

Monographie De Produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

^{Pr} **SANDOZ® POMALIDOMIDE**

Capsules de pomalidomide

Capsules de 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg pour prise orale

Agent antinéoplasique
Agent immunomodulateur

Code ATC : L04AX06

Sandoz Canada Inc.
4600 Rue Armand-Frappier
Saint-Hubert, Québec
J3Z 1G5

Date d'approbation :
05 décembre 2025

Numéro de contrôle : 301617

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Sans objet.

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Table des matières	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	5
1. Indications	5
1.1. Pédiatrie	5
1.2. Gériatrie	5
2. Contre-indications.....	5
3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	6
4. Posologie et administration	7
4.1. Considérations posologiques	7
4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique	7
4.4. Administration	10
4.5. Dose oubliée	10
5. Surdose	10
6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....	11
7. Mises en garde et précautions	12
Généralités.....	12
Appareil cardiovasculaire.....	12
Événements thromboemboliques.....	12
Appareil cutané.....	13
Appareil respiratoire.....	13
Cancérogenèse et génotoxicité.....	13
Seconds cancers primitifs.....	14
Conduite et utilisation de machines.....	14
Fonction hépatique, biliaire et pancréatique	14
Santé reproductive.....	14
Surveillance et examens de laboratoire	15

Système endocrinien et métabolisme.....	16
Système immunitaire	16
Système nerveux.....	17
Système sanguin et lymphatique	17
7.1. Populations particulières.....	17
7.1.1. Grossesse.....	17
7.1.3. Enfants et adolescents.....	20
7.1.4. Personnes âgées	20
7.1.5. Patients souffrant d'insuffisance hépatique	20
7.1.6. Patients souffrant d'insuffisance rénale	20
8. Effets indésirables	21
8.1. Aperçu des effets indésirables	21
8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques	22
8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	31
8.4. Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	33
8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation	35
9. Interactions médicamenteuses	36
9.1. Aperçu des interactions médicamenteuses.....	36
9.3. Interactions médicament-comportement.....	36
9.4. Interactions médicament-médicament.....	36
9.5. Interactions médicament-aliment.....	38
9.6. Interactions médicament-plante médicinale.....	38
9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire	38
10. Pharmacologie clinique	38
10.1. Mode d'action	38
10.2. Pharmacodynamie	39
10.3. Pharmacocinétique	39
11. Conservation, stabilité et mise au rebut.....	43
12. Particularités de manipulation du produit.....	43
Partie 2 : Renseignements scientifiques.....	44

13.	Renseignements pharmaceutiques	44
14.	Études cliniques	44
14.1.	Études cliniques par indication.....	45
14.2.	Résultats de l'étude.....	52
14.3.	Études de biodisponibilité comparatives.....	60
16.	Toxicologie non clinique.....	61
17.	Monographies de produit de soutien	65
	Renseignements destinés aux patient·e·s	66

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1. Indications

Sandoz Pomalidomide (capsules de pomalidomide) est indiqué :

- en association avec la dexaméthasone (dex) et le bortézomib pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple (MM) ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur comprenant de la lénalidomide.
- en association avec la dexaméthasone pour les patients atteints de myélome multiple chez qui le bortézomib et la lénalidomide ont échoué, qui ont déjà reçu au moins deux formes de traitement et dont la maladie a progressé lors du plus récent traitement.

Distribution restreinte

Sandoz Pomalidomide n'est offert que par l'entremise d'un programme de distribution contrôlée appelé RevAid®. En vertu de ce programme, seuls les prescripteurs et pharmaciens inscrits au programme peuvent prescrire et servir le produit. De plus, Sandoz Pomalidomide ne peut être servi qu'aux patients inscrits au programme RevAid® et qui répondent à tous les critères d'admissibilité. Veuillez composer le 1 888 RevAid1 (1 888 738-2431) ou vous rendre à l'adresse www.RevAid.ca.

1.1. Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2. Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans) : L'administration concomitante de la dexaméthasone peut accroître le risque d'infection, particulièrement de pneumonie, chez les patients de > 65 ans traités par la pomalidomide (voir [4. Posologie et administration, 4.1. Considérations posologiques](#)).

On dispose de données limitées sur l'innocuité de la pomalidomide en association avec la dexaméthasone chez les patients de > 75 ans (voir [14. Études cliniques](#) et [4. Posologie et administration, 4.1. Considérations posologiques](#)).

2. Contre-indications

- Sandoz Pomalidomide (capsules de pomalidomide) est contre-indiqué chez les patients qui manifestent une hypersensibilité à ce produit, à la thalidomide, à la lénalidomide ou à n'importe lequel des ingrédients de la préparation ou des composants de son contenant. Pour une liste complète, voir [6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).
- Sandoz Pomalidomide est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui pourraient le devenir (voir [7. Mises en garde et précautions, 7.1. Populations particulières](#)). La pomalidomide est structuralement apparentée à la thalidomide, un agent avéré

tératogène pour l'être humain et qui provoque des anomalies congénitales graves, voire potentiellement fatales. Chez les rats et les lapins, la pomalidomide a induit des malformations semblables à celles décrites avec la thalidomide. Si Sandoz Pomalidomide est pris durant la grossesse, il peut provoquer de graves anomalies congénitales ou la mort du fœtus (voir [7. Mises en garde et précautions, 7.1. Populations particulières](#)). Les femmes fertiles peuvent être traitées au moyen de Sandoz Pomalidomide à la condition d'adopter une contraception appropriée, en utilisant simultanément deux méthodes de contraception efficaces pour prévenir toute exposition foetale au médicament. Le choix des deux méthodes contraceptives efficaces simultanées reposera sur une discussion concernant les risques et les avantages entre la patiente et un médecin qualifié, qui connaît l'utilisation des méthodes contraceptives (voir [3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#)).

- Femmes qui allaitent.
- Patients de sexe masculin qui sont incapables de suivre ou de respecter les mesures contraceptives requises (voir [7. Mises en garde et précautions, 7.1. Populations particulières – Patients de sexe masculin](#)).

3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Mises en garde et précautions importantes

Sandoz Pomalidomide (capsules de pomalidomide) doit être administré sous la supervision d'un médecin qualifié, qui connaît bien l'utilisation des agents antinéoplasiques.

- Risque d'anomalies congénitales, de mortinatalité et d'avortement spontané chez l'être humain (voir [7. Mises en garde et précautions, 7.1. Populations particulières : Femmes fertiles](#) et [Patients de sexe masculin](#)).
- Neutropénie et thrombocytopénie (voir [7. Mises en garde et précautions, hématologie](#) et [8. Effets indésirables](#) et [4. Posologie et administration, 4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).
- Infections, y compris des cas fatals (voir [7. Mises en garde et précautions, infection](#)).
- Thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP) (voir [7. Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire](#)).
- Hépatotoxicité, y compris des cas fatals (voir [7. Mises en garde et précautions, Fonction hépatique, biliaire et pancréatiques](#)).
- Anaphylaxie (voir [7. Mises en garde et précautions, Système immunitaire](#)).
- Des cas de réactivation de l'hépatite B, dont certains fatals, ont été signalés rarement chez des patients traités par la pomalidomide en association avec la dexaméthasone qui avaient déjà été infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) (voir [7. Mises en garde et précautions, Infection](#)).
- Réactions dermatologiques graves, incluant le syndrome de Stevens-Johnson et le

syndrome de Lyell, ainsi que le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (ou DRESS pour drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), y compris des cas fatals (voir [7. Mises en garde et précautions, Peau](#)).

- Syndrome de lyse tumorale (SLT), y compris des cas fatals (voir [7. Mises en garde et précautions, Troubles du métabolisme et de la nutrition](#)).
- Offert uniquement en vertu d'un programme de distribution contrôlée appelé RevAid®.

4. Posologie et administration

4.1. Considérations posologiques

- Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de Sandoz Pomalidomide (capsules de pomalidomide) en fonction de l'âge.
- Il faut réduire de moitié la dose de départ recommandée de dexaméthasone chez les patients > 75 ans.
- Il peut être nécessaire de réduire ou d'interrompre l'administration de la dexaméthasone chez les patients > 65 ans en cas d'infection.
- La prise d'antithrombotiques prophylactiques est à recommander.
- Avant de commencer un traitement par Sandoz Pomalidomide, la numération des neutrophiles doit être $\geq 1\ 000/\text{mL}$ et la numération plaquettaire $\geq 50\ 000/\text{mL}$.
- La posologie est maintenue ou modifiée en fonction des résultats des épreuves cliniques et des analyses de laboratoire.

4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique

Dose recommandée :

La dose de départ recommandée de Sandoz Pomalidomide est de 4 mg, par voie orale, une fois par jour. Le schéma posologique de départ de Sandoz Pomalidomide en association avec la dexaméthasone et/ou le bortézomib est résumé dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Schéma posologique pour les patients traités par Sandoz Pomalidomide en raison d'un myélome multiple

Médicament	Dose	Schéma
Sandoz Pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone		
Sandoz Pomalidomide	4 mg par voie orale une fois par jour	Jours 1-14 de chaque cycle de 21 jours jusqu'à la progression de la maladie
dexaméthasone	20 mg par voie orale une fois par jour (chez les patients âgés de > 75 ans, réduire la dose à 10 mg)	Cycles 1-8 : Jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 d'un cycle de 21 jours À partir du cycle 9 : Jours 1, 2, 8 et 9 d'un cycle de 21 jours jusqu'à la progression de la maladie

Tableau 1 : Schéma posologique pour les patients traités par Sandoz Pomalidomide en raison d'un myélome multiple

Médicament	Dose	Schéma
bortézomib	1,3 mg/m ² par voie intraveineuse ou sous-cutanée (consulter la monographie de produit du bortézomib avant son utilisation)	Cycles 1-8 : Jours 1, 4, 8 et 11 d'un cycle de 21 jours À partir du cycle 9 : Jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours jusqu'à la progression de la maladie
Sandoz Pomalidomide en association avec la dexaméthasone seule		
Sandoz Pomalidomide	4 mg par voie orale une fois par jour	Jours 1-21 de cycles répétés de 28 jours jusqu'à la progression de la maladie
dexaméthasone	40 mg par voie orale une fois par jour (chez les patients âgés de > 75 ans, réduire la dose à 20 mg)	Jour 1, 8, 15 et 22 de cycles répétés de 28 jours jusqu'à la progression de la maladie

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [7.1.3. Enfants et adolescents](#)).

Ajustements posologiques recommandés :

Ajustement de la dose de départ recommandée de Sandoz Pomalidomide en raison d'interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante de Sandoz Pomalidomide avec de puissants inhibiteurs du CYP1A2 est à éviter. Si, pour des raisons médicales, il est impossible d'éviter l'administration concomitante de puissants inhibiteurs du CYP1A2 (p. ex., fluvoxamine, ciprofloxacine) avec Sandoz Pomalidomide et qu'ils sont coadministrés avec Sandoz Pomalidomide, il faut réduire la dose de Sandoz Pomalidomide de 50 % et exercer une surveillance étroite sur le plan des effets secondaires. Voir [9. Interactions médicamenteuses](#).

Ajustement de la dose de départ recommandée de Sandoz Pomalidomide en cas d'insuffisance rénale :

Pour les patients qui ont une insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min) nécessitant une dialyse, la dose de départ recommandée de Sandoz Pomalidomide est de 3 mg par jour (réduction de dose de 25 %). Les jours d'hémodialyse, les patients doivent prendre Sandoz Pomalidomide après la dialyse. Voir [7. Mises en garde et précautions, 7.1. Populations particulières, 5. Surdose](#) et [10. Pharmacologie clinique](#).

Ajustement de la dose de départ recommandée de Sandoz Pomalidomide en cas d'insuffisance hépatique :

Pour les patients qui ont une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A ou B de Child-Pugh), la dose de départ recommandée de Sandoz Pomalidomide est de 3 mg par jour

(réduction de dose de 25 %). Pour les patients qui ont une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), la dose recommandée de Sandoz Pomalidomide est de 2 mg (réduction de dose de 50 %) (voir [7. Mises en garde et précautions, 7.1. populations particulières](#) et [10. Pharmacologie clinique](#)).

