre le traitement par le pomalidomide à la dose de 3 mg par jour.
<ul style="list-style-type: none"> • Pour chaque chute ultérieure < 0,5 x 10⁹/l 	Interrompre le traitement par le pomalidomide.
<ul style="list-style-type: none"> • Retour des PNN ≥ 1 x 10⁹/l 	Reprendre le traitement par le pomalidomide à une dose inférieure de 1 mg à la dose antérieure.
Thrombopénie <ul style="list-style-type: none"> • Numération plaquettaire < 25 x 10⁹/l 	Interrompre le traitement par le pomalidomide, contrôler la NFS** une fois par semaine.
<ul style="list-style-type: none"> • Retour des plaquettes ≥ 50 x 10⁹/l 	Reprendre le traitement par le pomalidomide à la dose de 3 mg par jour.
<ul style="list-style-type: none"> • Pour chaque chute ultérieure < 25 x 10⁹/l 	Interrompre le traitement par le pomalidomide.
<ul style="list-style-type: none"> • Retour des plaquettes ≥ 50 x 10⁹/l 	Reprendre le traitement par le pomalidomide à une dose inférieure de 1 mg à la dose antérieure.

* PNN – polynucléaires neutrophiles ; ** NFS – numération formule sanguine ;

Pour commencer un nouveau cycle de pomalidomide, le taux de neutrophiles doit être ≥ 1 x 10⁹/l et le taux de plaquettes ≥ 50 x 10⁹/l.

En cas de neutropénie, l'utilisation de facteurs de croissance doit être envisagée.

En cas d'autres effets indésirables de grade 3 ou 4 jugés comme étant liés au pomalidomide, le traitement doit être interrompu et repris à une dose inférieure de 1 mg à la dose antérieure après résolution de l'effet indésirable à un grade ≤ 2, à l'appréciation du médecin.

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

L'interruption ou l'arrêt du traitement par le pomalidomide doit être envisagé(e) en cas d'éruption cutanée de grade 2 ou 3. Le traitement par le pomalidomide doit être arrêté en cas d'angioedème, d'éruption cutanée de grade 4, d'éruption exfoliatrice ou bulleuse, et ne doit pas être repris après la résolution de ces réactions.

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 %.

- *Instructions pour les modifications de dose de dexaméthasone*

Toxicité	Modification de 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 antagoniste H ₂ ou équivalent et diminuer la dose d'un palier lors de la reprise du traitement.
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. Lors de la reprise du traitement, diminuer la dose d'un palier.
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.
Hyperglycémie de grade ≥ 3	Diminuer la dose d'un palier. Traiter par insuline ou hypoglycémifiants oraux comme nécessaire.
Pancréatite aiguë	Arrêter le traitement par la dexaméthasone.
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.

Paliers de réduction de dose de dexaméthasone :

Paliers de réduction de dose (≤ 75 ans) : dose initiale 40 mg ; palier de dose -1 20 mg ; palier de dose -2 10 mg les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de traitement de 28 jours.

Paliers de réduction de dose (> 75 ans) : dose initiale 20 mg ; palier de dose -1 12 mg ; palier de dose -2 8 mg les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de traitement de 28 jours.

Si la récupération des toxicités est prolongée au-delà de 14 jours, la dose de dexaméthasone doit être diminuée d'un palier.

Populations particulières

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Imnovid chez les enfants âgés de 0 à 17 ans dans l'indication de myélome multiple.

Sujets âgés

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

Insuffisance hépatique

Les patients ayant un taux sérique de bilirubine totale > 2,0 mg/dl étaient exclus des études cliniques. L'insuffisance hépatique a un effet modeste sur la pharmacocinétique du pomalidomide (voir

rubrique 5.2). Aucune adaptation de la dose initiale de pomalidomide n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique définie selon les critères de Child-Pugh. Cependant, la survenue d'effets indésirables doit être surveillée attentivement chez les patients présentant une insuffisance hépatique et une réduction de la dose ou l'interruption du traitement par le pomalidomide doit être envisagée si nécessaire.

Mode d'administration

Voie orale.

Imnovid doit être pris 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 d'Imnovid pendant une journée, il doit prendre la dose normale prescrite à l'heure habituelle le lendemain. La dose ne doit pas être ajustée pour compenser une dose omise les jours précédents.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tératogénicité

Le pomalidomide ne doit pas être pris pendant la grossesse car un effet tératogène est attendu. Le pomalidomide est structurellement proche du thalidomide. Le thalidomide est un tératogène humain connu qui provoque des anomalies congénitales graves, potentiellement létales, chez l'enfant à naître. Chez le rat et le lapin, le pomalidomide a été tératogène lorsqu'il a été administré pendant la phase d'organogenèse majeure (voir rubrique 5.3).

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

Critères définissant pour une femme l'impossibilité de procréer

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

- âge \geq 50 ans et aménorrhée naturelle depuis au moins 1 an*
- ménopause précoce confirmée par un gynécologue spécialisé
- salpingo-ovariectomie bilatérale ou hystérectomie
- génotype XY, syndrome de Turner, agénésie utérine.

* L'aménorrhée faisant suite au traitement d'un cancer ou pendant l'allaitement ne suffit pas à exclure un risque de grossesse.

Information des patients

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

- la patiente comprend les risques tératogènes attendus pour l'enfant à naître
- elle comprend la nécessité d'une contraception efficace, sans interruption, débutée 4 semaines avant le traitement, poursuivie pendant toute la durée du traitement et jusque 4 semaines après la fin de celui-ci
- même en cas d'aménorrhée, toute femme en âge de procréer doit suivre tous les conseils pour une contraception efficace
- elle doit être en mesure de respecter les mesures de contraception efficaces
- elle est informée et comprend les conséquences potentielles d'une grossesse et la nécessité de consulter rapidement un médecin s'il existe un risque de grossesse

- elle comprend la nécessité de commencer le traitement dès que le pomalidomide lui a été délivré suite à un test de grossesse négatif
- elle comprend la nécessité et accepte de faire un test de grossesse toutes les 4 semaines durant le traitement, sauf en cas de stérilisation tubaire confirmée
- elle confirme avoir bien compris les risques et les mesures de précaution nécessaires pour l'utilisation du pomalidomide.

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

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

Pour les patients masculins traités par pomalidomide, les données pharmacocinétiques ont montré que le pomalidomide était présent dans le sperme humain. À titre de précaution, tous les patients masculins traités par pomalidomide doivent remplir les conditions suivantes:

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

Contraception

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

Voici des exemples de méthodes de contraception adaptées :

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

En raison du risque accru d'accidents thrombo-emboliques veineux chez les patients atteints de myélome multiple et traités par l'association pomalidomide et dexaméthasone, l'utilisation de pilules œstro-progestatives n'est pas recommandée (voir également rubrique 4.5). Si la patiente est sous pilule œstro-progestative, elle devra passer à une autre méthode contraceptive c'est-à-dire une des méthodes citées ci-dessus. Le risque thrombo-embolique 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 la dexaméthasone (voir rubrique 4.5).

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

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

Tests de grossesse

Le type de test utilisé est fonction des pratiques locales mais il doit être d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml et pratiqué sous la responsabilité d'un médecin chez les femmes en âge de procréer, comme indiqué ci-dessous. Cette obligation s'applique également aux femmes en âge de procréer pratiquant une abstinence totale et continue. Idéalement, le test de grossesse, la prescription et la délivrance du médicament auront lieu le même jour. La délivrance du pomalidomide aux femmes en âge de procréer doit avoir lieu dans les 7 jours suivant la prescription.

Avant de commencer le traitement

Un test de grossesse doit être fait sous contrôle médical lors de la consultation ou dans les 3 jours précédant la consultation où le pomalidomide est prescrit si la patiente utilise une contraception efficace depuis au moins 4 semaines. Le test doit confirmer que la patiente n'est pas enceinte au moment où elle débute le traitement par le pomalidomide.

Suivi et arrêt du traitement

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

Chez l'homme

Le pomalidomide est présent dans le sperme humain pendant le traitement. À titre de précaution, et en tenant compte de l'allongement possible du temps d'élimination dans les populations particulières telles que les patients insuffisants rénaux, tous les patients masculins traités par le pomalidomide, y compris les patients vasectomisés, doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement, en cas d'interruption des prises, et pendant 7 jours à l'issue du traitement si leur partenaire est enceinte ou en âge de procréer et n'utilise pas de méthode contraceptive.

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

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 7 jours après l'arrêt du traitement par le pomalidomide.

Guide d'aide à la prescription, restrictions de prescription et de délivrance

Afin d'aider les patients à éviter toute exposition fœtale au pomalidomide, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira aux professionnels de la santé des documents explicatifs renforçant les mises en garde relatives à la tératogénicité attendue du pomalidomide, qui proposent des conseils pour la mise en place d'une contraception préalable au traitement et fournissent 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 d'information destinée aux patients et/ou un document équivalent en fonction du système national de carte-patient utilisé. Un système national de distribution contrôlée a été mis en place en collaboration avec chaque autorité compétente nationale. Le système de distribution contrôlée 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 de données détaillées relatives à l'indication afin de surveiller l'utilisation hors AMM sur le territoire national. Dans l'idéal, le test de grossesse, la prescription et la délivrance du médicament doivent avoir lieu le même jour. La délivrance du pomalidomide aux femmes en âge de procréer doit avoir lieu dans les 7 jours suivant la prescription et après un test de grossesse négatif effectué sous contrôle médical.

La prescription doit être limitée à 4 semaines de traitement au maximum chez les femmes en âge de procréer et à 12 semaines au maximum chez tous les autres patients.

Effets indésirables hématologiques

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

Événements thrombo-emboliques

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

Neuropathie périphérique

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

Dysfonctionnement cardiaque sévère

Les patients présentant un dysfonctionnement cardiaque sévère (insuffisance cardiaque congestive [classe III ou IV de la New York Heart Association], infarctus du myocarde au cours des 12 mois précédant le début de l'étude, angor instable ou mal contrôlé) étaient exclus des études cliniques du pomalidomide. Des événements d'insuffisance cardiaque, incluant des cas d'insuffisance cardiaque congestive et d'œdème pulmonaire (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'une insuffisance cardiaque doivent être prises lorsque le traitement par le pomalidomide est envisagé chez ces patients.

Syndrome de lyse tumorale

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

Cancers secondaires au traitement

Des cancers secondaires, par exemple des cancers cutanés non mélanocytaires, ont été rapportés chez des patients recevant le pomalidomide (voir rubrique 4.8). Les médecins doivent évaluer soigneusement les patients avant et pendant le traitement en utilisant les méthodes habituelles de dépistage des cancers pour surveiller le développement de cancers secondaires et instaurer un traitement s'il est indiqué.

Réactions allergiques

Des cas d'angioedème et de réactions cutanées sévères ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les patients ayant des antécédents de réactions allergiques graves au thalidomide ou au lénalidomide étaient exclus des études cliniques. Ces patients peuvent avoir un risque accru de réactions d'hypersensibilité et ne doivent pas être traités par le pomalidomide. L'interruption ou l'arrêt du traitement par le pomalidomide doit être envisagé(e) en cas d'éruption cutanée de grade 2 ou 3. Le traitement par le pomalidomide doit être arrêté définitivement en cas d'angioedème, d'éruption cutanée de grade 4, d'éruption exfoliatrice ou bulleuse.

Étourdissements et confusion

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

Pneumopathie interstitielle diffuse

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse et des événements associés, tels que des cas de pneumonie, ont été observés avec le pomalidomide. En cas d'apparition subite ou d'aggravation inexplicable de symptômes pulmonaires, une évaluation attentive du patient doit être réalisée afin d'éliminer le diagnostic de pneumopathie interstitielle diffuse. Le traitement par le pomalidomide doit être suspendu pendant l'évaluation de ces symptômes. Si une pneumopathie interstitielle diffuse est diagnostiquée, un traitement approprié doit être instauré. Le traitement par le pomalidomide ne doit être repris qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

Affections hépatiques

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

Infections

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

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

Effet d'Imnovid sur d'autres médicaments

Il n'est pas attendu que le pomalidomide provoque des interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes en raison d'une inhibition ou induction des isoenzymes du cytochrome P450 ou d'une inhibition des transporteurs lorsqu'il est administré en association avec des substrats de ces enzymes ou transporteurs. Le potentiel de telles interactions médicamenteuses, 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 Innovid

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

Dexaméthasone

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

Les effets de la dexaméthasone sur la warfarine ne sont pas connus. Une surveillance étroite de la concentration de la warfarine est conseillée pendant le traitement.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

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

Grossesse

Un effet tératogène du pomalidomide est attendu chez l'être humain. Le pomalidomide est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions de prévention de la grossesse sont remplies, voir rubriques 4.3 et 4.4.

Allaitement

On ignore si le pomalidomide est excrété dans le lait maternel. Après administration chez des rates allaitantes, le pomalidomide a été détecté dans le lait. Compte tenu du risque d'effets indésirables du

pomalidomide chez l'enfant allaité, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement en prenant en compte l'importance du médicament pour la mère.

Fécondité

Le pomalidomide a eu des effets délétères sur la fécondité et il a été tératogène chez l'animal. Après administration chez des lapines gestantes, le pomalidomide a traversé la barrière placentaire et a été détecté dans le sang des fœtus, voir rubrique 5.3.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques ont été des affections hématologiques et du système lymphatique, dont anémie (45,7 %), neutropénie (45,3 %) et thrombopénie (27 %) ; des troubles généraux et des anomalies au site d'administration dont fatigue (28,3 %), pyrexie (21 %) et œdème périphérique (13 %) et des infections et infestations dont pneumonie (10,7 %). Des effets indésirables de neuropathie périphérique ont été rapportés chez 12,3 % des patients et des événements thrombo-emboliques veineux (ETV) chez 3,3 % des patients. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés ont été des affections hématologiques et du système lymphatique, dont neutropénie (41,7 %), anémie (27 %) et thrombopénie (20,7 %) ; des infections et infestations dont pneumonie (9 %) et des troubles généraux et des anomalies au site d'administration dont fatigue (4,7 %), pyrexie (3 %) et 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 des événements thrombo-emboliques veineux (1,7 %).

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

Liste tabulée des effets indésirables

Dans l'étude randomisée CC-4047-MM-003, 302 patients présentant un myélome multiple en rechute et réfractaire ont été traités par le pomalidomide 4 mg administré une fois par jour pendant 21 jours de chaque cycle de 28 jours en association avec une dose faible de dexaméthasone une fois par semaine.

Les effets indésirables observés chez les patients ayant reçu l'association pomalidomide plus dexaméthasone sont présentés ci-dessous classés par systèmes d'organes (SOC) et par fréquence pour tous les effets indésirables et pour les effets indésirables de grade 3 ou 4.

Les fréquences des effets indésirables sont celles qui ont été rapportées dans le groupe pomalidomide plus dexaméthasone de l'étude CC-4047-MM-003 (n=302) et qui sont issues des données de pharmacovigilance. Au sein de chaque SOC et de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies conformément aux recommandations en vigueur comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$).

Classe de système/organe /Terme préférentiel	Effets indésirables de tous grades / fréquence	Effets indésirables de grade 3-4 / fréquence
Infections et infestations	<p><u>Très fréquent</u> Pneumonie (infections bactériennes, virales et fongiques, y compris infections opportunistes)</p> <p><u>Fréquent</u> Septicémie neutropénique Broncho-pneumonie Bronchite Infection respiratoire Infection des voies respiratoires supérieures Rhinopharyngite Zona</p> <p><u>Fréquence indéterminée</u> Réactivation de l'hépatite B</p>	<p><u>Fréquent</u> Septicémie neutropénique Pneumonie (infections bactériennes, virales et fongiques, y compris infections opportunistes) Broncho-pneumonie Infection respiratoire Infection des voies respiratoires supérieures</p> <p><u>Peu fréquent</u> Bronchite Zona</p> <p><u>Fréquence indéterminée</u> Réactivation de l'hépatite B</p>
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	<p><u>Peu fréquent</u> Carcinome basocellulaire Carcinome spinocellulaire</p>	<p><u>Peu fréquent</u> Carcinome basocellulaire Carcinome spinocellulaire</p>
Affections hématologiques et du système lymphatique	<p><u>Très fréquent</u> Neutropénie Thrombopénie Leucopénie Anémie</p> <p><u>Fréquent</u> Neutropénie fébrile Pancytopénie*</p>	<p><u>Très fréquent</u> Neutropénie Thrombopénie Anémie</p> <p><u>Fréquent</u> Neutropénie fébrile Leucopénie Pancytopénie*</p>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<p><u>Très fréquent</u> Diminution de l'appétit</p> <p><u>Fréquent</u> Hyperkaliémie Hyponatrémie Hyperuricémie*</p> <p><u>Peu fréquent</u> Syndrome de lyse tumorale*</p>	<p><u>Fréquent</u> Hyperkaliémie Hyponatrémie Hyperuricémie*</p> <p><u>Peu fréquent</u> Diminution de l'appétit Syndrome de lyse tumorale*</p>
Affections psychiatriques	<p><u>Fréquent</u> Confusion</p>	<p><u>Fréquent</u> Confusion</p>

Classe de système/organe /Terme préférentiel	Effets indésirables de tous grades / fréquence	Effets indésirables de grade 3–4 / fréquence
Affections du système nerveux	<p><u>Fréquent</u> Diminution du niveau de conscience Neuropathie périphérique sensitive Étourdissements Tremblements Hémorragie intracrânienne*</p> <p><u>Peu fréquent</u> Accident vasculaire cérébral*</p>	<p><u>Fréquent</u> Diminution du niveau de conscience</p> <p><u>Peu fréquent</u> Neuropathie périphérique sensitive Étourdissements Tremblements Accident vasculaire cérébral* Hémorragie intracrânienne*</p>
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<p><u>Fréquent</u> Vertiges</p>	<p><u>Fréquent</u> Vertiges</p>
Affections vasculaires	<p><u>Fréquent</u> Thrombose veineuse profonde</p>	<p><u>Peu fréquent</u> Thrombose veineuse profonde</p>
Affections cardiaques	<p><u>Fréquent</u> Insuffisance cardiaque* Fibrillation auriculaire* Infarctus du myocarde*</p>	<p><u>Fréquent</u> <u>Insuffisance cardiaque*</u> Fibrillation auriculaire*</p> <p><u>Peu fréquent</u> Infarctus du myocarde*</p>
Affections du système immunitaire	<p><u>Fréquent</u> Angioœdème* Urticaire*</p>	<p><u>Peu fréquent</u> Angioœdème* Urticaire*</p>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<p><u>Très fréquent</u> Dyspnée Toux</p> <p><u>Fréquent</u> Embolie pulmonaire Épistaxis* Pneumopathie interstitielle diffuse *</p>	<p><u>Fréquent</u> Dyspnée</p> <p><u>Peu fréquent</u> Embolie pulmonaire Toux Épistaxis* Pneumopathie interstitielle diffuse *</p>

Classe de système/organe /Terme préférentiel	Effets indésirables de tous grades / fréquence	Effets indésirables de grade 3–4 / fréquence
Affections gastro-intestinales	<p><u>Très fréquent</u> Diarrhée Nausées Constipation</p> <p><u>Fréquent</u> Vomissements Hémorragie gastro-intestinale</p>	<p><u>Fréquent</u> Diarrhée Vomissements Constipation</p> <p><u>Peu fréquent</u> Nausées Hémorragie gastro-intestinale</p>
Affections hépatobiliaires	<p><u>Peu fréquent</u> Hyperbilirubinémie Hépatite*</p>	<p><u>Peu fréquent</u> Hyperbilirubinémie</p>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<p><u>Fréquent</u> Éruption cutanée Prurit</p>	<p><u>Fréquent</u> Éruption cutanée</p>
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<p><u>Très fréquent</u> Douleur osseuse Spasmes musculaires</p>	<p><u>Fréquent</u> Douleur osseuse</p> <p><u>Peu fréquent</u> Spasmes musculaires</p>
Affections du rein et des voies urinaires	<p><u>Fréquent</u> Insuffisance rénale Rétention urinaire</p>	<p><u>Fréquent</u> Insuffisance rénale</p> <p><u>Peu fréquent</u> Rétention urinaire</p>
Affections des organes de reproduction et du sein	<p><u>Fréquent</u> Douleurs pelviennes</p>	<p><u>Fréquent</u> Douleurs pelviennes</p>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<p><u>Très fréquent</u> Fatigue Pyrexie Œdème périphérique</p>	<p><u>Fréquent</u> Fatigue Pyrexie Œdème périphérique</p>

Classe de système/organe /Terme préférentiel	Effets indésirables de tous grades / fréquence	Effets indésirables de grade 3–4 / fréquence
Investigations	<p>Fréquent Diminution du taux de neutrophiles Diminution du taux de leucocytes Diminution du taux de plaquettes Augmentation de l'alanine aminotransférase Augmentation du taux d'acide urique*</p>	<p>Fréquent Diminution du taux de neutrophiles Diminution du taux de leucocytes Diminution du taux de plaquettes Augmentation de l'alanine aminotransférase</p> <p>Peu fréquent Augmentation du taux d'acide urique *</p>

* Identifiés à partir des données de pharmacovigilance, les fréquences étant basées sur les données des études cliniques.

Description de certains effets indésirables

Tératogénicité

Le pomalidomide est structurellement proche du thalidomide. Le thalidomide est une substance active tératogène connue chez l'homme qui provoque des anomalies congénitales graves, potentiellement létales, chez l'enfant à naître. Chez le rat et le lapin, le pomalidomide a été tératogène lorsqu'il a été administré pendant la phase d'organogenèse majeure (voir rubriques 4.6 et 5.3). Si le pomalidomide est pris pendant la grossesse, un effet tératogène du pomalidomide est attendu chez l'être humain (voir rubrique 4.4).

Neutropénie et thrombopénie

Une neutropénie a été observée chez 45,3 % des patients recevant le pomalidomide plus dexaméthasone à dose faible (Pom + Dex-DF) et chez 19,5 % des patients recevant la dexaméthasone à dose élevée (Dex-DE). La neutropénie a été de grade 3 ou 4 chez 41,7 % des patients recevant Pom + Dex-DF *versus* 14,8 % des patients recevant Dex-DE. Chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF, les cas de neutropénie grave ont été peu fréquents (2,0 % des patients) ; la neutropénie n'a pas entraîné l'arrêt du traitement et a nécessité une interruption du traitement chez 21,0 % des patients et une réduction de la dose chez 7,7 % des patients.

Une neutropénie fébrile (NF) a été rapportée chez 6,7 % des patients recevant Pom + Dex-DF et chez aucun patient recevant Dex-DE. Tous les événements ont été décrits comme étant de grade 3 ou 4. La NF a été rapportée comme grave chez 4,0 % des patients. Elle a nécessité une interruption du traitement chez 3,7 % des patients, une réduction de la dose chez 1,3 % des patients et n'a pas entraîné d'arrêts du traitement.

Une thrombopénie a été rapportée chez 27,0 % des patients recevant Pom + Dex-DF et chez 26,8 % des patients recevant Dex-DE. La thrombopénie a été de grade 3 ou 4 chez 20,7 % des patients recevant Pom + Dex-DF et chez 24,2 % des patients recevant Dex-DE. Chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF, la thrombopénie a été grave chez 1,7 % des patients, a nécessité une réduction de la dose chez 6,3 % des patients, une interruption du traitement chez 8 % et l'arrêt du traitement chez 0,7 % des patients (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Infections

Les infections ont été l'effet indésirable non hématologique le plus fréquent ; des infections ont été rapportées chez 55,0 % des patients recevant Pom + Dex-DF et chez 48,3 % des patients recevant Dex-DE. Dans la moitié des cas environ, ces infections étaient de grade 3 ou 4 : 24,0 % chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF et 22,8 % chez les patients recevant Dex-DE.

Chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF, les infections les plus fréquentes ont été des pneumonies et des infections des voies respiratoires supérieures (10,7 % et 9,3 % des patients

respectivement) ; 24,3 % des infections ont été rapportées comme graves et des infections fatales (grade 5) sont survenues chez 2,7 % des patients traités. Chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF, les infections ont entraîné l'arrêt du traitement chez 2,0 % des patients, une interruption du traitement chez 14,3 % des patients et une réduction de la dose chez 1,3 % des patients.

Événements thrombo-emboliques

Des événements thrombo-emboliques veineux (ETV) ont été rapportés chez 3,3 % des patients recevant Pom + Dex-DF et 2,0 % des patients recevant Dex-DE. Des événements de grade 3 ou 4 sont survenus chez 1,3 % des patients recevant Pom + Dex-DF et chez aucun patient recevant Dex-DE. Chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF, des ETV ont été décrits comme graves chez 1,7 % des patients, aucun événement fatal n'a été rapporté dans les études cliniques et l'ETV n'a pas été associé à un arrêt du traitement.

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

Neuropathie périphérique

Les patients présentant une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 avant l'inclusion étaient exclus des études cliniques. Une neuropathie périphérique, essentiellement de grade 1 ou 2, est survenue chez 12,3 % des patients recevant Pom + Dex-DF et chez 10,7 % des patients recevant Dex-DE. Des événements de grade 3 ou 4 sont survenus chez 1,0 % des patients recevant Pom + Dex-DF et chez 1,3 % des patients recevant Dex-DE. Chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF, aucun événement de neuropathie périphérique n'a été rapporté comme grave dans les études cliniques et la neuropathie périphérique a entraîné l'arrêt du traitement chez 0,3 % des patients (voir rubrique 4.4).

Le délai médian d'apparition de la neuropathie a été de 2,1 semaines et variait de 0,1 à 48,3 semaine(s). Le délai médian a été plus court chez les patients recevant Dex-DE que chez les patients recevant Pom + Dex-DF (1,3 semaine *versus* 2,1 semaines).

Le délai médian de résolution a été de 22,4 semaines chez les patients recevant Pom + Dex-DF et de 13,6 semaines chez les patients recevant Dex-DE. La limite inférieure de l'IC à 95 % était de 5,3 semaines chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF et de 2,0 semaines chez les patients recevant Dex-DE.

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.

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 et à des doses répétées de 10 mg une fois par jour chez des patients atteints d'un myélome multiple. Il n'a pas été rapporté d'effets indésirables graves liés à un surdosage. Le pomalidomide a été éliminé par hémodialyse. En cas de surdosage, un traitement symptomatique est recommandé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agent immunomodulateur. 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.

Efficacité et sécurité clinique

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

Les patients du groupe Pom+Dex-DF ont reçu 4 mg de pomalidomide par voie orale les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours. La dexaméthasone à dose faible (40 mg) était administrée une fois par jour les jours 1, 8, 15 et 22 d'un cycle de 28 jours. Pour le groupe Dex-DE, la dexaméthasone (40 mg) était administrée une fois par jour les jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 d'un cycle de 28 jours. Chez les patients de plus de 75 ans, la dose initiale de dexaméthasone était de 20 mg. Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie.

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

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

Une synthèse de la survie sans progression est présentée dans le tableau 1 pour la population ITT. La figure 1 présente la courbe de Kaplan-Meier pour la SSP dans la population ITT.