Modification ou interruption de dose :

Les instructions pour les interruptions ou réductions de dose de Sandoz Pomalidomide en lien avec des réactions indésirables hématologiques sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : Instructions pour la modification des doses en cas de toxicité hématologique

Toxicité	Modification de dose
<p><u>Neutropénie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> NAN* < 500/mcL ou neutropénie fébrile (fièvre ≥ 38,5 °C et NAN < 1 000/mcL) 	<p>Suspendre le traitement par Sandoz Pomalidomide, vérifier la FSC** toutes les semaines. Envisager un traitement par G-CSF*** selon l'indication clinique.</p> <p>Lorsque la NAN revient à ≥ 1 000/mcL, reprendre le traitement par Sandoz Pomalidomide à 3 mg par jour.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Pour chaque baisse subséquente < 500/mcL 	<p>Suspendre le traitement par Sandoz Pomalidomide.</p> <p>Lorsque la NAN revient à ≥ 1 000/mcL, reprendre le traitement par Sandoz Pomalidomide à 1 mg de moins que la dose précédente.</p>
<p><u>Thrombocytopénie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Numération plaquettaire < 25 000/mcL 	<p>Suspendre le traitement par Sandoz Pomalidomide, vérifier la FSC** toutes les semaines.</p> <p>Lorsque la numération plaquettaire revient à ≥ 50 000/mcL, reprendre le traitement par Sandoz Pomalidomide à raison de 3 mg par jour.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Pour chaque baisse subséquente < 25 000/mcL 	<p>Suspendre le traitement par Sandoz Pomalidomide.</p> <p>Lorsque la numération plaquettaire revient à ≥ 50 000/mcL, reprendre le traitement par Sandoz Pomalidomide à 1 mg de moins que la dose précédente.</p>

*NAN – numération absolue des neutrophiles; **FSC – formule sanguine complète; ***G-CSF – facteur stimulant les colonies de granulocytes

Pour amorcer un nouveau cycle de Sandoz Pomalidomide, la numération des neutrophiles doit être $\geq 1\ 000/\text{mCL}$ et la numération plaquettaire $\geq 50\ 000/\text{mCL}$.

Pour les autres réactions indésirables de grade 3 ou 4 jugées en lien avec Sandoz Pomalidomide, suspendre le traitement. Le traitement peut être repris à 1 mg de moins que la dose précédente lorsque ces réactions indésirables ont été ramenées à un grade ≤ 2 , à la discrétion du médecin. Si des réactions indésirables de grade 3 ou 4 surviennent après les réductions de dose jusqu'à 1 mg, il faut cesser le médicament.

La suspension ou l'arrêt de la pomalidomide est à envisager en présence d'un érythème cutané de grade 2-3; le traitement ne doit être repris que si les bienfaits escomptés ne l'emportent sur les risques potentiels. La pomalidomide doit être cessée définitivement en présence d'œdème angioneurotique, d'anaphylaxie et d'érythème cutané de grade 4. Si l'érythème cutané prend une forme exfoliative, purpurique ou bulleuse ou si on soupçonne un syndrome de Stevens-Johnson, un syndrome de Lyell ou un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, il faut cesser définitivement Sandoz Pomalidomide (voir [7. Mises en garde et précautions, Système immunitaire](#)).

Il faut interrompre l'administration de Sandoz Pomalidomide pendant la vérification des signes et symptômes de maladie pulmonaire interstitielle (MPI). L'administration de Sandoz Pomalidomide ne doit être reprise qu'après une évaluation approfondie des bienfaits et des risques (voir [7. Mises en garde et précautions, Appareil respiratoire](#)).

Pour les modifications posologiques en raison d'une toxicité observée avec le bortézomib, consulter la monographie de produit du bortézomib.

4.4. Administration

- Il faut prendre les capsules de Sandoz Pomalidomide par voie orale en une seule dose, à peu près à la même heure chaque jour.
- Il ne faut ni ouvrir, ni briser ni mâcher les capsules.
- Il faut avaler les capsules de Sandoz Pomalidomide entières, préférablement avec de l'eau, avec ou sans aliments.
- Il faut informer les patients de ne pas manipuler les capsules plus que nécessaire.
- Il faut conserver les capsules dans leur emballage thermoformé jusqu'au moment de les prendre, à moins que le pharmacien n'indique que cela n'est pas sécuritaire.

4.5. Dose oubliée

Si moins de 12 heures se sont écoulées depuis la dose omise, le patient peut prendre la dose. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis la dose omise à l'heure prévue, le patient ne doit pas prendre la dose, mais plutôt prendre la dose suivante à l'heure normale, le lendemain. Les patients ne doivent pas prendre deux doses à la fois.

5. Surdose

On dispose de peu de renseignements sur le surdosage de Sandoz Pomalidomide (capsules de pomalidomide). Aucun cas de surdosage n'a été signalé lors des études cliniques. Des doses de

pomalidomide allant jusqu'à 50 mg en prises simples chez des volontaires en bonne santé et 10 mg en prises multiples univoitidiennees chez des patients atteints de myélome multiple ont fait l'objet d'études sans que l'on signale d'événements indésirables graves en lien avec un surdosage. Il n'existe aucun renseignement propre au traitement du surdosage de pomalidomide. La pomalidomide a été éliminée par l'hémodialyse.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 3 : Formes pharmaceutiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / concentration / composition	Ingrédients non-médicinaux
orale	Capsule de 1 mg de pomalidomide	cellulose microcristalline, dioxyde de titane, gélatine, gomme laque, maltodextrine, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, stéarylfumarate de sodium
orale	Capsule de 2 mg de pomalidomide	cellulose microcristalline, dioxyde de titane, gélatine, gomme laque, maltodextrine, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, stéarylfumarate de sodium
orale	Capsule de 3 mg de pomalidomide	bleue n° 2 (FD&C), cellulose microcristalline, dioxyde de titane, gélatine, gomme laque, maltodextrine, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, stéarylfumarate de sodium
orale	Capsule de 4 mg de pomalidomide	bleue n° 2 (FD&C), cellulose microcristalline, dioxyde de titane, gélatine, gomme laque, maltodextrine, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, stéarylfumarate de sodium, rouge n° 3 (FD&C)

Les capsules de Sandoz Pomalidomide (capsules de pomalidomide) sont présentées dans des emballages thermoformés à pellicule d'aluminium enfonçable de 21 capsules.

Les capsules de 1 mg sont jaune et rouge, et portent l'inscription « PML 1 » à l'encre blanche.

Les capsules de 2 mg sont orange et rouge, et portent l'inscription « PML 2 » à l'encre blanche.

Les capsules de 3 mg sont turquoise et rouge, et portent l'inscription « PML 3 » à l'encre blanche.

Les capsules de 4 mg sont bleu foncé et rouge, et portent l'inscription « PML 4 » à l'encre blanche.

7. Mises en garde et précautions

Voir la section [3. encadré sur les mises en garde et précautions importantes.](#)

Généralités

Il faut informer les patients de s'abstenir de donner du sang lorsqu'ils prennent Sandoz Pomalidomide (pomalidomide) et pendant au moins quatre semaines après l'arrêt de Sandoz Pomalidomide. Si une femme enceinte recevait leur sang, son bébé pourrait être exposé à Sandoz Pomalidomide et naître avec des anomalies congénitales.

Il faut informer les patients de ne partager ce médicament avec personne d'autre et de retourner toutes les capsules inutilisées au programme RevAid® à la fin du traitement.

Il faut consulter la monographie de produit du bortézomib lorsque celui-ci est administré en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone avant d'instaurer le traitement.

Un taux de mortalité plus élevé a été observé lors des essais cliniques chez les patients atteints de myélome multiple lorsque du pembrolizumab a été ajouté à un traitement par dexaméthasone et un analogue de la thalidomide.

Appareil cardiovasculaire

Les patients qui présentaient une dysfonction cardiaque significative (insuffisance cardiaque congestive [Classe III ou IV de la NY Heart Association], infarctus du myocarde dans les 12 mois précédant le début de l'étude, angine de poitrine instable ou mal maîtrisée) ont été exclus des études cliniques sur la pomalidomide. Il faut faire montre d'une prudence appropriée lorsque l'on envisage un traitement par Sandoz Pomalidomide chez ces patients.

Des cas de fibrillation auriculaire ont été signalés, principalement chez des patients atteints d'une maladie cardiaque préexistante ou présentant des facteurs de risque cardiaques.

Événements thromboemboliques

L'utilisation de la pomalidomide en association avec la dexaméthasone ± le bortézomib pour le traitement du MM s'accompagne d'un accroissement du risque d'événements thromboemboliques veineux (ÉTV), comme la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP) (voir [8. Effets indésirables, 8.2. Effets indésirables observés lors des essais cliniques](#)).

Les antécédents d'événements thromboemboliques ou la prise concomitante d'agents érythropoïétiques ou d'autres agents, comme l'hormonothérapie substitutive, peuvent aussi accroître le risque thrombotique. Par conséquent, il faut utiliser ces agents avec prudence chez les patients atteints de MM traités au moyen de la pomalidomide en association avec la dexaméthasone ± le bortézomib. L'utilisation des contraceptifs hormonaux est associée à un accroissement du risque de troubles thromboemboliques. Les contraceptifs hormonaux ne sont pas recommandés (voir [7.1. Populations particulières, Femmes fertiles](#)).

Les médicaments antithrombotiques prophylactiques, comme l'aspirine à faible dose, les héparines de bas poids moléculaire ou la warfarine, sont à recommander.

Appareil cutané

De graves réactions dermatologiques, incluant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell, ainsi que le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (ou DRESS pour drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) incluant des cas fatals, ont été signalées. Le syndrome DRESS peut se manifester par une réaction cutanée (comme un érythème ou une dermatite exfoliative), de l'éosinophilie, de la fièvre et/ou une lymphadénopathie avec des complications systémiques, telles que l'hépatite, la néphrite, la pneumonite, la myocardite et/ou la péricardite.

Si l'érythème cutané prend une forme exfoliative, purpurique ou bulleuse, ou si on soupçonne un syndrome de Stevens-Johnson, un syndrome de Lyell ou un syndrome DRESS, il faut cesser définitivement Sandoz Pomalidomide (voir [4. Posologie et administration, Modification ou interruption de dose](#)).

Appareil respiratoire

Maladie pulmonaire interstitielle (MPI)

Des cas de maladie pulmonaire interstitielle (MPI) et d'événements connexes, y compris des cas de pneumonite, ont été observés chez des patients des essais cliniques traités par pomalidomide. Il faut procéder à une évaluation soigneuse des patients affectés par le déclenchement soudain ou une aggravation inexplicée de symptômes pulmonaires afin d'exclure la MPI. La pomalidomide doit être suspendue pendant la vérification de ces symptômes et, si la MPI est confirmée, il faut instaurer le traitement approprié. On ne reprendra le traitement par pomalidomide qu'après une évaluation approfondie des bienfaits et des risques (voir [7. Mises en garde et précautions, Surveillance et analyses de laboratoire](#), [8. Effets indésirables](#), [8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation](#) et [4. Posologie et administration, Modification ou interruption de dose](#)).

Cancérogenèse et génotoxicité

Aucune étude sur le potentiel cancérigène de la pomalidomide n'a été réalisée chez les souris et les rats. Un singe sur douze ayant reçu 1 mg/kg de pomalidomide (une exposition représentant environ 15 fois l'exposition chez les patients à la dose recommandée de 4 mg/jour) a présenté une leucémie myéloïde aiguë lors d'une étude de toxicologie sur l'administration de doses répétées d'une durée de neuf mois.

La pomalidomide ne s'est pas révélée mutagène ni clastogène lors d'une batterie de tests, y compris le test de mutation inverse bactérien (test d'Ames), une analyse cytogénétique in vitro sur des lymphocytes de sang périphérique humain et le test du micronoyau chez des rats traités au moyen de doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour par voie orale (voir [16. Toxicologie non clinique](#)).

Seconds cancers primitifs

On a signalé des cas de seconds cancers primitifs (SCP), y compris de cancers de la peau non mélaniques, chez des patients traités par pomalidomide. La portée clinique de ces observations reste à définir. Les médecins doivent évaluer avec soin les patients avant et durant le traitement en appliquant les tests de dépistage du cancer standard pour surveiller l'apparition de SCP et instaurer le traitement indiqué.

Conduite et utilisation de machines

On a signalé des cas de confusion, de fatigue, d'altération du niveau de conscience et d'étourdissements avec l'utilisation de la pomalidomide. Il faut informer les patients d'un affaiblissement possible de leurs facultés mentales et/ou physiques lors de tâches délicates, comme la conduite automobile ou le maniement d'une machinerie complexe ou dangereuse.