Tableau 1 : Durée de survie sans progression déterminée par l'analyse de l'IRAC selon les critères IMWG (test du log-rank stratifié) (Population ITT)

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

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

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

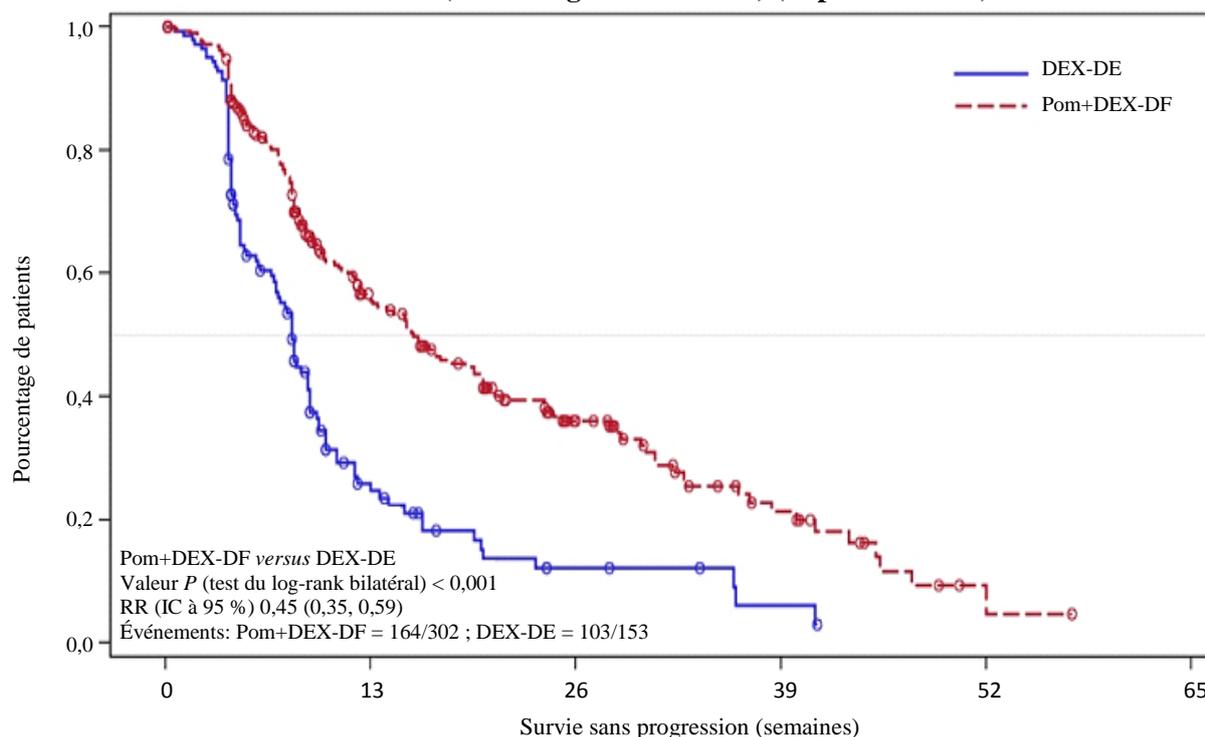
^b Intervalle de confiance à 95 % pour la durée médiane de survie sans progression.

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

^d La valeur *P* est basée sur un test du log-rank stratifié selon les mêmes facteurs de stratification que le modèle de Cox ci-dessus.

Date de gel des données : 7 septembre 2012

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 : 7 septembre 2012

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

Une synthèse de la survie globale est présentée dans le tableau 2 pour la population ITT. La figure 2 présente la courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale 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 2 : 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 P (test du log-rank bilatéral) ^d		< 0,001	

Note : IC = intervalle de confiance ; NE = non estimable.

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

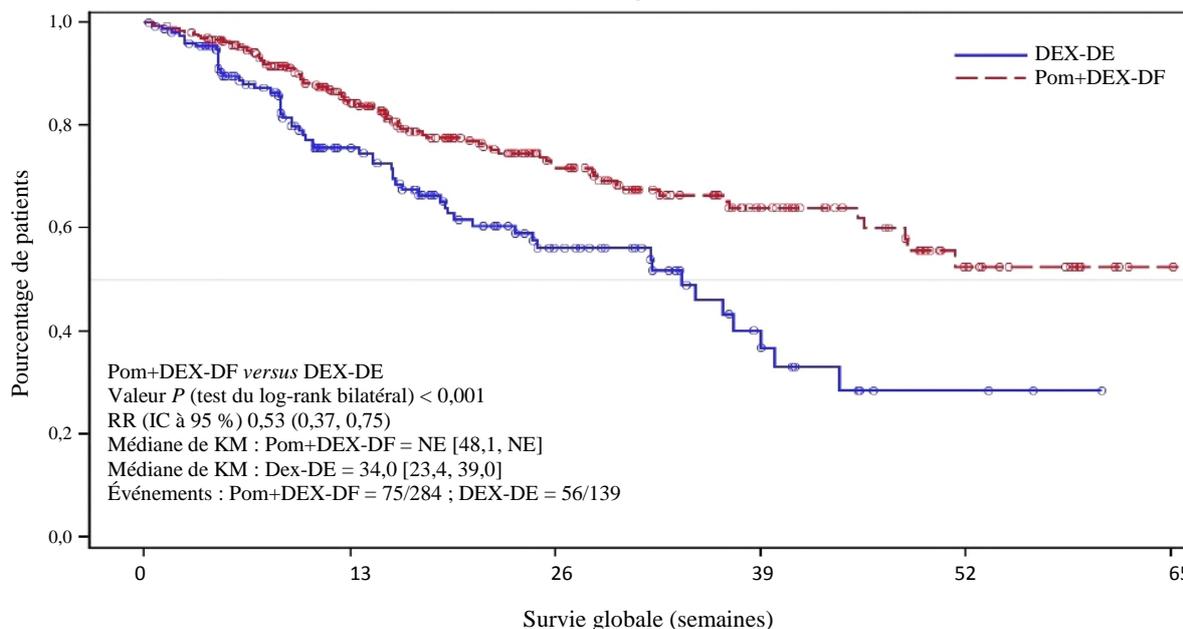
^b Intervalle de confiance à 95 % pour la durée médiane de survie globale.

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

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

Date de gel des données : 7 septembre 2012

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (Population ITT)



Date de gel des données : 7 septembre 2012

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Imnovid dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication du myélome multiple (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration d'une dose orale unique, l'absorption du pomalidomide est d'au moins 73 % et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est atteinte en 2 à 3 heures. L'exposition systémique (ASC : aire sous la courbe) au pomalidomide augmente de façon à peu près linéaire et dose-proportionnelle. Après administration de doses répétées, le rapport d'accumulation du pomalidomide est de 27 à 31 % sur l'ASC.

L'administration au cours d'un repas hyperlipidique et hypercalorique ralentit la vitesse d'absorption, en diminuant d'environ 27 % la C_{max} moyenne, mais a un effet minimal sur l'absorption totale, avec une diminution de 8 % de l'ASC moyenne. Par conséquent, le pomalidomide peut être administré au cours ou en dehors des repas.

Distribution

Le volume de distribution apparent (Vd/F) moyen du pomalidomide est de 62 à 138 litres à l'état d'équilibre. Après administration d'une dose de 2 mg une fois par jour pendant 4 jours chez des volontaires sains, le pomalidomide est distribué dans le sperme à une concentration représentant environ 67 % de la concentration plasmatique à 4 heures post-dose (environ le T_{max}). *In vitro*, la liaison des énantiomères du pomalidomide aux protéines plasmatiques humaines est de 12 % à 44 % et n'est pas dépendante de la concentration.

Biotransformation

Le pomalidomide est le principal composant en circulation (environ 70 % de la radioactivité plasmatique) *in vivo* après administration d'une dose orale unique de [¹⁴C]-pomalidomide (2 mg) chez des volontaires sains. Aucun métabolite n'est présent à une concentration supérieure à 10 % de la radioactivité de la molécule mère ou de la radioactivité totale dans le plasma.

Les principales voies métaboliques de la radioactivité excrétée sont une hydroxylation suivie d'une glucuroconjugaison ou d'une hydrolyse. *In vitro*, le CYP1A2 et le CYP3A4 ont été identifiés comme les principales enzymes impliquées dans l'hydroxylation du pomalidomide induite par le CYP, avec des contributions supplémentaires minimales du CYP2C19 et du CYP2D6. Le pomalidomide est également un substrat de la glycoprotéine P *in vitro*. L'administration concomitante de pomalidomide avec le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4/5 et de la P-gp ou avec la carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4/5, n'a pas eu d'effets cliniquement pertinents sur l'exposition au pomalidomide. L'administration concomitante de fluvoxamine, un inhibiteur puissant du CYP1A2, et de pomalidomide en présence de kétoconazole a augmenté de 107 % l'exposition moyenne au pomalidomide (intervalle de confiance à 90 % [91 % à 124 %]) par rapport au pomalidomide plus kétoconazole. Dans une seconde étude menée pour évaluer la contribution d'un inhibiteur du CYP1A2 seul aux modifications du métabolisme, l'administration concomitante de la fluvoxamine seule et du pomalidomide a augmenté de 125 % l'exposition moyenne au pomalidomide [intervalle de confiance à 90 %, 98 % à 157 %] par rapport au pomalidomide administré seul. En cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP1A2 (par exemple ciprofloxacine, énoxacin et fluvoxamine) avec le pomalidomide, la dose de pomalidomide doit être réduite de 50 %. Après administration de pomalidomide chez des fumeurs, le tabagisme étant connu comme induisant l'isoenzyme CYP1A2, il n'a pas été observé d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au pomalidomide par rapport à celle observée chez les non-fumeurs.

Sur la base des données *in vitro*, le pomalidomide n'est pas un inhibiteur ou un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450 et il n'inhibe aucun des transporteurs de médicaments qui ont été étudiés. Il n'est pas attendu d'interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes en cas d'administration concomitante du pomalidomide avec des substrats de ces voies.

Élimination

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

Après administration d'une dose orale unique de [¹⁴C]-pomalidomide (2 mg) chez des volontaires sains, environ 73 % et 15 % de la dose radioactive sont éliminés dans les urines et les fèces respectivement, 2 % et 8 % du radiocarbone administré étant éliminés sous forme de pomalidomide dans les urines et les fèces.

Le pomalidomide est fortement métabolisé avant l'élimination, les métabolites résultants étant éliminés essentiellement par voie urinaire. Les trois métabolites majeurs présents dans les urines (formés par hydrolyse ou hydroxylation suivie d'une glucuroconjugaison) représentent environ 23 %, 17 % et 12 % respectivement de la dose éliminée dans les urines.

Les métabolites dépendants du CYP représentent environ 43 % de la radioactivité totale éliminée, tandis que les métabolites hydrolytiques non dépendants du CYP représentent 25 % de celle-ci,

l'élimination du pomalidomide sous forme inchangée représentant 10 % (2 % dans les urines et 8 % dans les fèces).

Pharmacocinétique de population

Selon une analyse pharmacocinétique de population utilisant un modèle bicompartimental, la clairance apparente (Cl/F) et le volume apparent de distribution dans le compartiment central (V_2/F) sont comparables chez les volontaires sains et les patients présentant un myélome multiple. Dans les tissus périphériques, le pomalidomide a été capté préférentiellement par les tumeurs, avec une clairance intercompartmentale apparente (Q/F) et un volume apparent de distribution dans le compartiment périphérique (V_3/F) 3,7 fois et 8 fois plus élevés respectivement que chez les volontaires sains.

Population pédiatrique

On ne dispose pas de données concernant l'administration de pomalidomide chez les enfants ou adolescents (< 18 ans).

Sujets âgés

Selon les analyses pharmacocinétiques de population chez des volontaires sains et des patients présentant un myélome multiple, il n'est pas observé d'effet significatif de l'âge (19 à 83 ans) sur la clairance du pomalidomide administré par voie orale. Dans les études cliniques, aucune adaptation posologique n'a été nécessaire chez les patients âgés (> 65 ans) recevant le pomalidomide. Voir rubrique 4.2.

Insuffisance rénale

Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que les paramètres pharmacocinétiques du pomalidomide n'étaient pas significativement modifiés chez les patients présentant une insuffisance rénale (définie par la clairance de la créatinine ou le débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe]) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale ($ClCr \geq 60$ ml/minute). L'exposition systémique (ASC) normalisée moyenne au pomalidomide était de 98,2 % avec un intervalle de confiance à 90 % [77,4 % à 120,6 %] chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30 et ≤ 45 ml/minute/ $1,73$ m²) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. L'exposition systémique (ASC) normalisée moyenne au pomalidomide était de 100,2 % avec un intervalle de confiance à 90 % [79,7 % à 127,0 %] chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ne nécessitant pas de dialyse ($ClCr < 30$ ml/minute ou DFGe < 30 ml/minute/ $1,73$ m²) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. L'exposition systémique (ASC) normalisée moyenne au pomalidomide était augmentée de 35,8 % avec un IC à 90 % [7,5 % à 70,0 %] chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère nécessitant des dialyses ($ClCr < 30$ ml/minute nécessitant des dialyses) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Les variations moyennes de l'exposition au pomalidomide dans chacun de ces groupes d'insuffisants rénaux ne nécessitent pas d'adaptation posologique.

Insuffisance hépatique

Les paramètres pharmacocinétiques sont légèrement modifiés chez les patients présentant une insuffisance hépatique (définie selon les critères de Child-Pugh) par rapport aux volontaires sains. Par rapport aux volontaires sains, l'exposition moyenne au pomalidomide est augmentée de 51 % (intervalle de confiance à 90 % [9 % à 110 %]) chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, de 58 % (intervalle de confiance à 90 % [13 % à 119 %]) chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et de 72 % (intervalle de confiance à 90 %, [24 % à 138 %]) chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Ces augmentations moyennes de l'exposition au pomalidomide dans chacun de ces groupes d'insuffisance hépatique ne nécessitent pas d'adaptation de la dose ou du schéma posologique (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Études de toxicologie en administration répétée

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

Chez le singe, le pomalidomide a été évalué dans des études en administration répétée d'une durée allant jusqu'à 9 mois. Dans ces études, les singes ont présenté une sensibilité plus élevée que les rats aux effets du pomalidomide. Les principales toxicités observées chez le singe étaient associées aux systèmes hématopoïétique et lymphoréticulaire. Dans l'étude de 9 mois chez le singe aux doses de 0,05, 0,1 et 1 mg/kg/jour, une morbidité et l'euthanasie précoce de six animaux ont été observées à la dose de 1 mg/kg ; elles ont été imputées aux effets immunosuppresseurs (infection staphylococcique, diminution des lymphocytes du sang périphérique, inflammation chronique du côlon, déplétion lymphoïde à l'histologie et hypocellularité médullaire) aux expositions élevées au pomalidomide (rapport d'exposition égal à 15 comparativement à une dose clinique de 4 mg). Ces effets immunosuppresseurs ont entraîné l'euthanasie précoce de quatre animaux en raison d'un mauvais état de santé (selles liquides, perte d'appétit, diminution de l'apport alimentaire et perte de poids) ; l'examen histopathologique de ces animaux a montré une inflammation chronique du côlon et une atrophie des villosités de l'intestin grêle. Une infection staphylococcique a été observée chez quatre singes ; trois de ces animaux ont répondu à une antibiothérapie et un est mort sans traitement. De plus, des observations compatibles avec une leucémie aiguë myéloblastique ont entraîné l'euthanasie d'un animal ; les observations cliniques et la pathologie clinique et/ou les anomalies médullaires constatées chez ce singe étaient en accord avec une immunosuppression. Une prolifération minimale ou légère des canaux biliaires accompagnée d'augmentations des ALAT et des Gamma GT a également été observée à la dose de 1 mg/kg/jour. L'examen des animaux soumis à une période de réversibilité a indiqué que tous les effets liés au traitement étaient réversibles dans les 8 semaines suivant l'arrêt du traitement, à l'exception de la prolifération des canaux biliaires intrahépatiques observée chez un animal du groupe 1 mg/kg/jour. La dose sans effet nocif observé (DSENO) a été de 0,1 mg/kg/jour (rapport d'exposition égal à 0,5 comparativement à une dose clinique de 4 mg).

Génotoxicité/Carcinogénicité

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

Fertilité et développement embryonnaire précoce

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

Développement embryonnaire et fœtal

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

Il n'a pas été mis en évidence de toxicité maternelle dans cette étude. Par conséquent, la DSENO

maternelle a été de 1 000 mg/kg/jour et la DSENO en termes de toxicité sur le développement a été < 25 mg/kg/jour (l'ASC_{24h} était de 34 340 ng•h/ml le 17^e jour de gestation à cette dose la plus faible testée et le rapport d'exposition était de 85 comparativement à une dose clinique de 4 mg). Chez le lapin, le pomalidomide administré à des doses allant de 10 à 250 mg/kg a induit des malformations embryonnaires et 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 constatées. À la dose de 250 mg/kg/jour, les malformations fœtales consistaient en anomalies des membres (flexion et/ou rotation des membres antérieurs et/ou postérieurs, doigts non attachés ou absents) et malformations osseuses associées (absence d'ossification métacarpienne, défaut d'alignement des phalanges et métarpes, doigt absent, absence d'ossification des phalanges et tibia court non ossifié ou courbé) ; dilatation modérée du ventricule latéral du cerveau ; position anormale de l'artère sous-clavière droite ; absence du lobe intermédiaire du poumon ; implantation basse des reins ; modifications de la morphologie hépatique ; ossification absente ou incomplète du pelvis ; augmentation du nombre moyen de côtes thoraciques surnuméraires et diminution du nombre moyen de tarses ossifiés. Une faible réduction de la prise de poids des mères, une diminution significative des triglycérides et une diminution significative des poids absolu et relatif de la rate ont été observées aux doses de 100 et 250 mg/kg/jour. La DSENO maternelle a été de 10 mg/kg/jour et la DSENO sur le développement a été inférieure 10 mg/kg/jour (l'ASC_{24h} était de 418 ng•h/ml le 19^e jour de gestation à cette dose la plus faible testée, soit une valeur similaire à celle obtenue avec une dose clinique de 4 mg).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Mannitol

Amidon pré-gélatinisé

Fumarate de stéaryle sodique

Enveloppe des gélules :

Gélule de 3 mg : gélatine, dioxyde de titane (E171), indigotine (E132), oxyde de fer jaune (E172) et encre blanche.

Encre d'impression :

Gélule de 3 mg : encre blanche - gomme laque, dioxyde de titane (E171), siméthicone, propylène glycol (E1520) et hydroxyde d'ammonium (E527).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules sont conditionnées en plaquettes en polychlorure de vinyle (PVC)/polychlorotrifluoréthylène (PCTFE) avec pellicule en aluminium de type *push-through*.

Boîte de 21 gélules.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

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

Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Royaume-Uni

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

EU/1/13/850/003

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

Date de première autorisation : 05 août 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Imnovid 4 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 4 mg de pomalidomide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Imnovid 4 mg gélules : gélule en gélatine dure de taille 2 ayant une coiffe opaque bleu foncé et un corps opaque bleu portant la mention « POML 4 mg » imprimée à l'encre blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

La dose initiale recommandée d'Imnovid est de 4 mg par voie orale une fois par jour pendant les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours. La dose recommandée de dexaméthasone est de 40 mg par voie orale une fois par jour les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours.

La posologie est ensuite maintenue ou modifiée en fonction des résultats des examens cliniques et des analyses biologiques.

Le traitement doit être arrêté en cas de progression de la maladie.

Modification de dose ou interruption du traitement par le pomalidomide

Les instructions concernant les réductions de dose et les interruptions du traitement de pomalidomide en cas d'effets indésirables hématologiques sont présentées dans le tableau ci-dessous :

- *Instructions pour les modifications de dose de pomalidomide*

Toxicité	Modification de la dose
Neutropénie	
<ul style="list-style-type: none"> • PNN* < 0,5 x 10⁹/l ou neutropénie fébrile (fièvre ≥ 38,5 °C et PNN < 1 x 10⁹/l) 	Interrompre le traitement par le pomalidomide, contrôler la NFS** une fois par semaine.
<ul style="list-style-type: none"> • Retour des PNN ≥ 1 x 10⁹/l 	Reprendre le traitement par le pomalidomide à la dose de 3 mg par jour.
<ul style="list-style-type: none"> • Pour chaque chute ultérieure < 0,5 x 10⁹/l 	Interrompre le traitement par le pomalidomide.
<ul style="list-style-type: none"> • Retour des PNN ≥ 1 x 10⁹/l 	Reprendre le traitement par le pomalidomide à une dose inférieure de 1 mg à la dose antérieure.
Thrombopénie	
<ul style="list-style-type: none"> • Numération plaquettaire < 25 x 10⁹/l 	Interrompre le traitement par le pomalidomide, contrôler la NFS** une fois par semaine.
<ul style="list-style-type: none"> • Retour des plaquettes ≥ 50 x 10⁹/l 	Reprendre le traitement par le pomalidomide à la dose de 3 mg par jour.
<ul style="list-style-type: none"> • Pour chaque chute ultérieure < 25 x 10⁹/l 	Interrompre le traitement par le pomalidomide.
<ul style="list-style-type: none"> • Retour des plaquettes ≥ 50 x 10⁹/l 	Reprendre le traitement par le pomalidomide à une dose inférieure de 1 mg à la dose antérieure.

* PNN – polynucléaires neutrophiles ; ** NFS – numération formule sanguine ;

Pour commencer un nouveau cycle de pomalidomide, le taux de neutrophiles doit être ≥ 1 x 10⁹/l et le taux de plaquettes ≥ 50 x 10⁹/l.

En cas de neutropénie, l'utilisation de facteurs de croissance doit être envisagée.

En cas d'autres effets indésirables de grade 3 ou 4 jugés comme étant liés au pomalidomide, le traitement doit être interrompu et repris à une dose inférieure de 1 mg à la dose antérieure après résolution de l'effet indésirable à un grade ≤ 2, à l'appréciation du médecin.

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

L'interruption ou l'arrêt du traitement par le pomalidomide doit être envisagé(e) en cas d'éruption cutanée de grade 2 ou 3. Le traitement par le pomalidomide doit être arrêté en cas d'angioedème, d'éruption cutanée de grade 4, d'éruption exfoliatrice ou bulleuse, et ne doit pas être repris après la résolution de ces réactions.

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 %.

- *Instructions pour les modifications de dose de dexaméthasone*

Toxicité	Modification de 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 antagoniste H ₂ ou équivalent et diminuer la dose d'un palier lors de la reprise du traitement.
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. Lors de la reprise du traitement, diminuer la dose d'un palier.
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.
Hyperglycémie de grade ≥ 3	Diminuer la dose d'un palier. Traiter par insuline ou hypoglycémifiants oraux comme nécessaire.
Pancréatite aiguë	Arrêter le traitement par la dexaméthasone.
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.

Paliers de réduction de dose de dexaméthasone :

Paliers de réduction de dose (≤ 75 ans) : dose initiale 40 mg ; palier de dose -1 20 mg ; palier de dose -2 10 mg les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de traitement de 28 jours.

Paliers de réduction de dose (> 75 ans) : dose initiale 20 mg ; palier de dose -1 12 mg ; palier de dose -2 8 mg les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de traitement de 28 jours.

Si la récupération des toxicités est prolongée au-delà de 14 jours, la dose de dexaméthasone doit être diminuée d'un palier.

Populations particulières

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Imnovid chez les enfants âgés de 0 à 17 ans dans l'indication de myélome multiple.

Sujets âgés

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

Insuffisance hépatique

Les patients ayant un taux sérique de bilirubine totale $> 2,0$ mg/dl étaient exclus des études cliniques. L'insuffisance hépatique a un effet modeste sur la pharmacocinétique du pomalidomide (voir

rubrique 5.2). Aucune adaptation de la dose initiale de pomalidomide n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique définie selon les critères de Child-Pugh. Cependant, la survenue d'effets indésirables doit être surveillée attentivement chez les patients présentant une insuffisance hépatique et une réduction de la dose ou l'interruption du traitement par le pomalidomide doit être envisagée si nécessaire.

Mode d'administration

Voie orale.

Imnovid doit être pris 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 d'Imnovid pendant une journée, il doit prendre la dose normale prescrite à l'heure habituelle le lendemain. La dose ne doit pas être ajustée pour compenser une dose omise les jours précédents.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tératogénicité

Le pomalidomide ne doit pas être pris pendant la grossesse car un effet tératogène est attendu. Le pomalidomide est structurellement proche du thalidomide. Le thalidomide est un tératogène humain connu qui provoque des anomalies congénitales graves, potentiellement létales, chez l'enfant à naître. Chez le rat et le lapin, le pomalidomide a été tératogène lorsqu'il a été administré pendant la phase d'organogenèse majeure (voir rubrique 5.3).

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

Critères définissant pour une femme l'impossibilité de procréer

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

- âge \geq 50 ans et aménorrhée naturelle depuis au moins 1 an*
- ménopause précoce confirmée par un gynécologue spécialisé
- salpingo-ovariectomie bilatérale ou hystérectomie
- génotype XY, syndrome de Turner, agénésie utérine.

* L'aménorrhée faisant suite au traitement d'un cancer ou pendant l'allaitement ne suffit pas à exclure un risque de grossesse.

Information des patients

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

- la patiente comprend les risques tératogènes attendus pour l'enfant à naître
- elle comprend la nécessité d'une contraception efficace, sans interruption, débutée 4 semaines avant le traitement, poursuivie pendant toute la durée du traitement et jusque 4 semaines après la fin de celui-ci
- même en cas d'aménorrhée, toute femme en âge de procréer doit suivre tous les conseils pour une contraception efficace
- elle doit être en mesure de respecter les mesures de contraception efficaces
- elle est informée et comprend les conséquences potentielles d'une grossesse et la nécessité de consulter rapidement un médecin s'il existe un risque de grossesse

- elle comprend la nécessité de commencer le traitement dès que le pomalidomide lui a été délivré suite à un test de grossesse négatif
- elle comprend la nécessité et accepte de faire un test de grossesse toutes les 4 semaines durant le traitement, sauf en cas de stérilisation tubaire confirmée
- elle confirme avoir bien compris les risques et les mesures de précaution nécessaires pour l'utilisation du pomalidomide.

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

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

Pour les patients masculins traités par pomalidomide, les données pharmacocinétiques ont montré que le pomalidomide était présent dans le sperme humain. À titre de précaution, tous les patients masculins traités par pomalidomide doivent remplir les conditions suivantes:

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

Contraception

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

Voici des exemples de méthodes de contraception adaptées :

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

En raison du risque accru d'accidents thrombo-emboliques veineux chez les patients atteints de myélome multiple et traités par l'association pomalidomide et dexaméthasone, l'utilisation de pilules œstro-progestatives n'est pas recommandée (voir également rubrique 4.5). Si la patiente est sous pilule œstro-progestative, elle devra passer à une autre méthode contraceptive c'est-à-dire une des méthodes citées ci-dessus. Le risque thrombo-embolique 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 la dexaméthasone (voir rubrique 4.5).

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

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

Tests de grossesse

Le type de test utilisé est fonction des pratiques locales mais il doit être d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml et pratiqué sous la responsabilité d'un médecin chez les femmes en âge de procréer, comme indiqué ci-dessous. Cette obligation s'applique également aux femmes en âge de procréer pratiquant une abstinence totale et continue. Idéalement, le test de grossesse, la prescription et la délivrance du médicament auront lieu le même jour. La délivrance du pomalidomide aux femmes en âge de procréer doit avoir lieu dans les 7 jours suivant la prescription.

Avant de commencer le traitement

Un test de grossesse doit être fait sous contrôle médical lors de la consultation ou dans les 3 jours précédant la consultation où le pomalidomide est prescrit si la patiente utilise une contraception efficace depuis au moins 4 semaines. Le test doit confirmer que la patiente n'est pas enceinte au moment où elle débute le traitement par le pomalidomide.

Suivi et arrêt du traitement

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

Chez l'homme

Le pomalidomide est présent dans le sperme humain pendant le traitement. À titre de précaution, et en tenant compte de l'allongement possible du temps d'élimination dans les populations particulières telles que les patients insuffisants rénaux, tous les patients masculins traités par le pomalidomide, y compris les patients vasectomisés, doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement, en cas d'interruption des prises, et pendant 7 jours à l'issue du traitement si leur partenaire est enceinte ou en âge de procréer et n'utilise pas de méthode contraceptive.

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

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 7 jours après l'arrêt du traitement par le pomalidomide.

Guide d'aide à la prescription, restrictions de prescription et de délivrance

Afin d'aider les patients à éviter toute exposition fœtale au pomalidomide, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira aux professionnels de la santé des documents explicatifs renforçant les mises en garde relatives à la tératogénicité attendue du pomalidomide, qui proposent des conseils pour la mise en place d'une contraception préalable au traitement et fournissent 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 d'information destinée aux patients et/ou un document équivalent en fonction du système national de carte-patient utilisé. Un système national de distribution contrôlée a été mis en place en collaboration avec chaque autorité compétente nationale. Le système de distribution contrôlée 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 de données détaillées relatives à l'indication afin de surveiller l'utilisation hors AMM sur le territoire national. Dans l'idéal, le test de grossesse, la prescription et la délivrance du médicament doivent avoir lieu le même jour. La délivrance du pomalidomide aux femmes en âge de procréer doit avoir lieu dans les 7 jours suivant la prescription et après un test de grossesse négatif effectué sous contrôle médical.