Fonction hépatique, biliaire et pancréatique

Des cas d'insuffisance hépatique, y compris des cas graves et fatals et des taux nettement élevés d'alanine aminotransférase et de bilirubine (grade ≥ 3) ont été observés chez des patients des essais cliniques traités par la pomalidomide (voir [8. Effets indésirables](#), [8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Des cas d'hépatite ayant entraîné l'arrêt de la pomalidomide ont aussi été signalés. Il est recommandé de surveiller régulièrement la fonction hépatique de tous les patients (voir [3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#), et [7. Mises en garde et précautions, Surveillance et analyses de laboratoire](#) et [9. Interactions médicamenteuses](#)).

Santé reproductive

- Toutes les femmes fertiles (y compris celles qui normalement n'utilisent pas de contraception parce qu'elles ont des antécédents d'infertilité ou qu'elles sont aménorrhéiques) doivent utiliser simultanément les deux méthodes de contraception efficaces :
 - pendant au moins quatre semaines avant le début du traitement par Sandoz Pomalidomide;
 - pendant les interruptions de traitement;
 - pendant le traitement par Sandoz Pomalidomide;
 - et pendant au moins quatre semaines après l'arrêt du traitement par Sandoz Pomalidomide.
- La patiente qui choisit de s'abstenir de tout rapport hétérosexuel comme mesure contraceptive doit s'engager à utiliser simultanément deux méthodes de contraception si l'abstinence est levée.
- L'utilisation des contraceptifs hormonaux est associée à un accroissement du risque de troubles thromboemboliques. Les contraceptifs hormonaux ne sont pas recommandés

(voir [7. Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire](#)).

- Toute méthode contraceptive peut échouer. Par conséquent, les femmes fertiles doivent donc impérativement utiliser simultanément deux méthodes de contraception efficaces.
- En cas de grossesse durant le traitement, le médicament doit être immédiatement cessé. Dans ces conditions, la patiente doit être adressée à un obstétricien-gynécologue qui connaît bien les problèmes de toxicité reproductive, pour une évaluation et une guidance plus approfondie.
- Toute exposition embryofœtale possible à Sandoz Pomalidomide doit être signalée immédiatement par téléphone à RevAid®, au numéro 1 888 RevAid1 (1 888 738-2431).

Les patientes qui ont déjà subi une hystérectomie ou une ovariectomie bilatérale sont exemptées de l'obligation d'utiliser la contraception durant le traitement par Sandoz Pomalidomide.

Tout homme prenant Sandoz Pomalidomide doit utiliser un condom pendant tout rapport sexuel avec une femme fertile, même s'il a subi avec succès une vasectomie. L'homme doit utiliser le condom :

- pendant son traitement par Sandoz Pomalidomide;
- pendant toute interruption de traitement; et
- pendant au moins quatre semaines après l'arrêt de Sandoz Pomalidomide.

Les patients ne doivent pas faire de dons de sperme pendant qu'ils prennent Sandoz Pomalidomide et pendant au moins quatre semaines après l'arrêt de Sandoz Pomalidomide.

Les patients de sexe masculin doivent informer leurs partenaires sexuelles fertiles de ce qui suit :

- ils prennent Sandoz Pomalidomide ;
- il y a un risque potentiel d'anomalies congénitales, de mortinatalité et d'avortement spontané si un fœtus est exposé au sperme du patient;
- un condom doit être porté lors de tout rapport sexuel.

Si une grossesse survenait chez la partenaire d'un patient de sexe masculin traité par pomalidomide, il faut adresser la partenaire à un médecin qui est spécialiste ou qui connaît bien la tératologie pour évaluation et guidance.

Surveillance et examens de laboratoire

On surveillera l'apparition de toxicités hématologiques chez les patients, surtout la neutropénie et la thrombocytopénie. On procédera à une vérification hebdomadaire de la formule sanguine complète pendant les huit premières semaines et tous les mois par la suite. Chez les patients qui présentent des toxicités hématologiques, on peut devoir recourir à une interruption et/ou une modification de la dose et/ou à des produits sanguins et/ou des facteurs de croissance (voir [4. Posologie et administration](#)).

Il faut procéder à des tests de fonction hépatique, incluant la biochimie sanguine, dont l'aspartate aminotransférase (AST), l'alanine aminotransférase (ALT), la bilirubine directe et le temps de prothrombine (RIN), et vérifier la fonction rénale, c'est-à-dire, la créatinine et la clairance de la créatinine, au départ et au début de chaque cycle de traitement.

Il faut procéder à une évaluation soigneuse des patients affectés par le déclenchement soudain ou une aggravation inexplicée de symptômes pulmonaires afin d'exclure la MPI. Voir [7. Mises en garde et précautions, Appareil respiratoire](#) et [4. Posologie et administration](#).

Système endocrinien et métabolisme

Syndrome de lyse tumorale

Le syndrome de lyse tumorale (SLT) peut survenir chez les patients traités par la pomalidomide. **Certains cas de SLT ont été fatals.** Les patients à risque à l'égard du SLT sont ceux qui avaient un lourd fardeau tumoral avant le traitement. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et les précautions appropriées s'imposent.

Système immunitaire

L'innocuité de la pomalidomide chez des patients qui ont besoin d'autres traitements immunosuppresseurs (par exemple, pour la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques et le lupus) n'a pas été établie. On n'a pas non plus établi s'il est sécuritaire d'amorcer un traitement par la pomalidomide chez les patients qui souffrent d'hépatite A, B ou C évolutive. Pour réduire le risque d'infection grave, il faut éviter de traiter ces patients au moyen de Sandoz Pomalidomide, si possible.

Des réactions d'hypersensibilité (p. ex., angioœdème, anaphylaxie, urticaire) ont été signalées (voir [8. Effets indésirables, 8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Certains cas se sont révélés graves et sérieux, ont nécessité une intervention médicale immédiate et ont entraîné l'arrêt définitif de la pomalidomide. Les patients qui avaient des antécédents de réactions allergiques à la thalidomide ou à la lénalidomide ont été exclus des études cliniques sur la pomalidomide et pourraient être plus sujets à des réactions d'hypersensibilité; la pomalidomide est contre-indiqué chez ces patients (voir [2. Contre-indications](#)). La suspension ou l'arrêt de la pomalidomide est à envisager en présence d'une éruption cutanée de grade 2-3; et le traitement ne doit être repris que si les bienfaits escomptés ne surclassent les risques potentiels. La pomalidomide doit être cessée définitivement en présence d'angioœdème, d'anaphylaxie et d'érythème cutané de grade 4 (voir [4. Posologie et administration, Modification ou interruption de dose](#)).

Infection

Des cas d'infection ont été fatals (grade 5) chez 11 (4,0 %) sujets dans le groupe sous pomalidomide, dexaméthasone et bortézomib ainsi que chez 3 (1,1 %) sujets du groupe sous dexaméthasone et bortézomib (la durée globale médiane du traitement a différé entre les groupes de traitement, ce qu'il faut prendre en compte).

Des cas de réactivation de l'hépatite B, dont certains fatals, ont été signalés rarement chez des

patients traités par la pomalidomide en association avec la dexaméthasone qui avaient déjà été infectés par le virus de l'hépatite B (VHB). Certains de ces cas ont progressé jusqu'à une insuffisance hépatique aiguë, ce qui a entraîné l'arrêt de la pomalidomide. La prudence s'impose lorsque Sandoz Pomalidomide en association avec la dexaméthasone est utilisé chez des patients ayant déjà été infectés par le VHB. Chez ces patients, il faut surveiller étroitement l'apparition de signes ou symptômes d'hépatite B active tout au long du traitement. Voir [8. Effets indésirables, 8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation](#).

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP), y compris des cas mortels, ont été signalés avec l'utilisation de Sandoz Pomalidomide. Les médecins doivent tenir compte de la LMP dans leur diagnostic différentiel chez les patients qui présentent des signes ou une aggravation des symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux. L'utilisation des mesures diagnostiques appropriées pour la LMP est recommandée. Si l'on soupçonne une LMP, on doit suspendre l'administration de Sandoz Pomalidomide jusqu'à ce que tout soupçon de LMP soit exclu. En cas de LMP confirmée, le traitement par Sandoz Pomalidomide doit être interrompu de façon permanente.

Système nerveux

Les patients qui souffrent d'une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 permanentes ont été exclus des études cliniques sur la pomalidomide. Il faut faire montre d'une prudence appropriée lorsque l'on envisage un traitement par la pomalidomide chez ces patients.

Système sanguin et lymphatique

On a signalé des baisses des numérations sanguines, y compris des cas de neutropénie, d'anémie ou de thrombocytopénie, y compris de grade 3 ou 4, en lien avec l'utilisation clinique de la pomalidomide en association avec la dexaméthasone \pm le bortézomib.

On surveillera l'apparition de toxicités hématologiques chez les patients, surtout la neutropénie et la thrombocytopénie. Il faut informer les patients de signaler rapidement tout épisode fébrile. Il faut procéder à des formules sanguines complètes toutes les semaines pendant les huit premières semaines et tous les mois par la suite (voir [7. Mises en garde et précautions, Surveillance et analyses de laboratoire](#)). Les patients peuvent avoir besoin d'une interruption et/ou d'une modification de leur dose. Les patients peuvent aussi avoir besoin de traitements de soutien au moyen de produits sanguins et/ou de facteurs de croissance (voir [4. Posologie et administration](#)). On conseille aux patients et aux médecins de rester à l'affût de tout signe et symptôme de saignement, y compris d'épistaxis, surtout s'il y a prise concomitante de médicaments susceptibles de provoquer des saignements.

7.1. Populations particulières

7.1.1. Grossesse

- Sandoz Pomalidomide est contre-indiqué chez les femmes qui sont enceintes ou qui

peuvent le devenir.

- Sandoz Pomalidomide est contre-indiqué chez les femmes fertiles qui n'utilisent pas simultanément les deux méthodes contraceptives efficaces obligatoires ou qui ne s'abstiennent pas de tout rapport hétérosexuel.
- En cas de grossesse durant le traitement, le médicament doit être immédiatement cessé. Dans ces conditions, la patiente doit être adressée à un obstétricien-gynécologue qui connaît bien les problèmes de toxicité reproductive pour une évaluation et une guidance plus approfondie.
- Toute exposition embryofœtale possible à Sandoz Pomalidomide doit être signalée immédiatement par téléphone à RevAid®, au numéro 1 888 RevAid1 (1 888 738-2431).

Femmes fertiles :

Sont considérées fertiles toutes les femmes qui ont leurs règles, qui ont été rendues aménorrhéiques par des traitements antérieurs et/ou qui sont périménopausées.

La pomalidomide est un analogue de la thalidomide, un agent avéré tératogène chez l'être humain, qui cause des anomalies congénitales graves et à potentiel fatal. Des études sur le développement embryofœtal chez des rats et des lapins indiquent que la pomalidomide a entraîné, chez les rejetons de rates et de lapines à qui le médicament avait été administré pendant la gestation, des malformations semblables aux anomalies congénitales observées chez l'être humain après une exposition à la thalidomide durant la grossesse. L'effet tératogène de la pomalidomide chez l'être humain ne peut être écarté. Sandoz Pomalidomide peut causer du tort au bébé à naître lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

Chez les femmes fertiles, Sandoz Pomalidomide est contre-indiqué à moins que **TOUTES** les conditions suivantes ne soient réunies :

- ✓ La patiente est capable de comprendre et de respecter à la lettre les instructions. (Dans certains cas, il faudra recourir à un aidant apte pour veiller au respect des consignes du programme RevAid®).
- ✓ La patiente accepte d'utiliser simultanément les **deux** méthodes contraceptives efficaces obligatoires et est apte à le faire, ou elle s'engage à s'abstenir de tout rapport hétérosexuel.
- ✓ La patiente consulte un professionnel de la santé qui connaît bien la contraception pour discuter des **deux** meilleures méthodes contraceptives les plus efficaces à utiliser simultanément.
- ✓ La patiente comprend les risques cumulatifs de thrombose veineuse profonde associée, entre autres, mais sans s'y limiter, à la pomalidomide, à la dexaméthasone, au cancer et à la contraception hormonale.
- ✓ La patiente connaît le risque d'échec de la contraception.
- ✓ La patiente accepte de se conformer aux exigences en matière de tests de grossesse décrites en détail ci-dessous et est apte à le faire. Cela inclut deux tests de grossesse

négatifs avant la première remise du médicament et d'autres tests de grossesse pendant toute la durée du traitement.

- ✓ La patiente est informée de la nécessité potentielle d'une contraception d'urgence.
- ✓ La patiente est informée du risque de tératogénicité en cas de grossesse.
- ✓ La patiente connaît et comprend la nécessité de consulter immédiatement son médecin s'il y a un risque de grossesse.
- ✓ La patiente reconnaît l'importance de se conformer à toutes les conditions d'utilisation.