La prescription doit être limitée à 4 semaines de traitement au maximum chez les femmes en âge de procréer et à 12 semaines au maximum chez tous les autres patients.

Effets indésirables hématologiques

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

Événements thrombo-emboliques

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

Neuropathie périphérique

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

Dysfonctionnement cardiaque sévère

Les patients présentant un dysfonctionnement cardiaque sévère (insuffisance cardiaque congestive [classe III ou IV de la New York Heart Association], infarctus du myocarde au cours des 12 mois précédant le début de l'étude, angor instable ou mal contrôlé) étaient exclus des études cliniques du pomalidomide. Des événements d'insuffisance cardiaque, incluant des cas d'insuffisance cardiaque congestive et d'œdème pulmonaire (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'une insuffisance cardiaque doivent être prises lorsque le traitement par le pomalidomide est envisagé chez ces patients.

Syndrome de lyse tumorale

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

Cancers secondaires au traitement

Des cancers secondaires, par exemple des cancers cutanés non mélanocytaires, ont été rapportés chez des patients recevant le pomalidomide (voir rubrique 4.8). Les médecins doivent évaluer soigneusement les patients avant et pendant le traitement en utilisant les méthodes habituelles de dépistage des cancers pour surveiller le développement de cancers secondaires et instaurer un traitement s'il est indiqué.

Réactions allergiques

Des cas d'angioedème et de réactions cutanées sévères ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les patients ayant des antécédents de réactions allergiques graves au thalidomide ou au lénalidomide étaient exclus des études cliniques. Ces patients peuvent avoir un risque accru de réactions d'hypersensibilité et ne doivent pas être traités par le pomalidomide. L'interruption ou l'arrêt du traitement par le pomalidomide doit être envisagé(e) en cas d'éruption cutanée de grade 2 ou 3. Le traitement par le pomalidomide doit être arrêté définitivement en cas d'angioedème, d'éruption cutanée de grade 4, d'éruption exfoliatrice ou bulleuse.

Étourdissements et confusion

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

Pneumopathie interstitielle diffuse

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse et des événements associés, tels que des cas de pneumonie, ont été observés avec le pomalidomide. En cas d'apparition subite ou d'aggravation inexplicable de symptômes pulmonaires, une évaluation attentive du patient doit être réalisée afin d'éliminer le diagnostic de pneumopathie interstitielle diffuse. Le traitement par le pomalidomide doit être suspendu pendant l'évaluation de ces symptômes. Si une pneumopathie interstitielle diffuse est diagnostiquée, un traitement approprié doit être instauré. Le traitement par le pomalidomide ne doit être repris qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

Affections hépatiques

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

Infections

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

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

Effet d'Imnovid sur d'autres médicaments

Il n'est pas attendu que le pomalidomide provoque des interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes en raison d'une inhibition ou induction des isoenzymes du cytochrome P450 ou d'une inhibition des transporteurs lorsqu'il est administré en association avec des substrats de ces enzymes ou transporteurs. Le potentiel de telles interactions médicamenteuses, 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 Imnovid

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

Dexaméthasone

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

Les effets de la dexaméthasone sur la warfarine ne sont pas connus. Une surveillance étroite de la concentration de la warfarine est conseillée pendant le traitement.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

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

Grossesse

Un effet tératogène du pomalidomide est attendu chez l'être humain. Le pomalidomide est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions de prévention de la grossesse sont remplies, voir rubriques 4.3 et 4.4.

Allaitement

On ignore si le pomalidomide est excrété dans le lait maternel. Après administration chez des rates allaitantes, le pomalidomide a été détecté dans le lait. Compte tenu du risque d'effets indésirables du

pomalidomide chez l'enfant allaité, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement en prenant en compte l'importance du médicament pour la mère.

Fécondité

Le pomalidomide a eu des effets délétères sur la fécondité et il a été tératogène chez l'animal. Après administration chez des lapines gestantes, le pomalidomide a traversé la barrière placentaire et a été détecté dans le sang des fœtus, voir rubrique 5.3.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques ont été des affections hématologiques et du système lymphatique, dont anémie (45,7 %), neutropénie (45,3 %) et thrombopénie (27 %) ; des troubles généraux et des anomalies au site d'administration dont fatigue (28,3 %), pyrexie (21 %) et œdème périphérique (13 %) et des infections et infestations dont pneumonie (10,7 %). Des effets indésirables de neuropathie périphérique ont été rapportés chez 12,3 % des patients et des événements thrombo-emboliques veineux (ETV) chez 3,3 % des patients. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés ont été des affections hématologiques et du système lymphatique, dont neutropénie (41,7 %), anémie (27 %) et thrombopénie (20,7 %) ; des infections et infestations dont pneumonie (9 %) et des troubles généraux et des anomalies au site d'administration dont fatigue (4,7 %), pyrexie (3 %) et 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 des événements thrombo-emboliques veineux (1,7 %).

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

Liste tabulée des effets indésirables

Dans l'étude randomisée CC-4047-MM-003, 302 patients présentant un myélome multiple en rechute et réfractaire ont été traités par le pomalidomide 4 mg administré une fois par jour pendant 21 jours de chaque cycle de 28 jours en association avec une dose faible de dexaméthasone une fois par semaine.

Les effets indésirables observés chez les patients ayant reçu l'association pomalidomide plus dexaméthasone sont présentés ci-dessous classés par systèmes d'organes (SOC) et par fréquence pour tous les effets indésirables et pour les effets indésirables de grade 3 ou 4.

Les fréquences des effets indésirables sont celles qui ont été rapportées dans le groupe pomalidomide plus dexaméthasone de l'étude CC-4047-MM-003 (n=302) et qui sont issues des données de pharmacovigilance. Au sein de chaque SOC et de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies conformément aux recommandations en vigueur comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$).

Classe de système/organe /Terme préférentiel	Effets indésirables de tous grades / fréquence	Effets indésirables de grade 3-4 / fréquence
Infections et infestations	<p><u>Très fréquent</u> Pneumonie (infections bactériennes, virales et fongiques, y compris infections opportunistes)</p> <p><u>Fréquent</u> Septicémie neutropénique Broncho-pneumonie Bronchite Infection respiratoire Infection des voies respiratoires supérieures Rhinopharyngite Zona</p> <p><u>Fréquence indéterminée</u> Réactivation de l'hépatite B</p>	<p><u>Fréquent</u> Septicémie neutropénique Pneumonie (infections bactériennes, virales et fongiques, y compris infections opportunistes) Broncho-pneumonie Infection respiratoire Infection des voies respiratoires supérieures</p> <p><u>Peu fréquent</u> Bronchite Zona</p> <p><u>Fréquence indéterminée</u> Réactivation de l'hépatite B</p>
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	<p><u>Peu fréquent</u> Carcinome basocellulaire Carcinome spinocellulaire</p>	<p><u>Peu fréquent</u> Carcinome basocellulaire Carcinome spinocellulaire</p>
Affections hématologiques et du système lymphatique	<p><u>Très fréquent</u> Neutropénie Thrombopénie Leucopénie Anémie</p> <p><u>Fréquent</u> Neutropénie fébrile Pancytopénie*</p>	<p><u>Très fréquent</u> Neutropénie Thrombopénie Anémie</p> <p><u>Fréquent</u> Neutropénie fébrile Leucopénie Pancytopénie*</p>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<p><u>Très fréquent</u> Diminution de l'appétit</p> <p><u>Fréquent</u> Hyperkaliémie Hyponatrémie Hyperuricémie*</p> <p><u>Peu fréquent</u> Syndrome de lyse tumorale*</p>	<p><u>Fréquent</u> Hyperkaliémie Hyponatrémie Hyperuricémie*</p> <p><u>Peu fréquent</u> Diminution de l'appétit Syndrome de lyse tumorale*</p>
Affections psychiatriques	<p><u>Fréquent</u> Confusion</p>	<p><u>Fréquent</u> Confusion</p>

Classe de système/organe /Terme préférentiel	Effets indésirables de tous grades / fréquence	Effets indésirables de grade 3–4 / fréquence
Affections du système nerveux	<p><u>Fréquent</u> Diminution du niveau de conscience Neuropathie périphérique sensitive Étourdissements Tremblements Hémorragie intracrânienne*</p> <p><u>Peu fréquent</u> Accident vasculaire cérébral*</p>	<p><u>Fréquent</u> Diminution du niveau de conscience</p> <p><u>Peu fréquent</u> Neuropathie périphérique sensitive Étourdissements Tremblements Accident vasculaire cérébral* Hémorragie intracrânienne*</p>
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<p><u>Fréquent</u> Vertiges</p>	<p><u>Fréquent</u> Vertiges</p>
Affections vasculaires	<p><u>Fréquent</u> Thrombose veineuse profonde</p>	<p><u>Peu fréquent</u> Thrombose veineuse profonde</p>
Affections cardiaques	<p><u>Fréquent</u> Insuffisance cardiaque* Fibrillation auriculaire* Infarctus du myocarde*</p>	<p><u>Fréquent</u> <u>Insuffisance cardiaque*</u> Fibrillation auriculaire*</p> <p><u>Peu fréquent</u> Infarctus du myocarde*</p>
Affections du système immunitaire	<p><u>Fréquent</u> Angioœdème* Urticaire*</p>	<p><u>Peu fréquent</u> Angioœdème* Urticaire*</p>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<p><u>Très fréquent</u> Dyspnée Toux</p> <p><u>Fréquent</u> Embolie pulmonaire Épistaxis* Pneumopathie interstitielle diffuse *</p>	<p><u>Fréquent</u> Dyspnée</p> <p><u>Peu fréquent</u> Embolie pulmonaire Toux Épistaxis* Pneumopathie interstitielle diffuse *</p>

Classe de système/organe /Terme préférentiel	Effets indésirables de tous grades / fréquence	Effets indésirables de grade 3–4 / fréquence
Affections gastro-intestinales	<p><u>Très fréquent</u> Diarrhée Nausées Constipation</p> <p><u>Fréquent</u> Vomissements Hémorragie gastro-intestinale</p>	<p><u>Fréquent</u> Diarrhée Vomissements Constipation</p> <p><u>Peu fréquent</u> Nausées Hémorragie gastro-intestinale</p>
Affections hépatobiliaires	<p><u>Peu fréquent</u> Hyperbilirubinémie Hépatite*</p>	<p><u>Peu fréquent</u> Hyperbilirubinémie</p>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<p><u>Fréquent</u> Éruption cutanée Prurit</p>	<p><u>Fréquent</u> Éruption cutanée</p>
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<p><u>Très fréquent</u> Douleur osseuse Spasmes musculaires</p>	<p><u>Fréquent</u> Douleur osseuse</p> <p><u>Peu fréquent</u> Spasmes musculaires</p>
Affections du rein et des voies urinaires	<p><u>Fréquent</u> Insuffisance rénale Rétention urinaire</p>	<p><u>Fréquent</u> Insuffisance rénale</p> <p><u>Peu fréquent</u> Rétention urinaire</p>
Affections des organes de reproduction et du sein	<p><u>Fréquent</u> Douleurs pelviennes</p>	<p><u>Fréquent</u> Douleurs pelviennes</p>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<p><u>Très fréquent</u> Fatigue Pyrexie Œdème périphérique</p>	<p><u>Fréquent</u> Fatigue Pyrexie Œdème périphérique</p>

Classe de système/organe /Terme préférentiel	Effets indésirables de tous grades / fréquence	Effets indésirables de grade 3–4 / fréquence
Investigations	<p>Fréquent Diminution du taux de neutrophiles Diminution du taux de leucocytes Diminution du taux de plaquettes Augmentation de l'alanine aminotransférase Augmentation du taux d'acide urique*</p>	<p>Fréquent Diminution du taux de neutrophiles Diminution du taux de leucocytes Diminution du taux de plaquettes Augmentation de l'alanine aminotransférase</p> <p>Peu fréquent Augmentation du taux d'acide urique *</p>

* Identifiés à partir des données de pharmacovigilance, les fréquences étant basées sur les données des études cliniques.

Description de certains effets indésirables

Tératogénicité

Le pomalidomide est structurellement proche du thalidomide. Le thalidomide est une substance active tératogène connue chez l'homme qui provoque des anomalies congénitales graves, potentiellement létales, chez l'enfant à naître. Chez le rat et le lapin, le pomalidomide a été tératogène lorsqu'il a été administré pendant la phase d'organogenèse majeure (voir rubriques 4.6 et 5.3). Si le pomalidomide est pris pendant la grossesse, un effet tératogène du pomalidomide est attendu chez l'être humain (voir rubrique 4.4).

Neutropénie et thrombopénie

Une neutropénie a été observée chez 45,3 % des patients recevant le pomalidomide plus dexaméthasone à dose faible (Pom + Dex-DF) et chez 19,5 % des patients recevant la dexaméthasone à dose élevée (Dex-DE). La neutropénie a été de grade 3 ou 4 chez 41,7 % des patients recevant Pom + Dex-DF *versus* 14,8 % des patients recevant Dex-DE. Chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF, les cas de neutropénie grave ont été peu fréquents (2,0 % des patients) ; la neutropénie n'a pas entraîné l'arrêt du traitement et a nécessité une interruption du traitement chez 21,0 % des patients et une réduction de la dose chez 7,7 % des patients.

Une neutropénie fébrile (NF) a été rapportée chez 6,7 % des patients recevant Pom + Dex-DF et chez aucun patient recevant Dex-DE. Tous les événements ont été décrits comme étant de grade 3 ou 4. La NF a été rapportée comme grave chez 4,0 % des patients. Elle a nécessité une interruption du traitement chez 3,7 % des patients, une réduction de la dose chez 1,3 % des patients et n'a pas entraîné d'arrêts du traitement.