Tests de grossesse :

- Les patientes fertiles ne doivent pas recevoir Sandoz Pomalidomide tant que toute grossesse n'a pas été exclue. Elles doivent avoir des résultats négatifs à deux tests de grossesse avant d'amorcer un traitement par Sandoz Pomalidomide et aux tests subséquents tout au long du traitement.
- Le premier test de grossesse doit être réalisé de sept à 14 jours avant le début du traitement.
- Le deuxième test de grossesse doit être réalisé 24 heures avant de servir le médicament et de débiter le traitement.
- Un test de grossesse doit être réalisé toutes les semaines durant le premier mois de traitement, puis une fois par mois durant le traitement (ou toutes les deux semaines si les menstruations sont irrégulières) et quatre semaines après l'arrêt du traitement.
- Il s'agit de tests de grossesse sanguins qui doivent être effectués par un laboratoire autorisé. Les dates et les résultats des tests de grossesse doivent être consignés au dossier.
- Les tests de grossesse doivent avoir une sensibilité à détecter une concentration d'hCG sérique d'au moins 25 mUI/mL.
- Un test de grossesse et une consultation en obstétrique-gynécologie s'imposent si une patiente n'a pas ses règles ou si elle manifeste des saignements menstruels anormaux.

Patients de sexe masculin :

La pomalidomide est présente dans le sperme des patients qui reçoivent Sandoz Pomalidomide (voir [10. Pharmacologie clinique](#), [10.3. Pharmacocinétique, Distribution](#)). Il existe un risque potentiel d'anomalies congénitales, de mortinatalité et d'avortement spontané si le fœtus est exposé à la pomalidomide présente dans le sperme d'un patient de sexe masculin (voir [7. Mises en garde et précautions, Femmes fertiles](#)).

7.1.2. Allaitement

Sandoz Pomalidomide est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. Par conséquent, Sandoz Pomalidomide ne doit pas être utilisé durant l'allaitement (voir [2. Contre-indications](#)).

L'innocuité de la pomalidomide durant l'allaitement n'a pas été établie. On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Puisque de nombreux autres médicaments le sont, la prudence est de mise.

7.1.3. Enfants et adolescents

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour une utilisation chez les enfants.

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les jeunes patients de moins de 18 ans (voir [10. Pharmacologie clinique, Populations et maladies particulières](#)).

Chez **TOUTES** les femmes fertiles sexuellement actives, l'utilisation simultanée de deux méthodes contraceptives efficaces est obligatoire.

7.1.4. Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de Sandoz Pomalidomide en fonction de l'âge.

Pour les patients qui ont plus de 75 ans, il faut réduire de moitié la dose de départ de dexaméthasone (voir [4. Posologie et administration](#)).

L'administration concomitante de la dexaméthasone peut accroître le risque d'infection, particulièrement de pneumonie, chez les patients de > 65 ans traités par la pomalidomide. Il peut être nécessaire de réduire ou d'interrompre l'administration de la dexaméthasone chez ces patients en cas d'infection.

Dans l'étude de phase III évaluant l'association de pomalidomide et de dexaméthasone (schéma Pd), 45 % des patients étaient âgés de > 65 ans et 8 % étaient âgés de > 75 ans dans le groupe recevant le traitement Pd (n = 302). Dans l'étude de phase III évaluant l'association de pomalidomide, de dexaméthasone et de bortézomib, 56,2 % des patients étaient âgés de > 65 ans et 16,4 % étaient âgés de > 75 ans dans le groupe recevant l'association de pomalidomide, de dexaméthasone et de bortézomib (n = 281).

7.1.5. Patients souffrant d'insuffisance hépatique

La pomalidomide est principalement métabolisée par le foie. Il faut éviter d'administrer Sandoz Pomalidomide aux patients qui présentent un taux de bilirubine sérique supérieur à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et des taux d'AST/ALT supérieurs à 3 fois la LSN. Après l'administration d'une simple dose, l'ASC de la pomalidomide a augmenté de 51 %, 58 % et 72 % chez les sujets présentant une légère insuffisance hépatique (classe A de Child-Pugh), modérée (classe B de Child-Pugh) et grave (classe C de Child-Pugh), comparativement aux sujets dont la fonction hépatique était normale. Un ajustement de la dose est recommandé chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique (voir [4. Posologie et administration](#) et [10. Pharmacologie clinique, Populations et maladies particulières](#)).

7.1.6. Patients souffrant d'insuffisance rénale

La pomalidomide est largement métabolisée avant d'être excrétée. La pomalidomide et ses métabolites sont excrétés par les reins. Chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale grave nécessitant une dialyse, l'ASC de la pomalidomide a augmenté de 35,8 % et le taux d'EIG

a augmenté par rapport aux patients qui avaient une fonction rénale normale; par conséquent, un ajustement de la dose de départ est recommandé chez ces patients. Pour les patients qui ont une insuffisance rénale grave nécessitant une dialyse, Sandoz Pomalidomide doit être administré après l'hémodialyse les jours de dialyse parce que l'exposition à la pomalidomide pourrait être significativement réduite durant la dialyse (voir [4. Posologie et administration](#), [5. Surdose](#) et [10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et maladies particulières](#)).

8. Effets indésirables

8.1. Aperçu des effets indésirables

La pomalidomide en association avec la dexaméthasone et le bortézomib

Lors de l'étude de phase III multicentrique, randomisée et ouverte, 548 patients souffrant de myélome multiple qui avaient reçu au moins un traitement antérieur, y compris la lénalidomide, ont été inclus dans la population servant à étudier l'innocuité : 278 dans le groupe sous pomalidomide, dexaméthasone et bortézomib et 270 dans le groupe sous dexaméthasone et bortézomib. La durée globale médiane du traitement a différé entre les groupes de traitement, et il faut prendre cela en compte pour comparer les fréquences des réactions indésirables ainsi que les taux de mortalité au cours de la période de traitement entre les groupes de traitement. La durée médiane de traitement a été de 38,3 semaines (1,1 – 187,3 semaines) dans le groupe recevant la pomalidomide, la dexaméthasone et le bortézomib comparativement à 21,4 semaines (0,4 – 164,4 semaines) dans le groupe témoin.

Dans le groupe sous pomalidomide, dexaméthasone et bortézomib, les réactions indésirables les plus fréquentes entraînant l'interruption de l'administration de pomalidomide ont été la neutropénie (23 %), la thrombocytopénie (14 %) et la pneumonie (14 %); dans l'ensemble, la durée médiane avant la première interruption de l'administration de pomalidomide a été de 32 jours. Les réactions indésirables les plus fréquentes entraînant une réduction de la dose de pomalidomide ont été la neutropénie (10 %), suivie de la thrombocytopénie (9 %); dans l'ensemble, la durée médiane avant la première réduction de la dose de pomalidomide a été de 64,5 semaines. Les réactions indésirables les plus fréquentes entraînant l'interruption du traitement par la pomalidomide ont été la fatigue (1 %), la neuropathie sensorielle périphérique et l'embolie pulmonaire (1 % dans chaque cas). Les réactions indésirables ont entraîné un abandon du traitement de l'étude chez 10,7 % des sujets du groupe sous pomalidomide, dexaméthasone et bortézomib ainsi que chez 17,6 % des sujets du groupe sous dexaméthasone et bortézomib.

Les réactions indésirables les plus fréquemment signalées dans le groupe sous pomalidomide, dexaméthasone et bortézomib (≥ 20 %, avec une fréquence supérieure de ≥ 2 % [$n = 6$] à celle dans le groupe recevant le traitement de comparaison) ont été la neuropathie sensorielle périphérique, la neutropénie, la fatigue, la constipation, l'œdème périphérique, la diarrhée, l'infection des voies respiratoires supérieures, la toux et la dyspnée. Les réactions indésirables les plus fréquemment signalées de grade 3 ou 4 dans le groupe sous pomalidomide, dexaméthasone et bortézomib (≥ 5 %, avec une fréquence supérieure de ≥ 1 % [$n = 3$] à celle dans le groupe recevant le traitement de comparaison) ont été la neutropénie, la

thrombocytopénie, la pneumonie, l'hyperglycémie, la fatigue, la neuropathie sensorielle périphérique, la diarrhée et l'hypokaliémie. Les réactions indésirables graves les plus fréquemment signalées dans le groupe sous pomalidomide, dexaméthasone et bortézomib ($\geq 1\%$, avec une fréquence supérieure de $\geq 1\%$ à celle dans le groupe recevant le traitement de comparaison) ont été la pneumonie (9 %), la pyrexie (4 %), l'influenza, l'infection des voies respiratoires inférieures, la fibrillation auriculaire (3 % dans chaque cas), le choc septique, l'infection des voies respiratoires, le sepsis (2 % dans chaque cas), la dyspnée et la mort (1 % dans chaque cas).

La pomalidomide en association avec la dexaméthasone

Lors de l'étude de phase III multicentrique, randomisée, ouverte, 449 patients souffrant de myélome multiple récidivant et réfractaire ont été inclus dans la population servant à étudier l'innocuité : 300 dans le groupe sous pomalidomide plus dexaméthasone à faible dose (LD-dex) et 149 dans le groupe sous dexaméthasone à dose élevée (HD-dex).

Environ 24 % des sujets du groupe sous pomalidomide + dexaméthasone ont connu des réductions de leur dose de pomalidomide, la plupart en raison de troubles sanguins, dont neutropénie (7,7 %), thrombocytopénie (6,3 %) et neutropénie fébrile (1,3 %). Les interruptions de dose de pomalidomide ont été plus fréquentes (61,3 %) et ont été attribuables à la neutropénie (21,0 %), à la thrombocytopénie (8 %), à la pneumonie (4 %), à la neutropénie fébrile, à une détérioration de l'état de santé physique général et à la pyrexie (3,7 % chacune), à la fatigue (2,3 %) et à l'anémie (2 %).

Les réactions indésirables les plus fréquemment signalées chez les patients traités par pomalidomide + dexaméthasone concernaient des troubles des systèmes sanguin et lymphatique (anémie, neutropénie et thrombocytopénie), des troubles généraux et problèmes au point d'administration (fatigue, pyrexie et œdème périphérique) et des infections et infestations (pneumonie). Les réactions indésirables de grade 3 ou 4 les plus souvent signalées ont été : neutropénie, anémie, thrombocytopénie, pneumonie, fatigue, pyrexie et œdème périphérique. Les réactions indésirables graves les plus fréquemment signalées ont été la pneumonie et la neutropénie fébrile. D'autres réactions indésirables graves d'intérêt ont inclus : neutropénie, thrombocytopénie et événements thromboemboliques veineux.

Les réactions indésirables ont eu tendance à survenir plus souvent au cours des deux premiers cycles de traitement par la pomalidomide.

8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

La pomalidomide en association avec la dexaméthasone et le bortézomib

Les réactions indésirables apparues sous traitement observées dans le groupe sous pomalidomide, dexaméthasone et bortézomib sont présentées dans le Tableau 4. Toutes les réactions indésirables observées chez $\geq 5\%$ des patients ainsi que toutes les réactions

indésirables de grade 3 ou 4 observées chez $\geq 1\%$ des patients ont été incluses (des fréquences supérieures de $\geq 2\%$ et de $\geq 1\%$ à celles dans le groupe recevant le traitement de comparaison pour les réactions indésirables de tout grade et pour les réactions indésirables de grade 3 ou 4, respectivement, ont été appliquées).