Une thrombopénie a été rapportée chez 27,0 % des patients recevant Pom + Dex-DF et chez 26,8 % des patients recevant Dex-DE. La thrombopénie a été de grade 3 ou 4 chez 20,7 % des patients recevant Pom + Dex-DF et chez 24,2 % des patients recevant Dex-DE. Chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF, la thrombopénie a été grave chez 1,7 % des patients, a nécessité une réduction de la dose chez 6,3 % des patients, une interruption du traitement chez 8 % et l'arrêt du traitement chez 0,7 % des patients (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Infections

Les infections ont été l'effet indésirable non hématologique le plus fréquent ; des infections ont été rapportées chez 55,0 % des patients recevant Pom + Dex-DF et chez 48,3 % des patients recevant Dex-DE. Dans la moitié des cas environ, ces infections étaient de grade 3 ou 4 : 24,0 % chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF et 22,8 % chez les patients recevant Dex-DE.

Chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF, les infections les plus fréquentes ont été des

pneumonies et des infections des voies respiratoires supérieures (10,7 % et 9,3 % des patients respectivement) ; 24,3 % des infections ont été rapportées comme graves et des infections fatales (grade 5) sont survenues chez 2,7 % des patients traités. Chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF, les infections ont entraîné l'arrêt du traitement chez 2,0 % des patients, une interruption du traitement chez 14,3 % des patients et une réduction de la dose chez 1,3 % des patients.

Événements thrombo-emboliques

Des événements thrombo-emboliques veineux (ETV) ont été rapportés chez 3,3 % des patients recevant Pom + Dex-DF et 2,0 % des patients recevant Dex-DE. Des événements de grade 3 ou 4 sont survenus chez 1,3 % des patients recevant Pom + Dex-DF et chez aucun patient recevant Dex-DE. Chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF, des ETV ont été décrits comme graves chez 1,7 % des patients, aucun événement fatal n'a été rapporté dans les études cliniques et l'ETV n'a pas été associé à un arrêt du traitement.

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

Neuropathie périphérique

Les patients présentant une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 avant l'inclusion étaient exclus des études cliniques. Une neuropathie périphérique, essentiellement de grade 1 ou 2, est survenue chez 12,3 % des patients recevant Pom + Dex-DF et chez 10,7 % des patients recevant Dex-DE. Des événements de grade 3 ou 4 sont survenus chez 1,0 % des patients recevant Pom + Dex-DF et chez 1,3 % des patients recevant Dex-DE. Chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF, aucun événement de neuropathie périphérique n'a été rapporté comme grave dans les études cliniques et la neuropathie périphérique a entraîné l'arrêt du traitement chez 0,3 % des patients (voir rubrique 4.4).

Le délai médian d'apparition de la neuropathie a été de 2,1 semaines et variait de 0,1 à 48,3 semaine(s). Le délai médian a été plus court chez les patients recevant Dex-DE que chez les patients recevant Pom + Dex-DF (1,3 semaine *versus* 2,1 semaines).

Le délai médian de résolution a été de 22,4 semaines chez les patients recevant Pom + Dex-DF et de 13,6 semaines chez les patients recevant Dex-DE. La limite inférieure de l'IC à 95 % était de 5,3 semaines chez les patients traités par l'association Pom + Dex-DF et de 2,0 semaines chez les patients recevant Dex-DE.

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.

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 et à des doses répétées de 10 mg une fois par jour chez des patients atteints d'un myélome multiple. Il n'a pas été rapporté d'effets indésirables graves liés à un surdosage. Le pomalidomide a été éliminé par hémodialyse. En cas de surdosage, un traitement symptomatique est recommandé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agent immunomodulateur. 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.

Efficacité et sécurité clinique

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

Les patients du groupe Pom+Dex-DF ont reçu 4 mg de pomalidomide par voie orale les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours. La dexaméthasone à dose faible (40 mg) était administrée une fois par jour les jours 1, 8, 15 et 22 d'un cycle de 28 jours. Pour le groupe Dex-DE, la dexaméthasone (40 mg) était administrée une fois par jour les jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 d'un cycle de 28 jours. Chez les patients de plus de 75 ans, la dose initiale de dexaméthasone était de 20 mg. Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie.

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

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

Une synthèse de la survie sans progression est présentée dans le tableau 1 pour la population ITT. La figure 1 présente la courbe de Kaplan-Meier pour la SSP dans la population ITT.

Tableau 1 : Durée de survie sans progression déterminée par l'analyse de l'IRAC selon les critères IMWG (test du log-rank stratifié) (Population ITT)

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

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

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

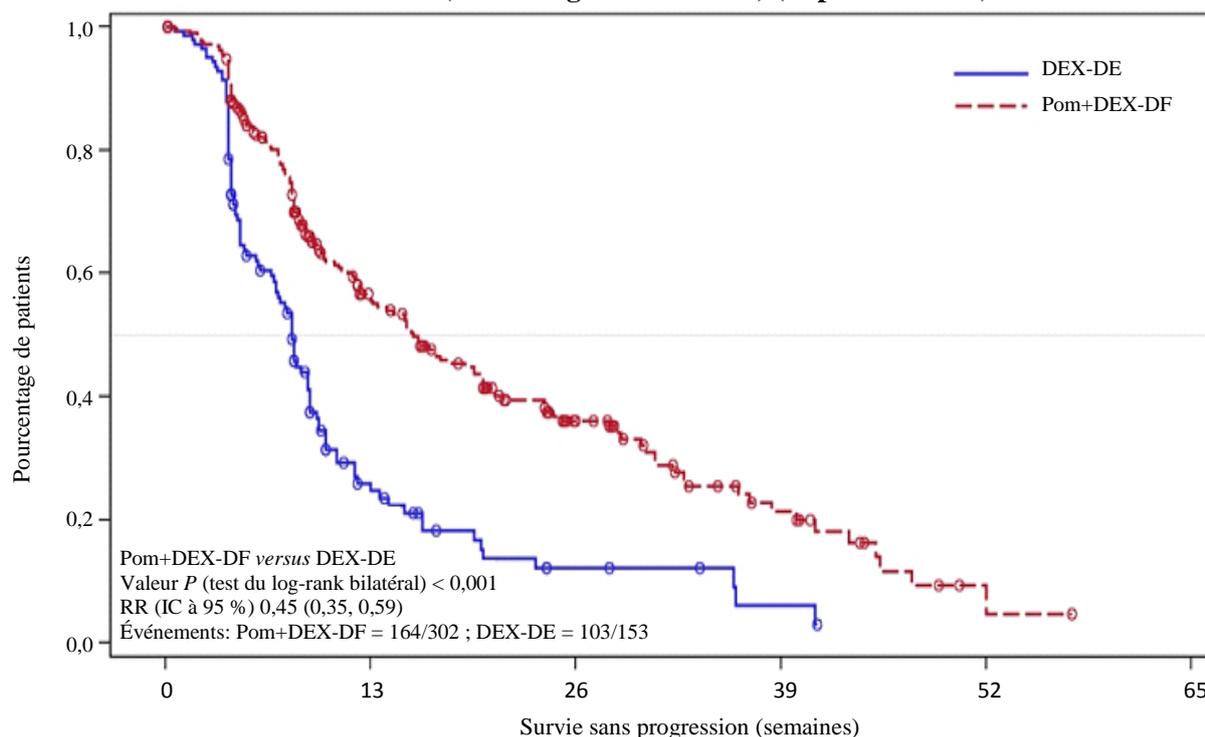
^b Intervalle de confiance à 95 % pour la durée médiane de survie sans progression.

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

^d La valeur *P* est basée sur un test du log-rank stratifié selon les mêmes facteurs de stratification que le modèle de Cox ci-dessus.

Date de gel des données : 7 septembre 2012

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 : 7 septembre 2012

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

Une synthèse de la survie globale est présentée dans le tableau 2 pour la population ITT. La figure 2 présente la courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale 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 2 : 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 P (test du log-rank bilatéral) ^d		< 0,001	

Note : IC = intervalle de confiance ; NE = non estimable.

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

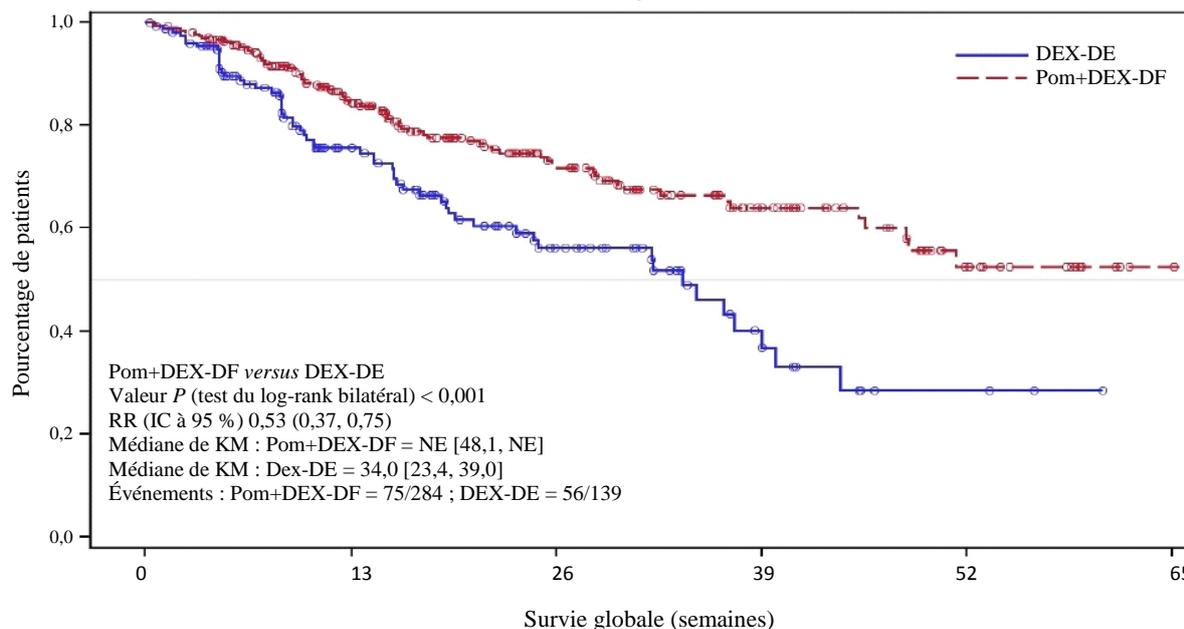
^b Intervalle de confiance à 95 % pour la durée médiane de survie globale.

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

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

Date de gel des données : 7 septembre 2012

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (Population ITT)



Date de gel des données : 7 septembre 2012

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Imnovid dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication du myélome multiple (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration d'une dose orale unique, l'absorption du pomalidomide est d'au moins 73 % et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est atteinte en 2 à 3 heures. L'exposition systémique (ASC : aire sous la courbe) au pomalidomide augmente de façon à peu près linéaire et dose-proportionnelle. Après administration de doses répétées, le rapport d'accumulation du pomalidomide est de 27 à 31 % sur l'ASC.

L'administration au cours d'un repas hyperlipidique et hypercalorique ralentit la vitesse d'absorption, en diminuant d'environ 27 % la C_{max} moyenne, mais a un effet minimal sur l'absorption totale, avec une diminution de 8 % de l'ASC moyenne. Par conséquent, le pomalidomide peut être administré au cours ou en dehors des repas.

Distribution

Le volume de distribution apparent (Vd/F) moyen du pomalidomide est de 62 à 138 litres à l'état d'équilibre. Après administration d'une dose de 2 mg une fois par jour pendant 4 jours chez des volontaires sains, le pomalidomide est distribué dans le sperme à une concentration représentant environ 67 % de la concentration plasmatique à 4 heures post-dose (environ le T_{max}). *In vitro*, la liaison des énantiomères du pomalidomide aux protéines plasmatiques humaines est de 12 % à 44 % et n'est pas dépendante de la concentration.

Biotransformation

Le pomalidomide est le principal composant en circulation (environ 70 % de la radioactivité plasmatique) *in vivo* après administration d'une dose orale unique de [¹⁴C]-pomalidomide (2 mg) chez des volontaires sains. Aucun métabolite n'est présent à une concentration supérieure à 10 % de la radioactivité de la molécule mère ou de la radioactivité totale dans le plasma.

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

Sur la base des données *in vitro*, le pomalidomide n'est pas un inhibiteur ou un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450 et il n'inhibe aucun des transporteurs de médicaments qui ont été étudiés. Il n'est pas attendu d'interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes en cas d'administration concomitante du pomalidomide avec des substrats de ces voies.

Élimination

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

Après administration d'une dose orale unique de [¹⁴C]-pomalidomide (2 mg) chez des volontaires sains, environ 73 % et 15 % de la dose radioactive sont éliminés dans les urines et les fèces respectivement, 2 % et 8 % du radiocarbone administré étant éliminés sous forme de pomalidomide dans les urines et les fèces.

Le pomalidomide est fortement métabolisé avant l'élimination, les métabolites résultants étant éliminés essentiellement par voie urinaire. Les trois métabolites majeurs présents dans les urines (formés par hydrolyse ou hydroxylation suivie d'une glucuroconjugaison) représentent environ 23 %, 17 % et 12 % respectivement de la dose éliminée dans les urines.

Les métabolites dépendants du CYP représentent environ 43 % de la radioactivité totale éliminée, tandis que les métabolites hydrolytiques non dépendants du CYP représentent 25 % de celle-ci,

l'élimination du pomalidomide sous forme inchangée représentant 10 % (2 % dans les urines et 8 % dans les fèces).

Pharmacocinétique de population

Selon une analyse pharmacocinétique de population utilisant un modèle bicompartimental, la clairance apparente (Cl/F) et le volume apparent de distribution dans le compartiment central (V_2/F) sont comparables chez les volontaires sains et les patients présentant un myélome multiple. Dans les tissus périphériques, le pomalidomide a été capté préférentiellement par les tumeurs, avec une clairance intercompartmentale apparente (Q/F) et un volume apparent de distribution dans le compartiment périphérique (V_3/F) 3,7 fois et 8 fois plus élevés respectivement que chez les volontaires sains.

Population pédiatrique

On ne dispose pas de données concernant l'administration de pomalidomide chez les enfants ou adolescents (< 18 ans).

Sujets âgés

Selon les analyses pharmacocinétiques de population chez des volontaires sains et des patients présentant un myélome multiple, il n'est pas observé d'effet significatif de l'âge (19 à 83 ans) sur la clairance du pomalidomide administré par voie orale. Dans les études cliniques, aucune adaptation posologique n'a été nécessaire chez les patients âgés (> 65 ans) recevant le pomalidomide. Voir rubrique 4.2.