Tableau 4 : Réactions indésirables à l'association de pomalidomide, de dexaméthasone et de bortézomib (population pour évaluation de l'innocuité) signalées lors de l'essai de phase III

Classe de systèmes et d'organes/ Terme préféré	Pomalidomide + dex + bortézomib (n=278)		dex + bortézomib (n=270)	
	Tous grades n (%)	Grade 3- 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3-4 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	187 (67)	154 (55)	143 (53)	112 (42)
Neutropénie	130 (47)	116 (42)	29 (11)	23 (9)
Thrombocytopénie ^a	102 (37)	76 (27)	103 (38)	79 (29)
Anémie ^a	79 (28)	39 (14)	73 (27)	38 (14)
Leucopénie	32 (12)	15 (5)	9 (3)	5 (2)
Lymphopénie	12 (4)	12 (4)	9 (3)	8 (3)
Neutropénie fébrile	9 (3)	9 (3)	0	0
Troubles cardiaques	63 (23)	22 (8)	37 (14)	12 (4)
Fibrillation auriculaire	26 (9)	9 (3)	5 (2)	2(0,7)
Troubles oculaires	59 (21)	8 (3)	46 (17)	1 (0,4)
Cataracte	10 (4)	3 (1)	0	0
Troubles gastro-intestinaux	195 (70)	36 (13)	168 (62)	19 (7)
Constipation	102 (37)	7 (3)	65 (24)	1 (0,4)
Diarrhée	94 (34)	20 (7)	81 (30)	9 (3)
Nausées ^a	49 (18)	1 (0,4)	54 (20)	1 (0,4)
Vomissements ^a	32 (12)	3 (1)	27 (10)	1 (0,4)
Douleurs abdominales	27 (10)	4 (1)	18 (7)	4 (2)
Douleur abdominale haute	22 (8)	1 (0,4)	15 (6)	0
Stomatite	17 (6)	1 (0,4)	1 (0,4)	0

Tableau 4 : Réactions indésirables à l'association de pomalidomide, de dexaméthasone et de bortézomib (population pour évaluation de l'innocuité) signalées lors de l'essai de phase III

Classe de systèmes et d'organes/ Terme préféré	Pomalidomide + dex + bortézomib (n=278)		dex + bortézomib (n=270)	
	Tous grades n (%)	Grade 3- 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3-4 n (%)
Sécheresse de la bouche	16 (6)	0	10 (4)	0
Distension abdominale	15 (5)	1 (0,4)	6 (2)	0
Troubles généraux et problèmes au point d'administration	213 (77)	50 (18)	172 (64)	31 (12)
Fatigue	103 (37)	23 (8)	71 (26)	10 (4)
Œdème périphérique	94 (34)	5 (2)	54 (20)	2 (0,7)
Pyrexie	64 (23)	6 (2,2)	32 (12)	2 (0,7)
Douleur thoracique non cardiaque	14 (5)	4 (1)	13 (5)	1 (0,4)
Œdème	10 (4)	4 (1)	1 (0,4)	0
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions	85 (31)	8 (3)	56 (21)	5 (2)
Surdosage accidentel	23 (8)	7 (3)	5 (2)	3 (1)
Chute	17 (6)	1 (0,4)	10 (4)	0
Infections et infestations	223 (80)	86 (31)	175 (65)	48 (18)
Infection des voies respiratoires supérieures	58 (21)	3 (1)	48 (18)	3 (1)
Pneumonie	53 (19)	32 (12)	37 (14)	17 (6)
Bronchite	39 (14)	4 (1)	19 (7)	3 (1)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	31 (11)	0	14 (5)	0
Grippe	27 (10)	7 (3)	15 (6)	4 (2)
Infection urinaire	27 (10)	4 (1)	25 (10)	1 (0,4)
Infection des voies respiratoires	23 (8)	4 (1)	12 (4)	0
Infection des voies respiratoires inférieures	22 (8)	4 (1)	7 (3)	2 (0,7)
Septicémie	6 (2)	6 (2)	1 (0,4)	1 (0,4)

Tableau 4 : Réactions indésirables à l'association de pomalidomide, de dexaméthasone et de bortézomib (population pour évaluation de l'innocuité) signalées lors de l'essai de phase III

Classe de systèmes et d'organes/ Terme préféré	Pomalidomide + dex + bortézomib (n=278)		dex + bortézomib (n=270)	
	Tous grades n (%)	Grade 3- 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3-4 n (%)
Choc septique	6 (2)	4 (1)	0	0
Colite à Clostridium difficile	4 (1)	3 (1)	1 (0,4)	0
Infection pulmonaire	4 (1)	3 (1)	3 (1)	0
Bronchiolite	4 (1)	3 (1)	0	0
Analyses de laboratoire	70 (25)	20 (7)	67 (25)	17 (6)
Diminution du poids	16 (6)	3 (1)	17 (6)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	144 (52)	71 (26)	113 (42)	49 (18)
Hypokaliémie	43 (16)	17 (6)	30 (11)	11 (4)
Hyperglycémie	40 (14)	25 (9)	30 (11)	14 (5)
Hypomagnésémie	19 (7)	5 (2)	7 (3)	2 (0,7)
Hypocalcémie	18 (7)	5 (2)	9 (3)	1 (0,4)
Hypophosphatémie	16 (6)	11 (4)	8 (3)	5 (2)
Hyperkaliémie	11 (4)	7 (3)	6 (2)	2 (0,7)
Hypercalcémie	11 (4)	4 (1)	4 (2)	1 (0,4)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	171 (62)	17 (6)	119 (44)	14 (5)
Douleur dorsale	52 (19)	3 (1)	36 (13)	4 (2)
Faiblesse musculaire	38 (14)	3 (1)	13 (5)	1 (0,4)
Spasmes musculaires	26 (9)	0	14 (5)	0
Douleurs osseuses	22 (8)	1 (0,4)	15 (6)	3 (1,1)
Troubles du système nerveux	205 (74)	57 (21)	163 (60)	32 (12)
Neuropathie sensorielle périphérique	133 (48)	23 (8)	100 (37)	12 (4)
Étourdissements	48 (17)	1 (0,4)	28 (10)	1 (0,4)

Tableau 4 : Réactions indésirables à l'association de pomalidomide, de dexaméthasone et de bortézomib (population pour évaluation de l'innocuité) signalées lors de l'essai de phase III

Classe de systèmes et d'organes/ Terme préféré	Pomalidomide + dex + bortézomib (n=278)		dex + bortézomib (n=270)	
	Tous grades n (%)	Grade 3- 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3-4 n (%)
Tremblements	30 (11)	1 (0,4)	8 (3)	0
Dysgueusie	18 (7)	0	8 (3)	0
Syncope	17 (6)	14 (5)	11 (4)	6 (2)
Neuropathie sensorimotrice périphérique	16 (6)	5 (2)	12 (4)	1 (0,4)
Paresthésie	16 (6)	0	5 (2)	0
Troubles psychiatriques	95 (34)	13 (5)	86 (32)	5 (2)
Insomnie	45 (16)	5 (2)	53 (20)	2 (0,7)
Dépression	15 (5)	3 (1)	7 (3)	0
Troubles rénaux et urinaires	52 (19)	19 (7)	28 (10)	6 (2)
Lésion rénale aiguë	15 (5)	9 (3)	10 (4)	4 (2)
Néphropathie chronique	6 (2)	3 (1)	0	0
Rétention urinaire	4 (1)	3 (1)	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	141 (51)	24 (9)	107 (40)	13 (5)
Toux	57 (21)	0	40 (15)	0
Dyspnée	56 (20)	8 (3)	33 (12)	3 (1)
Embolie pulmonaire	11 (4)	11 (4)	1 (0,4)	1 (0,4)
Troubles de la peau et des tissus sous- cutanés	91 (33)	9 (4)	59 (22)	0
Éruptions cutanées	26 (9)	6 (2)	8 (3)	0
Troubles vasculaires	79 (28)	17 (6)	52 (19)	8 (3)
Hypotension	24 (9)	5 (2)	14 (5)	1 (0,4)
Hypertension	18 (7)	8 (3)	17 (6)	4 (2)
Thrombose veineuse profonde	14 (5)	2 (0,7)	5 (2)	1 (0,4)

^a Réactions indésirables supplémentaires qui ne remplissaient pas les critères d'inclusion, mais qui ont été incluses en fonction de leur fréquence, de leur pertinence clinique et de leur observation comme réactions indésirables dans d'autres études sur la pomalidomide et/ou dans le cadre de la surveillance après commercialisation.

Date limite de la collecte des données : 26 octobre 2017

La pomalidomide en association avec la dexaméthasone

Les réactions indésirables liées au traitement observé chez les patients sous pomalidomide + dexaméthasone sont énumérées au Tableau 5 ci-dessous par classe de systèmes et d'organes ainsi que selon leur fréquence, pour toutes les réactions indésirables survenues chez $\geq 5\%$ des patients et toutes les réactions indésirables de grade 3 ou 4 survenues chez $\geq 1\%$ des patients.

Tableau 5 : Réactions indésirables à pomalidomide + dexaméthasone (population pour évaluation de l'innocuité) signalées lors de l'essai de phase III

Classe de système d'organe/ termes préférés ^a	Pomalidomide + dex (n=300)		HD-dex (n=149)	
	Tous grades n (%)	Grade 3-4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3-4 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique^c				
Anémie	137 (46)	81 (27)	63 (42)	43 (29)
Neutropénie	136 (45)	125 (42)	29 (20)	22 (15)
Thrombocytopénie	81 (27)	62 (21)	40 (27)	36 (24)
Leucopénie	37 (12)	26 (9)	8 (5)	5 (3)
Neutropénie fébrile	20 (7)	20 (7)	0 (0)	0 (0)
Lymphopénie	13 (4)	11 (4)	8 (5)	6 (4)
Troubles cardiaques				
Fibrillation auriculaire	10 (3)	4 (1)	2 (1)	1 (< 1)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe				
Vertiges	9 (3)	3 (1)	0 (0)	0 (0)
Troubles gastro-intestinaux				
Constipation	58 (19)	5 (2)	18 (12)	0 (0)
Diarrhée	55 (18)	3 (1)	24 (16)	2 (1)
Nausées	35 (12)	2 (1)	13 (9)	2 (1)
Vomissements	23 (8)	4 (1)	6 (4)	0 (0)
Troubles généraux et problèmes au point d'administration				

Tableau 5 : Réactions indésirables à pomalidomide + dexaméthasone (population pour évaluation de l'innocuité) signalées lors de l'essai de phase III

Classe de système d'organe/ termes préférés ^a	Pomalidomide + dex (n=300)		HD-dex (n=149)	
	Tous grades n (%)	Grade 3-4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3-4 n (%)
Fatigue	85 (28)	14 (5)	36 (24)	7 (5)
Pyrexie	63 (21)	9 (3)	29 (20)	4 (3)
Asthénie	41 (14)	10 (3)	24 (16)	9 (6)
Œdème périphérique	39 (13)	4 (1)	16 (11)	3 (2)
Détérioration de l'état de santé physique général	27 (9)	16 (5)	14 (9)	10 (7)
Douleur	7 (2)	3 (1)	4 (3)	1 (< 1)
Infections et infestations^d				
Pneumonie	32 (11)	27 (9)	14 (9)	11 (7)
Infection des voies respiratoires supérieures	28 (9)	3 (1)	9 (6)	2 (1)
Bronchite	24 (8)	1 (< 1)	6 (4)	0 (0)
Rhinopharyngite	19 (6)	0 (0)	1 (< 1)	0 (0)
Infection des voies respiratoires	17 (6)	3 (1)	5 (3)	0 (0)
Infection urinaire	14 (5)	2 (1)	8 (5)	3 (2)
Bronchopneumonie	9 (3)	5 (2)	2 (1)	1 (< 1)
Infection des voies respiratoires inférieures	8 (3)	5 (2)	7 (5)	3 (2)
Infection	8 (3)	3 (1)	3 (2)	1 (< 1)
Septicémie	7 (2)	6 (2)	4 (3)	3 (2)
Infection pulmonaire	7 (2)	3 (1)	3 (2)	1 (< 1)
Choc septique	4 (1)	4 (1)	6 (4)	1 (< 1)
Cellulite	4 (1)	3 (1)	2 (1)	1 (< 1)
Septicémie neutropénique	3 (1)	3 (1)	0 (0)	0 (0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition^c				

Tableau 5 : Réactions indésirables à pomalidomide + dexaméthasone (population pour évaluation de l'innocuité) signalées lors de l'essai de phase III

Classe de système d'organe/ termes préférés ^a	Pomalidomide + dex (n=300)		HD-dex (n=149)	
	Tous grades n (%)	Grade 3-4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3-4 n (%)
Baisse de l'appétit	30 (10)	2 (1)	11 (7)	2 (1)
Hypokaliémie	20 (7)	9 (3)	10 (7)	4 (3)
Hypercalcémie	19 (6)	11 (4)	16 (11)	8 (5)
Hyperglycémie	15 (5)	9 (3)	12 (8)	10 (7)
Déshydratation	13 (4)	3 (1)	9 (6)	2 (1)
Hyperkaliémie	8 (3)	5 (2)	0 (0)	0 (0)
Hyperuricémie	8 (3)	3 (1)	6 (4)	3 (2)
Hyponatrémie	7 (2)	6 (2)	3 (2)	3 (2)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs				
Douleur dorsale	44 (15)	11 (4)	20 (13)	5 (3)
Douleurs osseuses	44 (15)	19 (6)	15 (10)	4 (3)
Spasmes musculaires	30 (10)	1 (< 1)	9 (6)	1 (1)
Arthralgie	14 (5)	1 (< 1)	6 (4)	1 (1)
Douleur aux membres	12 (4)	4 (1)	8 (5)	1 (< 1)
Faiblesse musculaire	8 (3)	3 (1)	16 (11)	4 (3)
Douleur thoracique musculosquelettique	9 (3)	3 (1)	2 (1)	1 (< 1)
Troubles du système nerveux				
Neuropathie périphérique ^b	34 (11)	3 (1)	14 (9)	2 (1)
Étourdissements	27 (9)	2 (1)	9 (6)	1 (1)
Céphalées	15 (5)	0	7 (5)	0
Tremblements	15 (5)	2 (1)	2 (1)	0 (0)
Syncope	7 (2)	3 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)
Altération du niveau de conscience	4 (1)	3 (1)	0 (0)	0 (0)