Insuffisance rénale

Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que les paramètres pharmacocinétiques du pomalidomide n'étaient pas significativement modifiés chez les patients présentant une insuffisance rénale (définie par la clairance de la créatinine ou le débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe]) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale ($ClCr \geq 60$ ml/minute). L'exposition systémique (ASC) normalisée moyenne au pomalidomide était de 98,2 % avec un intervalle de confiance à 90 % [77,4 % à 120,6 %] chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30 et ≤ 45 ml/minute/ $1,73$ m²) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. L'exposition systémique (ASC) normalisée moyenne au pomalidomide était de 100,2 % avec un intervalle de confiance à 90 % [79,7 % à 127,0 %] chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ne nécessitant pas de dialyse ($ClCr < 30$ ml/minute ou DFGe < 30 ml/minute/ $1,73$ m²) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. L'exposition systémique (ASC) normalisée moyenne au pomalidomide était augmentée de 35,8 % avec un IC à 90 % [7,5 % à 70,0 %] chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère nécessitant des dialyses ($ClCr < 30$ ml/minute nécessitant des dialyses) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Les variations moyennes de l'exposition au pomalidomide dans chacun de ces groupes d'insuffisants rénaux ne nécessitent pas d'adaptation posologique.

Insuffisance hépatique

Les paramètres pharmacocinétiques sont légèrement modifiés chez les patients présentant une insuffisance hépatique (définie selon les critères de Child-Pugh) par rapport aux volontaires sains. Par rapport aux volontaires sains, l'exposition moyenne au pomalidomide est augmentée de 51 % (intervalle de confiance à 90 % [9 % à 110 %]) chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, de 58 % (intervalle de confiance à 90 % [13 % à 119 %]) chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et de 72 % (intervalle de confiance à 90 %, [24 % à 138 %]) chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Ces augmentations moyennes de l'exposition au pomalidomide dans chacun de ces groupes d'insuffisance hépatique ne nécessitent pas d'adaptation de la dose ou du schéma posologique (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Études de toxicologie en administration répétée

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

Chez le singe, le pomalidomide a été évalué dans des études en administration répétée d'une durée allant jusqu'à 9 mois. Dans ces études, les singes ont présenté une sensibilité plus élevée que les rats aux effets du pomalidomide. Les principales toxicités observées chez le singe étaient associées aux systèmes hématopoïétique et lymphoréticulaire. Dans l'étude de 9 mois chez le singe aux doses de 0,05, 0,1 et 1 mg/kg/jour, une morbidité et l'euthanasie précoce de six animaux ont été observées à la dose de 1 mg/kg ; elles ont été imputées aux effets immunosuppresseurs (infection staphylococcique, diminution des lymphocytes du sang périphérique, inflammation chronique du côlon, déplétion lymphoïde à l'histologie et hypocellularité médullaire) aux expositions élevées au pomalidomide (rapport d'exposition égal à 15 comparativement à une dose clinique de 4 mg). Ces effets immunosuppresseurs ont entraîné l'euthanasie précoce de quatre animaux en raison d'un mauvais état de santé (selles liquides, perte d'appétit, diminution de l'apport alimentaire et perte de poids) ; l'examen histopathologique de ces animaux a montré une inflammation chronique du côlon et une atrophie des villosités de l'intestin grêle. Une infection staphylococcique a été observée chez quatre singes ; trois de ces animaux ont répondu à une antibiothérapie et un est mort sans traitement. De plus, des observations compatibles avec une leucémie aiguë myéloblastique ont entraîné l'euthanasie d'un animal ; les observations cliniques et la pathologie clinique et/ou les anomalies médullaires constatées chez ce singe étaient en accord avec une immunosuppression. Une prolifération minimale ou légère des canaux biliaires accompagnée d'augmentations des ALAT et des Gamma GT a également été observée à la dose de 1 mg/kg/jour. L'examen des animaux soumis à une période de réversibilité a indiqué que tous les effets liés au traitement étaient réversibles dans les 8 semaines suivant l'arrêt du traitement, à l'exception de la prolifération des canaux biliaires intrahépatiques observée chez un animal du groupe 1 mg/kg/jour. La dose sans effet nocif observé (DSENO) a été de 0,1 mg/kg/jour (rapport d'exposition égal à 0,5 comparativement à une dose clinique de 4 mg).

Génotoxicité/Carcinogénicité

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

Fertilité et développement embryonnaire précoce

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

Développement embryonnaire et fœtal

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

Il n'a pas été mis en évidence de toxicité maternelle dans cette étude. Par conséquent, la DSENO

maternelle a été de 1 000 mg/kg/jour et la DSENO en termes de toxicité sur le développement a été < 25 mg/kg/jour (l'ASC_{24h} était de 34 340 ng•h/ml le 17^e jour de gestation à cette dose la plus faible testée et le rapport d'exposition était de 85 comparativement à une dose clinique de 4 mg). Chez le lapin, le pomalidomide administré à des doses allant de 10 à 250 mg/kg a induit des malformations embryonnaires et 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 constatées. À la dose de 250 mg/kg/jour, les malformations fœtales consistaient en anomalies des membres (flexion et/ou rotation des membres antérieurs et/ou postérieurs, doigts non attachés ou absents) et malformations osseuses associées (absence d'ossification métacarpienne, défaut d'alignement des phalanges et métarpes, doigt absent, absence d'ossification des phalanges et tibia court non ossifié ou courbé) ; dilatation modérée du ventricule latéral du cerveau ; position anormale de l'artère sous-clavière droite ; absence du lobe intermédiaire du poumon ; implantation basse des reins ; modifications de la morphologie hépatique ; ossification absente ou incomplète du pelvis ; augmentation du nombre moyen de côtes thoraciques surnuméraires et diminution du nombre moyen de tarses ossifiés. Une faible réduction de la prise de poids des mères, une diminution significative des triglycérides et une diminution significative des poids absolu et relatif de la rate ont été observées aux doses de 100 et 250 mg/kg/jour. La DSENO maternelle a été de 10 mg/kg/jour et la DSENO sur le développement a été inférieure 10 mg/kg/jour (l'ASC_{24h} était de 418 ng•h/ml le 19^e jour de gestation à cette dose la plus faible testée, soit une valeur similaire à celle obtenue avec une dose clinique de 4 mg).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Mannitol

Amidon pré-gélatinisé

Fumarate de stéaryle sodique

Enveloppe des gélules :

Gélule de 4 mg : gélatine, dioxyde de titane (E171), indigotine (E132), bleu brillant FCF (E133) et encre blanche.

Encre d'impression :

Gélule de 4 mg : encre blanche - gomme laque, dioxyde de titane (E171), siméthicone, propylène glycol (E1520) et hydroxyde d'ammonium (E527).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules sont conditionnées en plaquettes en polychlorure de vinyle (PVC)/polychlorotrifluoréthylène (PCTFE) avec pellicule en aluminium de type *push-through*.

Boîte de 21 gélules.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

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

Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Royaume-Uni

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

EU/1/13/850/004

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

Date de première autorisation : 05 août 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE 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 RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Royaume-Uni

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 (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 8 mois suivant l'autorisation. Par la suite, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences 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 publiée 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 réalisera les activités 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.

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 minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR et d'actualisation d'un PGR coïncident, les deux documents doivent être soumis en même temps.

• Mesures additionnelles de minimisation du risque

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit, en accord avec les autorités nationales compétentes, définir et mettre en place au niveau national un système de distribution contrôlée et s'assurer que :
 - Avant la mise sur le marché du médicament, tous les médecins susceptibles de prescrire le pomalidomide et tous les pharmaciens susceptibles de délivrer le pomalidomide reçoivent une « lettre d'information destinée aux professionnels de la santé » dont le contenu est décrit ci-

dessous.

- Avant la prescription (le cas échéant et en accord avec les autorités nationales compétentes, avant la délivrance), tous les professionnels de la santé pouvant prescrire (et délivrer) le pomalidomide reçoivent un dossier d'information destiné aux professionnels de la santé contenant les éléments suivants :
 - Guide d'information pour les professionnels de la santé
 - Brochure d'information pour les patients
 - Carte d'information destinée aux patients
 - Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), notice et étiquetage
- 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 les autorités nationales compétentes 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 les autorités nationales compétentes de chaque État membre le texte définitif de la « lettre d'information destinée aux professionnels de la santé » et le contenu du dossier d'information destiné aux professionnels de la santé, 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 un système de mise à disposition d'une carte d'information destinée aux patients dans chaque État membre.
- 5. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, en accord avec chaque État membre, doit également définir avant la mise sur le marché du médicament :
 - La mise en place au niveau national de mesures d'évaluation de l'efficacité du PPG et de sa conformité.

Éléments principaux devant être inclus

Communication directe aux professionnels de la santé

La « lettre d'information aux professionnels de la santé » se compose de deux parties :

- Un texte principal commun, approuvé par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP)
- Les exigences nationales spécifiques définies avec les autorités nationales compétentes, relatives :
 - au système de distribution du produit
 - à la garantie que toutes les mesures appropriées ont été prises avant la délivrance du pomalidomide

Guide d'information pour les professionnels de la santé

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

- Brève information sur le pomalidomide et sur son indication autorisée
- Posologie
- Nécessité de prévenir l'exposition fœtale en raison de la tératogénicité du pomalidomide chez l'animal et de l'effet tératogène du pomalidomide attendu chez l'être humain
- Obligations du professionnel de la santé en matière de prescription du pomalidomide
 - Nécessité de conseiller et d'informer les patients de manière détaillée
 - Les patients doivent être en mesure de respecter les exigences relatives à une utilisation sûre du pomalidomide
 - Nécessité de fournir au patient une brochure d'information appropriée et une carte d'information-patient
- Conseils de sécurité applicables à tous les patients
 - Description et prise en charge d'une neutropénie et d'une thrombopénie précisant les fréquences observées au cours des essais cliniques
 - Description et prise en charge du risque thrombo-embolique précisant les fréquences observées au cours des essais cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation

- Description et prise en charge des infections, des étourdissements et de la confusion, du syndrome de lyse tumorale, des réactions allergiques, des affections hépatiques, de l'insuffisance cardiaque et des pneumopathies interstitielles diffuses.
- Utilisation chez le patient insuffisant hépatique et/ou rénal
- Retour des comprimés non utilisés
- Accords nationaux spécifiques à la délivrance du pomalidomide faisant suite à une prescription
- Explication du risque inconnu de neuropathie en cas d'administration prolongée
- Description du PPG et statut des patients en fonction de leur sexe et de leur susceptibilité à procréer
 - Algorithme d'application du PPG
 - Définition d'une femme en âge de procréer et mesures à prendre par le médecin en cas de doute
- Conseils de sécurité pour les femmes en âge de procréer
 - Nécessité de prévenir l'exposition fœtale
 - Description du PPG
 - Nécessité et définition d'une contraception efficace (même chez la femme présentant une aménorrhée)
 - 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
 - Nécessité d'arrêter immédiatement le pomalidomide en cas de suspicion de grossesse
 - Nécessité d'informer immédiatement le médecin traitant en cas de suspicion de grossesse
- Conseils de sécurité pour les hommes
 - Nécessité de prévenir l'exposition fœtale
 - Nécessité d'utiliser des préservatifs si leur partenaire est enceinte ou en âge de procréer (même si l'homme est vasectomisé)
 - Pendant le traitement par le pomalidomide
 - Pendant 7 jours après la prise de la dernière dose
 - Les patients ne doivent pas faire de don de sperme pendant le traitement (y compris pendant les interruptions de traitement) et pendant 7 jours après l'arrêt du traitement par le pomalidomide
 - Si la partenaire du patient découvre une grossesse alors que le patient prend le pomalidomide ou immédiatement après l'arrêt du traitement par le pomalidomide, ce dernier doit en informer immédiatement son médecin traitant
- Exigences en cas de grossesse
 - Instructions d'arrêter immédiatement le pomalidomide en cas de suspicion de grossesse
 - Nécessité d'orienter la patiente vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie et en diagnostic prénatal pour évaluation et conseil
 - Coordonnées locales permettant de signaler une suspicion de grossesse
 - Formulaire de signalement de grossesse
- Formulaire de confirmation du/de la patient(e) permettant de s'assurer que les patients ont reçu les informations appropriées concernant le traitement, les méthodes de contraception et la prévention des grossesses, adaptées à leur sexe et à leur potentiel de procréation
- Formulaires de signalement d'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 qui ne sont pas susceptibles de procréer
- Brochure pour les hommes

Toutes les brochures pour les patients doivent contenir les éléments suivants :

- Le pomalidomide est tératogène chez l'animal et un effet tératogène est attendu chez l'être humain
- Le pomalidomide peut provoquer la survenue de neutropénies et de thrombopénies et peut

- nécessiter de pratiquer des examens sanguins réguliers
- Description de la carte-patient et de sa nécessité
- Retour des gélules non utilisées à leur pharmacien pour destruction
- Accords nationaux spécifiques ou autres accords applicables sur la délivrance du pomalidomide suite à la prescription
- Le patient ne doit pas donner le pomalidomide à quelqu'un d'autre
- Le patient ne doit pas faire de dons de sang pendant le traitement (y compris pendant les interruptions de traitement) et pendant 7 jours après l'arrêt du traitement par le pomalidomide
- Le patient doit informer son médecin de la survenue d'effets indésirables

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

Brochure pour les patientes en âge de procréer

- Nécessité de prévenir l'exposition fœtale
- Description du PPG
- Définition et nécessité d'utiliser une contraception efficace
- Calendrier des tests de grossesse
 - Avant le début du traitement
 - 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 pomalidomide en cas de suspicion de grossesse
- Nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de suspicion de grossesse

Brochure pour les hommes

- Nécessité de prévenir l'exposition fœtale
- Nécessité d'utiliser des préservatifs si leur partenaire est enceinte ou en âge de procréer (même si l'homme est vasectomisé)
 - Pendant le traitement par le pomalidomide (y compris pendant les interruptions de traitement)
 - Pendant 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 7 jours après l'arrêt du traitement par le pomalidomide.