Tableau 5 : Réactions indésirables à pomalidomide + dexaméthasone (population pour évaluation de l'innocuité) signalées lors de l'essai de phase III

Classe de système d'organe/ termes préférés ^a	Pomalidomide + dex (n=300)		HD-dex (n=149)	
	Tous grades n (%)	Grade 3-4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3-4 n (%)
Troubles psychiatriques				
Insomnie	24 (8)	1 (< 1)	31 (21)	4 (3)
État confusionnel	11 (4)	7 (2)	8 (5)	2 (1)
Troubles rénaux et urinaires				
Insuffisance rénale	12 (4)	9 (3)	3 (2)	2 (1)
Insuffisance rénale aiguë	11 (4)	9 (3)	7 (5)	4 (3)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins				
Douleur pelvienne	5 (2)	4 (1)	3 (2)	0 (0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Dyspnée	50 (17)	14 (5)	17 (11)	7 (5)
Toux	45 (15)	1 (< 1)	12 (8)	0 (0)
Épistaxis	27 (9)	2 (< 1)	14 (9)	3 (2)
Embolie pulmonaire	3 (1)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Prurit	21 (7)	0 (0)	4 (3)	0 (0)
Éruptions cutanées	20 (7)	3 (1)	1 (1)	0 (0)

^a Les classes de systèmes et d'organes et les termes préférés sont encodés selon la version 14.0 du dictionnaire MedDRA. Les classes de systèmes et d'organe sont énumérées par ordre alphabétique de langue anglaise, et les termes préférés sont énumérés en ordre descendant de fréquence pour le groupe sous pomalidomide + dex. Un patient qui présente plusieurs épisodes d'une réaction indésirable n'est comptabilisé qu'une seule fois dans cette catégorie de réaction indésirable. La gravité des toxicités est classée selon la Version 4 des critères communs de toxicité (CTCAE) du National Cancer Institute.

^b Le terme neuropathie périphérique regroupe : paresthésie, neuropathie périphérique, troubles de la démarche, polyneuropathie, hypoesthésie, dysesthésie, sensation de brûlure, névralgie, neuropathie motrice périphérique et perte sensorielle.

^c Les anomalies aux analyses de laboratoire des classes de système et d'organe liées aux troubles des systèmes sanguin et lymphatique et aux troubles du métabolisme et de la nutrition sont considérées comme des réactions indésirables seulement si ces anomalies : ont entraîné un abandon de l'étude, ont nécessité un traitement, une modification/interruption de la dose ou toute autre intervention thérapeutique ou ont été jugées significativement importantes au plan clinique.

^d Tous les termes préférés de la classe Infections et infestations des CSO (y compris les infections bactériennes, virales et fongiques) sauf les infections rares d'intérêt pour la santé publique seront considérés inscrits. Noter : Les réactions indésirables énumérées au Tableau 5 sont définies comme toute réaction indésirable qui est survenue ou s'est aggravée au moment où le médicament à l'étude a été administré pour la première fois ou après et à l'intérieur des 30 jours suivant la fin de son administration.

8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

La pomalidomide en association avec la dexaméthasone et le bortézomib

Les réactions indésirables apparues sous traitement signalées chez $\geq 1\%$ à $< 5\%$ des patients dans le groupe sous pomalidomide, dexaméthasone et bortézomib, avec une fréquence supérieure de $\geq 1\%$ à celle dans le groupe recevant le traitement de comparaison, et qui n'ont pas été décrites ailleurs sont les suivantes :

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : acouphène, surdité

Troubles oculaires : hyperémie oculaire

Troubles cardiaques : insuffisance cardiaque, bradycardie

Troubles gastro-intestinaux : gêne abdominale, flatulences, gastrite

Troubles généraux et problèmes au point d'administration : syndrome pseudogrippal, dysphagie, maux de dents, gastrite

Infections et infestations : candidose orale, pharyngite, zona, sinusite, rhinite, infection oculaire, infection à virus respiratoire syncytial

Lésions, intoxications et complications liées aux interventions : fracture costale, plaie, réaction liée à la perfusion

Analyses de laboratoire : augmentation du poids, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation du cholestérol sanguin, augmentation de la créatinine phosphokinase sanguine

Troubles du métabolisme et de la nutrition : baisse de l'appétit, diabète sucré, hyperphosphatémie, hyponatrémie, déshydratation

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : myalgie, douleur rachidienne, douleur thoracique musculosquelettique, ostéonécrose de la mâchoire, inconfort dans les membres, fracture pathologique

Néoplasies bénignes, malignes et non spécifiées (incluant kystes et polypes) : carcinome basocellulaire (inclus puisque probablement lié à la pomalidomide)

Troubles du système nerveux : neuropathie périphérique, agueusie, trouble de l'équilibre, inconfort à la tête

Troubles psychiatriques : altération de l'humeur, anxiété, agitation, délire

Troubles rénaux et urinaires : hématurie, dysurie, pollakiurie, anurie

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : douleur pelvienne

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : rhinorrhée, hoquet

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : hyperhidrose, enflure du visage, diaphorèse nocturne, ampoule, éruption cutanée maculeuse

Troubles vasculaires : embolie veineuse

La pomalidomide en association avec la dexaméthasone

Les réactions indésirables apparues sous traitement signalées chez $\geq 1\%$ à $< 5\%$ des patients dans le groupe sous pomalidomide et dexaméthasone sont les suivantes :

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : lymphadénopathie

Troubles cardiaques : palpitations, insuffisance cardiaque, tachycardie, extrasystoles

Troubles oculaires : vision trouble, cataracte, conjonctivite

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, dyspepsie, sécheresse de la bouche, distension abdominale, stomatite, douleur abdominale haute, flatulences, maux de dents

Troubles généraux et problèmes au point d'administration : frissons, malaise, douleur thoracique, inflammation muqueuse, douleur thoracique non cardiaque, troubles de la démarche, œdème

Troubles hépatobiliaires : hépatotoxicité ($< 1\%$), hyperbilirubinémie ($< 1\%$)

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité au médicament

Infections et infestations : sinusite, candidose orale, rhinite, cystite, otite, gastro-entérite, herpès, zona, septicémie neutropénique, herpès buccal, pharyngite

Analyses de laboratoire : augmentation de la créatinine sanguine, diminution du poids, augmentation du taux de protéine C réactive, diminution de l'hématocrite, augmentation de l'aspartate aminotransférase, diminution du bicarbonate sanguin, diminution de la numération lymphocytaire, diminution de la numération érythrocytaire, augmentation du poids

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypocalcémie, hypoalbuminémie, hyperphosphatémie, hypomagnésémie

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : douleur musculosquelettique, myalgie, douleur à l'aîne, douleur au cou, douleur à la mâchoire, fracture pathologique

Troubles du système nerveux : paresthésie, neuropathie périphérique, léthargie, dysgueusie, hypoesthésie, trouble de l'équilibre, polyneuropathie, somnolence

Troubles psychiatriques : dépression, agitation, altération de l'humeur, anxiété, troubles du sommeil, désorientation, agitation

Troubles rénaux et urinaires : pollakiurie, dysurie, insuffisance rénale, rétention urinaire, hématurie, incontinence urinaire

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée à l'effort, dysphonie, douleur oropharyngée, toux productive, hoquet, épanchement pleural, congestion nasale, embolie pulmonaire, sibilances, pneumonite ($< 1\%$)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : diaphorèse nocturne, hyperhidrose, érythème, éruption cutanée généralisée, alopecie, ulcère de décubitus, sécheresse de la peau

Troubles vasculaires : hypotension, hypertension, hématome, bouffées vasomotrices, thrombose veineuse profonde

8.4. Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

La pomalidomide en association avec la dexaméthasone et le bortézomib

Le Tableau 6 présente un sommaire de la proportion de patients ayant présenté des changements par rapport à leurs valeurs de départ en cours d'étude pour les paramètres hématologiques et biochimiques, soit une aggravation vers une anomalie de grade 3 ou 4, selon les critères CTCAE. Une différence de fréquence de > 1 % (n = 3) entre les deux groupes est appliquée.

Tableau 6 : Détérioration des anomalies, à un grade 3 ou 4, par rapport aux valeurs de départ en cours d'étude selon les critères CTCAE

Paramètre de laboratoire	Pomalidomide + dex+ bortézomib	dex + bortézomib
	Grade 3 ou 4 n (%)	Grade 3 ou 4 n ^a (%)
Anomalie hématologique	n = 267	n = 267
Lymphocytes	142 (51,4)	97 (36,5) ^a
Neutrophiles	120 (43,5)	22 (8,3) ^a
Leucocytes	91 (33)	22 (8,2)
Plaquettes	72 (26,1)	80 (30)
Hémoglobine	36 (13)	29 (11)
Anomalie biochimique clinique	n = 267	n = 266
Phosphate	60 (21,7)	46 (17,3)
Glucose	45 (16,2)	38 (14,3)
Potassium	32 (11,6)	22 (8,3)
Calcium	15 (5,4)	4 (1,5)
Calcium corrigé	14 (5,1)	4 (1,5)
Créatinine	10 (3,6)	5 (1,9)

^a N = 266

Date limite de la collecte des données : 26 octobre 2017

La pomalidomide en association avec la dexaméthasone

Des anomalies hématologiques surviennent souvent chez les patients qui souffrent de myélome multiple avancé. Lors de l'étude MM-003, des pourcentages substantiellement plus élevés de sujets du groupe sous pomalidomide + dexaméthasone que du groupe sous HD-dex ont présenté des anomalies de grade 3 ou 4 des leucocytes (44,6 % vs 12,4 %) et des neutrophiles (55,1 % vs 16,3 %). La neutropénie est survenue le plus souvent au cours des trois premiers cycles. Les pourcentages de sujets ayant manifesté des anomalies de grade 3 ou 4 liées à l'hémoglobine, aux lymphocytes et aux plaquettes ont été similaires dans les groupes traités par pomalidomide + dexaméthasone et HD-dex. Pour la plupart des paramètres de biochimie clinique, les pourcentages de sujets ayant présenté des anomalies de grade 3 ou 4 ont été relativement faibles et similaires dans les deux groupes traités, sans différences substantielles entre les groupes. Aucune différence substantielle n'a été notée en ce qui a trait aux paramètres des électrolytes sériques.

Le Tableau 7 présente un sommaire de la proportion de patients ayant présenté des changements par rapport à leurs valeurs de départ en cours d'étude pour les paramètres hématologiques et biochimiques, soit une aggravation vers une anomalie de grade 3 ou 4, selon les critères CTCAE.

Tableau 7 : Détérioration des anomalies, à un grade 3 ou 4, par rapport aux valeurs de départ en cours d'étude selon les critères CTCAE

Paramètre de laboratoire	Pomalidomide + dex	HD-dex
	Grade 3 ou 4 n/N ^a (%)	Grade 3 ou 4 n/N ^a (%)
Anomalie hématologique		
Hémoglobine	67/293 (23 %)*	37/142 (26 %)*
Leucocytes	128/287 (45 %)	17/137 (12 %)
Lymphocytes	150/293 (51 %)	66/140 (47 %)
Neutrophiles	158/287 (55 %)	22/135 (16 %)
Plaquettes	82/290 (28 %)	37/140 (26 %)
Anomalie biochimique clinique		
Alanine aminotransférase	3/258 (1,2 %)*	0
Phosphatase alcaline	3/247 (1,2 %)*	0
Bilirubine	2/259 (0,8 %)*	0
Calcium corrigé	6/258 (2,3 %)	4/120 (3,3 %)
Créatinine	3/259 (1,1 %)	4/120 (3,3 %)
Gamma glutamyl transférase	8/249 (3,2 %)	9/120 (7,5 %)
Glucose	1/233 (0,4 %)	0

Tableau 7 : Détérioration des anomalies, à un grade 3 ou 4, par rapport aux valeurs de départ en cours d'étude selon les critères CTCAE

Paramètre de laboratoire	Pomalidomide + dex	HD-dex
	Grade 3 ou 4 n/N ^a (%)	Grade 3 ou 4 n/N ^a (%)
Clairance de la créatinine	12/259 (4,6 %)	9/120 (7,5 %)
Phosphate	18/175 (10,3 %)*	6/72 (8,3 %)*
Potassium	16/259 (6,2 %)	3/119 (2,5 %)*
Albumine	5/258 (1,9 %)*	6/120 (5 %)*
Protéines urinaires	36/268 (13,4 %)*	27/125 (21,6 %)*
Sodium	7/259 (2,7 %)*	7/120 (5,8 %)*
Urate	72/238 (30,2 %)	40/115 (34,8 %)

^a N = Nombre de sujets pour lesquels on disposait de valeurs au départ et par la suite. Ce chiffre est utilisé comme dénominateur pour le calcul du pourcentage.

n = Nombre de sujets chez qui les valeurs de départ se sont détériorées jusqu'à des anomalies de grade 3 ou 4. Ce chiffre est utilisé comme numérateur pour le calcul du pourcentage.

*Aucune toxicité de grade 4 n'a été observée.

On applique le pire grade (ou le plus élevé) selon les critères CTCAE si le sujet présente plus d'une valeur de laboratoire détériorée par rapport aux valeurs de départ.

8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation

Les réactions indésirables au médicament suivantes ont été recensées à partir de l'expérience mondiale accumulée avec la pomalidomide après sa mise en marché et ne sont pas énumérées à la section **Réactions indésirables au médicament lors des essais cliniques**. Comme le signalement de ces réactions se fait sur une base volontaire à partir d'une population d'une taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au médicament.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : pancytopénie

Troubles endocriniens : hypothyroïdie

Troubles gastro-intestinaux : hémorragie gastro-intestinale

Troubles hépatobiliaires : insuffisance hépatique, hépatite, hépatite cytolytique, lésion hépatique aiguë, stéatose hépatique

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité, p. ex., œdème angioneurotique, anaphylaxie, urticaire

Infections et infestations : réactivation du virus de l'hépatite B, leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP)

Analyses de laboratoire : augmentation des valeurs lors des tests de fonction hépatique,

temps de prothrombine (PT) prolongé

Trouble du métabolisme et de la nutrition : syndrome de lyse tumorale

Néoplasies bénignes, malignes et non spécifiées (incluant kystes et polypes) : carcinome basocellulaire, carcinome épidermoïde

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumonite, maladie pulmonaire interstitielle, fibrose pulmonaire

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés: Syndrome de Stevens-Johnson, Syndrome de Lyell, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)

9. Interactions médicamenteuses

9.1. Aperçu des interactions médicamenteuses

La pomalidomide est un substrat de la glycoprotéine P (gp-P) et il est partiellement métabolisé par le CYP1A2 et le CYP3A4. L'utilisation concomitante de Sandoz Pomalidomide avec de puissants inhibiteurs du CYP1A2 est à éviter. Si, pour des raisons médicales, il est impossible d'éviter l'administration concomitante de puissants inhibiteurs du CYP1A2 avec Sandoz Pomalidomide et qu'ils sont coadministrés avec Sandoz Pomalidomide, il faut réduire la dose de Sandoz Pomalidomide de 50 %. On ne dispose pas de données d'innocuité et d'efficacité cliniques sur les patients atteints de myélome multiple à l'appui de l'utilisation concomitante de pomalidomide et de puissants inhibiteurs du CYP1A2. La coadministration de la pomalidomide et d'un puissant inhibiteur du CYP3A4, le kétoconazole, n'a pas exercé d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition à la pomalidomide. Voir [4. Posologie et administration](#). Le risque d'événements thromboemboliques peut augmenter lors de l'utilisation concomitante de pomalidomide et d'agents érythropoïétiques, d'hormonothérapie substitutive ou de contraceptifs hormonaux. Le tabagisme peut réduire l'efficacité de pomalidomide. Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies. La pomalidomide peut nuire aux facultés mentales et/ou physiques requises pour l'accomplissement de tâches exigeant de la vigilance, comme la conduite automobile ou le maniement d'une machinerie complexe ou dangereuse.

9.3. Interactions médicament-comportement

Tabagisme : Chez 14 sujets de sexe masculin en bonne santé ayant fumé 25 cigarettes par jour pendant 10 jours en tout, après une dose orale simple de 4 mg de pomalidomide, la C_{max} de la pomalidomide a augmenté de 14,4 %, tandis que l'ASC de la pomalidomide a diminué de 32,3 %, comparativement à 13 volontaires de sexe masculin en bonne santé qui étaient non-fumeurs. Il faut informer les patients que le tabagisme pourrait réduire l'efficacité de pomalidomide en raison de l'induction du CYP1A2.

9.4. Interactions médicament-médicament

Possibilité que la pomalidomide ait un effet sur l'action d'autres médicaments :

In vitro, la pomalidomide n'exerce pas d'inhibition sur les enzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6,

CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5. En outre, *in vitro*, la pomalidomide n'induit pas les enzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A4/5.

La pomalidomide n'est pas un inhibiteur de la glycoprotéine P et exerce un effet inhibiteur faible, voire nul, sur la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), les protéines de transport d'anions organiques (OATP)1B1 et OATP1B3, les transporteurs d'anions organiques OAT1 et OAT3 et le transporteur de cations organiques OCT2, selon des études *in vitro*.

On ne s'attend pas à ce que la pomalidomide provoque des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques cliniquement significatives en raison de l'inhibition ou de l'induction d'enzymes ou de l'inhibition de molécules de transport lors de sa coadministration avec des substrats de ces enzymes ou transporteurs. Le risque de survenue de telles interactions médicamenteuses, y compris l'impact potentiel de la pomalidomide sur l'exposition aux contraceptifs oraux n'a pas fait l'objet d'une évaluation clinique.

Effet d'autres produits médicinaux sur la pomalidomide :

La pomalidomide est partiellement métabolisée par les enzymes CYP1A2 et CYP3A4 (voir Tableau 8). Il est également un substrat de la glycoprotéine P. La coadministration de la pomalidomide avec le puissant inhibiteur du CYP3A4/5 et de la glycoprotéine P kétoconazole ou le puissant inducteur du CYP3A4/5 carbamazépine, n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition au pomalidomide. La coadministration de la pomalidomide avec le puissant inhibiteur du CYP1A2 fluvoxamine a fait augmenter l'exposition à la pomalidomide. Il faut réduire la dose de Sandoz Pomalidomide de 50 % si elle est coadministrée avec un puissant inhibiteur du CYP1A2.

La coadministration de doses multiples allant jusqu'à 4 mg de pomalidomide avec 20 à 40 mg de dexaméthasone (un inducteur faible à modéré de plusieurs enzymes du CYP y compris le CYP3A) à des patients atteints de myélome multiple n'a exercé aucun effet sur la pharmacocinétique de la pomalidomide comparativement à ce dernier administré seul.

Tableau 8 : Interactions médicament-médicament avérées ou potentielles

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs du CYP1A2	EC	La coadministration du puissant inhibiteur du CYP1A2 fluvoxamine avec la pomalidomide en présence de kétoconazole a augmenté de 107 % l'exposition moyenne (ASC-inf) à la pomalidomide, avec un intervalle de confiance à 90 % (91 % à 124 %) comparativement à la pomalidomide plus kétoconazole. Dans une seconde étude visant à évaluer la contribution d'un inhibiteur du CYP1A2 seul aux changements du métabolisme, la	L'utilisation concomitante de Sandoz Pomalidomide avec de puissants inhibiteurs du CYP1A2 est à éviter. Si, pour des raisons médicales, il est impossible d'éviter l'administration concomitante de puissants inhibiteurs du CYP1A2 avec Sandoz Pomalidomide et qu'ils sont coadministrés avec

Tableau 8 : Interactions médicament-médicament avérées ou potentielles

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		coadministration de fluvoxamine seule avec la pomalidomide a fait augmenter l'exposition moyenne (ASC- inf) à la pomalidomide de 125 %, avec un intervalle de confiance à 90 % [98 % à 157 %] comparativement à la pomalidomide seule.	Sandoz Pomalidomide, il faut réduire la dose de Sandoz Pomalidomide de 50 %. Voir 4. Posologie et administration .
Inhibiteurs du CYP3A4	EC	La coadministration de l'inhibiteur du CYP3A4 kétoconazole avec la pomalidomide a fait augmenter l'exposition moyenne (ASC-inf) à la pomalidomide de 19 %, avec un intervalle de confiance à 90 % [10 % à 28 %]	La coadministration de pomalidomide et d'un puissant inhibiteur du CYP3A4, le kétoconazole, n'a pas exercé d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition à pomalidomide.

EC = essai clinique

Le risque de TVP et d'EP peut potentiellement augmenter avec l'utilisation simultanée d'agents érythropoïétiques ou d'hormonothérapie substitutive durant la ménopause.

Les contraceptifs hormonaux ne sont pas recommandés en raison du risque accru de maladie thromboembolique veineuse.

9.5. Interactions médicament-aliment

Sandoz Pomalidomide peut être administré sans égard à la prise d'aliments.

9.6. Interactions médicament-plante médicinale

Aucune étude en bonne et due forme sur les interactions médicament-plante médicinale n'a été effectuée.

9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec les analyses de laboratoire n'a été établie.

10. Pharmacologie clinique

10.1. Mode d'action

La pomalidomide, un analogue de la thalidomide, est un agent immunomodulateur doté de propriétés antinéoplasiques. Lors de tests cellulaires *in vitro*, la pomalidomide a inhibé la prolifération et induit l'apoptose des cellules tumorales hématopoïétiques. De plus, la pomalidomide a inhibé la prolifération de lignées cellulaires myélomateuses résistantes à la

lénalidomide et a agi en synergie avec la dexaméthasone dans des lignées cellulaires sensibles et résistantes à la lénalidomide, de manière à induire l'apoptose des cellules tumorales. La pomalidomide a rehaussé l'immunité médiée par les lymphocytes T et les cellules tueuses naturelles (NK) et inhibé la production de cytokines pro-inflammatoires (p. ex., facteur de nécrose tumorale alpha [TNF- α] et interleukine-6 [IL-6]) par les monocytes. La pomalidomide a exercé une activité antiangiogénique dans un modèle tumoral murin et dans un modèle de cordon ombilical *in vitro*.

La pomalidomide se lie directement à la protéine céréblon (CRBN), une composante d'un complexe ligase E3 comprenant les protéines DDB1 (DNA [deoxyribonucleic acid] damage binding protein 1), CUL4 (cullin 4) et Roc1, et peut inhiber l'auto-ubiquitinylation de la protéine CRBN à l'intérieur du complexe. Les ubiquitines ligases E3 sont à l'origine de la poly ubiquitinylation d'une variété de protéines substrats, et peuvent partiellement expliquer les effets cellulaires pléiotropiques observés avec le traitement par pomalidomide.

En présence de pomalidomide *in vitro*, les protéines substrats Aiolos et Ikaros sont la cible d'une ubiquitinylation et d'une dégradation subséquente entraînant des effets cytotoxiques et immunomodulateurs directs. *In vivo*, le traitement par pomalidomide a entraîné une réduction du taux de protéine Ikaros chez les patients atteints de myélome multiple récidivant réfractaire à la lénalidomide.

10.2. Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

Une étude approfondie de l'intervalle QT/QTc a été menée pour évaluer les effets de la pomalidomide sur l'intervalle QT à des doses uniques de 4 mg et de 20 mg. Une dose unique de pomalidomide allant jusqu'à 20 mg n'a pas été associée à une prolongation de l'intervalle QT chez des sujets masculins en santé. On ne s'attend pas à ce que la pomalidomide entraîne chez les patients une prolongation de l'intervalle QT significative sur le plan clinique aux doses thérapeutiques approuvées.

10.3. Pharmacocinétique

Tableau 8 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la pomalidomide chez des patients atteints de myélome multiple après une dose de 4 mg

	C_{max} (ng/mL)	t_½ (h)	ASC₀₋₈ (ng·h/mL)	Clairance (L/h)	Volume de distribution (L)
Dose unique moyenne	78,8	7,5 [†]	411	8,31*	73,78*

[†] La demi-vie d'élimination terminale apparente moyenne chez les patients atteints de MM a été similaire avec tous les niveaux de dose et pour chaque journée d'administration, 1 mg die, 2 mg die, 10 mg die et 5 mg q2j

*Chez des sujets de sexe masculin en bonne santé

ASC₀₋₈ = aire sous la courbe concentration plasmatique-temps à partir du temps zéro jusqu'à la dernière concentration quantifiable, soit huit heures post-dose; C_{max} = concentration maximale pour la première dose; t_{1/2}

= demi-vie d'élimination.