Carte d'information destinée aux patients

La carte d'information-patient doit contenir les éléments suivants :

- Vérification que les informations pertinentes ont été données au patient
- Information sur le statut de la femme par rapport à sa possibilité de procréer
- Dates et résultats des tests de grossesse pour les femmes en âge de procréer

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-dessous :

Description	Date
Registre post-AMM non interventionnel de patients traités par le pomalidomide pour un myélome multiple en rechute et réfractaire afin de suivre la fréquence de survenue d'effets indésirables et surveiller l'application et le respect du programme de prévention de la grossesse de Celgene, l'utilisation hors AMM et le système de distribution contrôlée au niveau national en accord avec les autorités compétentes nationales.	Rapport d'étude clinique final : 30 avril 2020

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Imnovid 1 mg gélules

pomalidomide

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque gélule contient 1 mg de pomalidomide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

21 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

MISE EN GARDE : risque d'anomalies congénitales graves. Ne pas utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement.

Vous devez suivre le programme de prévention de la grossesse d'Imnovid.

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

Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Royaume-Uni

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

EU/1/13/850/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Imnovid 1 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Imnovid 1 mg gélules

pomalidomide

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

Celgene Europe Ltd.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

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

Imnovid 2 mg gélules

pomalidomide

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque gélule contient 2 mg de pomalidomide.

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

21 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

MISE EN GARDE : risque d'anomalies congénitales graves. Ne pas utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement.

Vous devez suivre le programme de prévention de la grossesse d'Imnovid.

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

Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Royaume-Uni

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

EU/1/13/850/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Innovid 2 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Imnovid 2 mg gélules

pomalidomide

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

Celgene Europe Ltd.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Imnovid 3 mg gélules

pomalidomide

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque gélule contient 3 mg de pomalidomide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

21 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

MISE EN GARDE : risque d'anomalies congénitales graves. Ne pas utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement.

Vous devez suivre le programme de prévention de la grossesse d'Imnovid.

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

Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Royaume-Uni

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

EU/1/13/850/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Innovid 3 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Imnovid 3 mg gélules

pomalidomide

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

Celgene Europe Ltd.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

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

Imnovid 4 mg gélules

pomalidomide

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque gélule contient 4 mg de pomalidomide.

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

21 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

MISE EN GARDE : risque d'anomalies congénitales graves. Ne pas utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement.

Vous devez suivre le programme de prévention de la grossesse d'Imnovid.

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

Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Royaume-Uni

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

EU/1/13/850/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Innovid 4 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Imnovid 4 mg gélules

pomalidomide

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

Celgene Europe Ltd.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information du patient

Imnovid 1 mg gélules
Imnovid 2 mg gélules
Imnovid 3 mg gélules
Imnovid 4 mg gélules
Pomalidomide

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Il est attendu qu'Imnovid provoque des anomalies congénitales graves et il peut entraîner la mort du fœtus. Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte ou susceptible d'être enceinte. Vous devez respecter les recommandations de contraception présentées dans cette notice.

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

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

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce qu'Imnovid et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce qu'Imnovid

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

Dans quel cas Imnovid est-il utilisé

Imnovid est utilisé en association avec un autre médicament appelé « dexaméthasone » (un médicament anti-inflammatoire) pour traiter les patients adultes chez lesquels un type de cancer appelé « myélome multiple » a été diagnostiqué. Il est utilisé chez les patients dont le myélome s'est aggravé bien qu'ils aient reçu au moins deux autres types de traitement incluant les médicaments lénalidomide et bortézomib.

Qu'est-ce que le myélome multiple

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

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

Comment agit Imnovid

Imnovid, utilisé en association avec la dexaméthasone, 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.

Imnovid, utilisé en association avec la dexaméthasone, peut empêcher l'aggravation du myélome multiple :

- en moyenne, Imnovid utilisé en association avec la dexaméthasone a empêché le myélome multiple de récidiver pendant une durée allant jusqu'à 16 semaines par rapport à 8 semaines chez les patients recevant la dexaméthasone seule.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Imnovid ?

Ne prenez jamais Imnovid :

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

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

Avertissements et précautions

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

- si vous avez des antécédents de caillots sanguins. Pendant le traitement par Imnovid, le risque de formation de caillots sanguins dans les veines et les artères est augmenté. Votre médecin pourra vous prescrire des traitements supplémentaires (par exemple de la warfarine) ou diminuer la dose d'Imnovid pour réduire le risque de formation de caillots sanguins.
- si vous avez développé une réaction allergique, par exemple éruption cutanée, démangeaisons, gonflement (œdème), vertiges ou difficultés pour respirer pendant un traitement par des médicaments apparentés appelés « thalidomide » ou « lénalidomide ».
- si vous avez eu une crise cardiaque (infarctus du myocarde), si vous avez une insuffisance cardiaque, si vous avez des difficultés respiratoires, ou si vous fumez, si vous avez une pression artérielle élevée (hypertension) ou un taux de cholestérol élevé.
- si vous avez une charge tumorale élevée dans tout le corps, y compris dans la moelle osseuse. Cela peut entraîner une complication dans laquelle la destruction des cellules tumorales entraîne des taux anormaux de substances chimiques dans le sang, ce qui peut provoquer une insuffisance rénale. Elle peut également provoquer des battements de cœur irréguliers. Cette complication est appelée syndrome de lyse tumorale.
- si vous présentez ou avez présenté dans le passé une neuropathie (atteinte des nerfs entraînant des picotements ou fourmillements ou une douleur dans les mains ou les pieds).

- si vous avez ou avez eu dans le passé une hépatite B. Le traitement par Imnovid 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.

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

À 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 du pomalidomide.

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

Pour les femmes

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

Si vous êtes susceptible de devenir enceinte :

- une méthode de contraception efficace doit être débutée 4 semaines avant le début du traitement, poursuivie pendant toute la durée de votre traitement et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement. Votre médecin vous conseillera sur les moyens de contraception adaptés à votre cas.
- lors de chaque prescription, votre médecin s'assurera que vous savez quelles sont les mesures nécessaires à prendre pour éviter une grossesse.
- votre médecin demandera un test de grossesse avant le traitement, toutes les 4 semaines pendant le traitement et 4 semaines après la fin du traitement.

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

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

Allaitement :

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

Pour les hommes

Imnovid 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 Imnovid, informez immédiatement votre médecin. Votre partenaire devra également informer immédiatement son médecin.

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

Dons de sang et analyses de sang

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

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

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

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

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

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Imnovid

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

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

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

3. Comment prendre Imnovid ?

Imnovid doit vous être prescrit par un médecin expérimenté dans le traitement du myélome multiple. Imnovid est utilisé en association avec un autre médicament appelé dexaméthasone. Reportez-vous à la notice de la dexaméthasone pour plus d'informations sur l'utilisation et les effets de ce médicament. 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.

Imnovid et la dexaméthasone sont pris en suivant des cycles de traitement.

- La durée de chaque cycle est de 28 jours (4 semaines).

Doses

Imnovid

La dose recommandée d'Imnovid est de 4 mg par jour. Pendant chaque cycle de 4 semaines, Imnovid doit être pris une fois par jour pendant 3 semaines, suivies d'une semaine sans traitement, c'est-à-dire :

- Jours 1 à 21 : prenez Imnovid une fois par jour.
- Jours 22 à 28 : ne prenez pas Imnovid.

Dexaméthasone

La dose initiale habituelle de dexaméthasone est de 40 mg une fois par jour. Pendant chaque cycle de 4 semaines, une dose de dexaméthasone doit être prise le premier jour de chaque semaine seulement, c'est-à-dire :

- Jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle : prenez une dose de dexaméthasone.
- Jours 2 à 7, 9 à 14, 16 à 21 et 23 à 28 : ne prenez pas de dexaméthasone.

Patients âgés

Chez les patients âgés de plus de 75 ans, la dose initiale habituelle de dexaméthasone est réduite à 20 mg par jour.

À la fin de chaque cycle, commencez un nouveau cycle.

Il pourra être nécessaire que votre médecin diminue la dose d'Imnovid ou de la dexaméthasone ou arrête le traitement en fonction des résultats des analyses de sang, de votre état général ou des autres médicaments que vous pouvez prendre (par exemple ciprofloxacine, énoxacine et fluvoxamine) ou si vous présentez des effets indésirables dûs au traitement (en particulier éruption cutanée ou gonflement [œdème]). Si vous souffrez d'une affection du foie ou des reins, votre médecin vous surveillera très étroitement pendant le traitement par ce médicament.

Comment et quand prendre Imnovid

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

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

Durée du traitement par Imnovid

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

Si vous avez pris plus d'Imnovid que vous n'auriez dû

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

Si vous oubliez de prendre Imnovid

Si vous avez oublié de prendre Imnovid 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 d'Imnovid 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 pouvant affecter plus de 1 patient sur 10

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

- fièvre, mal de gorge, toux, ou tout autre signe d'infection (causée par la diminution du nombre de globules blancs qui combattent les infections) ;
- saignements ou hématomes (« bleus ») sans raison, y compris saignements de nez et saignements des intestins ou de l'estomac (dus aux effets du médicament sur les cellules sanguines appelées « plaquettes ») ;
- 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 un type sévère de réaction allergique appelé angioœdème ou œdème de Quincke).

Autres effets indésirables graves moins fréquents

- 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 immédiatement votre médecin.
- 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 Imnovid, informez votre médecin le plus tôt possible.

Autres effets indésirables

Très fréquent : pouvant affecter plus de 1 patient sur 10

- infections pulmonaires ;
- diminution du nombre de globules rouges, ce qui peut provoquer une anémie entraînant une fatigue et une faiblesse ;
- perte d'appétit ;
- essoufflement (dyspnée) ;
- constipation, diarrhée ou nausées ;
- spasmes musculaires, douleurs osseuses ;
- gonflement (œdème) du corps, y compris œdème des bras ou des jambes.

Fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10

- saignements dans le crâne
- infections du nez, des sinus et de la gorge ;
- battements de cœur rapides et irréguliers (fibrillation auriculaire) ;
- crise cardiaque (infarctus du myocarde) (douleur dans la poitrine irradiant vers les bras, la nuque, la mâchoire accompagnée de sueurs et essoufflement, nausées ou vomissements) ;
- urticaire ;
- diminution simultanée des taux de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes (pancytopénie). Vous serez plus susceptible de présenter des saignements et des hématomes. Vous pourrez vous sentir fatigué(e), faible et essoufflé(e). Vous aurez également plus de risques de développer des infections ;
- infection du sang causée par des bactéries ;
- taux élevé de potassium dans le sang, ce qui peut entraîner des anomalies du rythme cardiaque ;
- taux faible de sodium dans le sang, ce qui peut provoquer une fatigue et une confusion, des contractions musculaires, des crises convulsives (crises d'épilepsie) voire un coma ;
- taux sanguin élevé d'acide urique, ce qui peut entraîner une forme d'arthrite appelée « goutte » ;
- confusion ;

- perte de conscience ;
- sensations d'engourdissement, de picotements ou de brûlure sur la peau, douleurs dans les mains ou les pieds, étourdissements, tremblement ;
- sensation de tournoiement dans la tête, ce qui peut entraîner des difficultés pour se tenir debout ou se déplacer normalement ;
- vomissements ;
- éruptions cutanées ;
- démangeaisons de la peau ;
- insuffisance rénale ; rétention urinaire ;
- douleurs pelviennes ;
- anomalies du bilan hépatique ;
- zona.

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

- accident vasculaire cérébral ;
- inflammation du foie (hépatite) qui peut provoquer des démangeaisons, une coloration jaune de la peau et du blanc de l'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.

Déclaration des effets secondaires

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. 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 Imnovid

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

N'utilisez pas ce médicament 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 Imnovid

- La substance active est le pomalidomide.
- Les autres composants sont : mannitol, amidon pré-gélatinisé et fumarate de stéaryle sodique.

Imnovid 1 mg gélules :

- Chaque gélule contient 1 mg de pomalidomide.
- L'enveloppe de la gélule contient : gélatine, dioxyde de titane (E171), indigotine (E132), oxyde de fer jaune (E172) et encre blanche et noire.

- L'encre d'impression contient : gomme laque, dioxyde de titane (E171), siméthicone, propylène glycol (E1520) et hydroxyde d'ammonium (E527) (encre blanche) et gomme laque, oxyde de fer noir (E172), propylène glycol (E1520) et hydroxyde d'ammonium (E527) (encre noire).

Imnovid 2 mg gélules :

- Chaque gélule contient 2 mg de pomalidomide.
- L'enveloppe de la gélule contient : gélatine, dioxyde de titane (E171), indigotine (E132), oxyde de fer jaune (E172), érythrosine (E127) et encre blanche.
- L'encre d'impression contient : encre blanche - gomme laque, dioxyde de titane (E171), siméthicone, propylène glycol (E1520) et hydroxyde d'ammonium (E527).

Imnovid 3 mg gélules :

- Chaque gélule contient 3 mg de pomalidomide.
- L'enveloppe de la gélule contient : gélatine, dioxyde de titane (E171), indigotine (E132), oxyde de fer jaune (E172) et encre blanche.
- L'encre d'impression contient : encre blanche - gomme laque, dioxyde de titane (E171), siméthicone, propylène glycol (E1520) et hydroxyde d'ammonium (E527).

Imnovid 4 mg gélules :

- Chaque gélule contient 4 mg de pomalidomide.
- L'enveloppe de la gélule contient : gélatine, dioxyde de titane (E171), indigotine (E132), bleu brillant FCF (E133) et encre blanche.
- L'encre d'impression contient : encre blanche - gomme laque, dioxyde de titane (E171), siméthicone, propylène glycol (E1520) et hydroxyde d'ammonium (E527).

Qu'est ce qu'Imnovid et contenu de l'emballage extérieur

Imnovid 1 mg gélules : les gélules ont une coiffe opaque bleu foncé et un corps opaque jaune et portent la mention « POML 1 mg ».

Imnovid 2 mg gélules : les gélules ont une coiffe opaque bleu foncé et un corps opaque orange et portent la mention « POML 2 mg ».

Imnovid 3 mg gélules : les gélules ont une coiffe opaque bleu foncé et un corps opaque vert et portent la mention « POML 3 mg ».

Imnovid 4 mg gélules : les gélules ont une coiffe opaque bleu foncé et un corps opaque bleu et portent la mention « POML 4 mg ».

Chaque boîte contient 21 gélules.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Royaume-Uni

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 <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