Absorption

La pomalidomide est absorbé avec une C_{max} d'au moins 73 %, qui s'obtient deux à trois heures après l'administration orale d'une dose simple. L'exposition systémique (ASC) à la pomalidomide augmente de façon linéaire et à peu près proportionnelle à la dose. L'accumulation est minime, voire imperceptible. Ces données se fondent sur les résultats observés chez des sujets en bonne santé. L'exposition chez des patients atteints de myélome multiple est similaire à ce qui s'observe chez des sujets de sexe masculin en bonne santé. On observe une accumulation minimale après de multiples doses chez des patients atteints de MM (27-33 %). On note une variabilité modérée (% du CV) allant de 11 % à 55 % entre les sujets pour l'ASC et la C_{max} chez les patients atteints de MM.

La pomalidomide est un substrat de la glycoprotéine P *in vitro*, mais cela n'a pas semblé limiter son absorption chez l'humain, où au moins 73 % du médicament ont été absorbés. La coadministration de la pomalidomide avec l'inhibiteur de la glycoprotéine P kétoconazole n'a exercé aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition à la pomalidomide. Par conséquent, on ne prévoit aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative lorsque la pomalidomide est coadministrée avec des inhibiteurs de la glycoprotéine P.

Sa coadministration avec des repas hypercaloriques et à forte teneur en lipides ralentit son taux d'absorption et réduit la C_{max} plasmatique d'environ 25 %, mais exerce un effet minime sur l'absorption globale, avec une baisse de 8 % de l'ASC. Par conséquent, la pomalidomide peut être administrée sans égard à la prise d'aliments.

Distribution

La pomalidomide a un volume de distribution (V_d) apparent moyen qui se situe entre 62 et 138 L à l'état d'équilibre. La pomalidomide est présente dans le sperme des sujets en bonne santé à une concentration d'environ 67 % de la concentration plasmatique quatre heures après la dose ($\sim T_{max}$) après quatre jours d'administration quotidienne à raison de 4 mg. *In vitro*, la fixation des énantiomères de la pomalidomide aux protéines du plasma humain varie de 12 % à 44 % et ne dépend pas de la concentration. On ignore si la pomalidomide ou ses métabolites sont présents dans le lait maternel. La pomalidomide a été décelée dans le lait de rates allaitantes après son administration aux mères. En raison du risque potentiel de réactions indésirables à la pomalidomide chez les nourrissons, il faut décider soit de cesser l'allaitement, soit de cesser le médicament en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Métabolisme

La pomalidomide est le principal élément circulant (environ 70 % de la radioactivité plasmatique) *in vivo* chez des sujets en bonne santé qui ont reçu une dose orale simple de pomalidomide marquée au ^{14}C (2 mg). Aucun métabolite n'était présent à une concentration > 10 % par rapport à la molécule mère ou à la radioactivité totale dans le plasma.

La pomalidomide est fortement métabolisée avant son excrétion chez l'être humain par de multiples voies, y compris le métabolisme médié par le CYP et l'hydrolyse non dépendante du

CYP. Les voies métaboliques principales de la radioactivité excrétée sont l'hydroxylation, avec la glucuronidation ou l'hydrolyse qui s'ensuivent. *In vitro*, on a reconnu le CYP1A2 et le CYP3A4 comme les principales enzymes en jeu dans l'hydroxylation de la pomalidomide médiée par le CYP, avec une contribution additionnelle mineure de la part du CYP2C19 et du CYP2D6.

L'administration de pomalidomide à des fumeurs, le tabagisme étant connu pour induire l'isoforme CYP1A2, a augmenté l'exposition à la pomalidomide comparativement à l'exposition à la pomalidomide observée chez les non-fumeurs. Chez 14 sujets de sexe masculin en bonne santé ayant fumé 25 cigarettes par jour pendant 10 jours en tout, après une dose orale simple de 4 mg de pomalidomide, la C_{max} de la pomalidomide a augmenté de 14,4 %, tandis que l'ASC de la pomalidomide a diminué de 32,3 %, comparativement à 13 volontaires de sexe masculin en bonne santé qui étaient non-fumeurs.

La coadministration de la pomalidomide avec le puissant inhibiteur du CYP3A4/5 kétoconazole ou le puissant inducteur du CYP3A4/5 carbamazépine n'a exercé aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition à la pomalidomide. La coadministration du puissant inhibiteur du CYP1A2 fluvoxamine avec la pomalidomide en présence de kétoconazole a fait augmenter de 107 % l'exposition moyenne (ASC-inf) à la pomalidomide, avec un intervalle de confiance de 90 % (91% - 124 %), comparativement à la pomalidomide plus kétoconazole. Dans une seconde étude visant à évaluer la contribution d'un inhibiteur du CYP1A2 seul aux changements du métabolisme de la pomalidomide, une dose simple de pomalidomide a été administrée au Jour 5 de l'administration de fluvoxamine (état d'équilibre). La coadministration de fluvoxamine seule avec la pomalidomide a fait augmenter l'exposition moyenne (ASC- inf) à la pomalidomide de 125 %, avec un intervalle de confiance à 90 % [98 % à 157 %] comparativement à la pomalidomide seule et a fait augmenter la demi-vie de la pomalidomide de 5,97 heures (pomalidomide seule) à 13,09 heures (pomalidomide plus fluvoxamine). L'utilisation concomitante de Sandoz Pomalidomide avec de puissants inhibiteurs du CYP1A2 est à éviter. Si, pour des raisons médicales, il est impossible d'éviter l'administration concomitante de puissants inhibiteurs du CYP1A2 (p. ex., fluvoxamine, ciprofloxacine) avec Sandoz Pomalidomide et qu'ils sont coadministrés avec Sandoz Pomalidomide, il faut réduire la dose de Sandoz Pomalidomide de 50 %. Voir [9. Interactions médicamenteuses](#) et [4. Posologie et administration](#).

Élimination

La pomalidomide est éliminé à raison d'une demi-vie plasmatique médiane d'environ 9,5 heures chez des sujets en bonne santé et d'environ 7,5 heures chez des sujets atteints de myélome multiple. La pomalidomide a une clairance corporelle totale moyenne de 7-10 L/h.

Après l'administration d'une dose simple de pomalidomide marquée au ^{14}C (2 mg) à des sujets en bonne santé, environ 73 % et 15 % de la dose radioactive ont été éliminés dans l'urine et les selles, respectivement, avec environ 2 % et 8 % de la dose de carbone radiomarqué étant éliminée sous forme de pomalidomide dans l'urine et les selles. Les trois principaux métabolites dans l'urine (formés par hydrolyse ou hydroxylation avec glucuronidation subséquente) ont représenté environ 23 %, 17 % et 12 %, respectivement de la dose dans l'urine.

Les métabolites dépendants du CYP ont représenté environ 43 % de la radioactivité totale excrétée, tandis que les métabolites hydrolytiques non dépendants du CYP ont représenté 25 % et que l'excrétion de la pomalidomide inchangée a représenté 10 %.

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants et adolescents : On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique sur les patients de moins de 18 ans. La pomalidomide a été évaluée lors d'une étude ouverte de détermination de la posologie de phase 1 menée auprès de 26 jeunes patients (intervalle : de 5 à 17 ans) atteints de tumeurs récurrentes, progressives ou réfractaires du système nerveux central (SNC). La majorité des patients ont présenté une progression de la maladie au cours des deux mois suivant la prise de la première dose. L'innocuité et l'efficacité de pomalidomide n'ont pas été établies chez ces jeunes patients.

Personnes âgées : Aucune étude pharmacocinétique n'a porté sur la population gériatrique.

Sexe : Les effets du sexe sur la pharmacocinétique de la pomalidomide n'ont fait l'objet d'aucune étude.

Origine ethnique : Les différences pharmacocinétiques associées à la race n'ont fait l'objet d'aucune étude.

Insuffisance hépatique : Les patients qui ont une bilirubine totale sérique > 2,0 mg/dL ont été exclus des études cliniques. Il faut éviter d'administrer Sandoz Pomalidomide aux patients qui présentent une bilirubine sérique supérieure à 1,5 fois la LSN et une AST/ALT supérieure à 3 fois la LSN. Dans une étude à ce sujet, les paramètres pharmacocinétiques ont été modifiés chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (définie selon les critères de Child-Pugh, n = 8 par groupe), comparativement aux sujets sains. L'exposition moyenne à la pomalidomide a augmenté de 51 % (IC à 90 %, 9 % - 110 %), en présence de légère insuffisance hépatique (Child-Pugh A), comparativement aux sujets sains. L'exposition moyenne à la pomalidomide a augmenté de 58 % (IC à 90 %, 13 % - 119 %), en présence d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), comparativement aux sujets sains. L'exposition moyenne à la pomalidomide a augmenté de 72 % (IC à 90 %, 24 % - 138 %) chez les grands insuffisants hépatiques (Child-Pugh C), comparativement aux sujets sains. Un ajustement de la dose est recommandé chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique (voir [4. Posologie et administration](#)).

Insuffisance rénale : Les analyses pharmacocinétiques dans la population ont montré que les paramètres pharmacocinétiques de la pomalidomide n'étaient pas significativement affectés chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (définie par la clairance de la créatinine ou le taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe]) comparativement aux patients dont la fonction rénale était normale (ClCr \geq 60 mL/minute). L'exposition à la pomalidomide selon la moyenne normalisée de l'ASC a été de 98,2 % (IC à 90 %, 77,4 % - 120,6 %) chez les patients qui avaient une insuffisance rénale modérée (TFGe \geq 30 à \leq 45 mL/minute/1,73 m²) comparativement aux patients dont la fonction rénale était normale. L'exposition à la pomalidomide selon la moyenne normalisée de l'ASC a été de 100,2% (IC à 90 %, 79,7 % - 127,0 %) chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ne nécessitant pas de dialyse (ClCr < 30 ou TFGe < 30 mL/minute/1,73 m²) comparativement aux patients dont la fonction rénale était normale.

L'exposition à la pomalidomide selon la moyenne normalisée de l'ASC a augmenté de 35,8 % (IC à 90 %, 7,5 % - 70,0 %) chez les patients qui avaient une insuffisance rénale grave nécessitant une dialyse (ClCr < 30 mL/minute nécessitant une dialyse) comparativement aux patients dont la fonction rénale était normale. Chez les patients ayant une insuffisance rénale grave nécessitant une dialyse, la clairance estimée imputable à la dialyse est d'environ 12 L/h, ce qui est plus élevé que la clairance totale de la pomalidomide, indiquant que l'hémodialyse éliminera la pomalidomide de la circulation sanguine.

Un ajustement de la posologie est recommandé chez les patients qui ont une insuffisance rénale grave nécessitant une dialyse (voir [4. Posologie et administration](#)).

11. Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12. Particularités de manipulation du produit

À l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune donnée publiée sur l'absorption cutanée de la pomalidomide. La plupart des établissements de santé recommandent le port de gants de latex pendant la manipulation des agents de chimiothérapie. Les professionnels de la santé peuvent envisager le port de gants lorsqu'ils manipulent directement les capsules de Sandoz Pomalidomide (pomalidomide), avec le lavage standard des mains. Les femmes fertiles ou qui prévoient devenir enceintes peuvent manipuler les capsules de Sandoz Pomalidomide à la condition de porter des gants de latex.

Il faut informer les patients de ne pas manipuler les capsules plus que nécessaire, de ne pas les ouvrir et de conserver les capsules dans leur emballage thermoformé autant que possible jusqu'au moment de les prendre. En cas de contact avec des capsules de Sandoz Pomalidomide non intactes ou la poudre qu'elles contiennent, la zone exposée doit être lavée à l'eau et au savon.

Le remballage de Sandoz Pomalidomide ne doit se faire que dans des circonstances exceptionnelles et cette tâche revient exclusivement aux pharmaciens.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

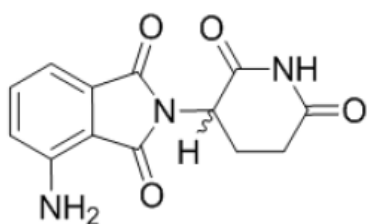
Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses : Pomalidomide

Nom chimique : (RS)-4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-isoindoline-1,3- dione
CAS : 4-amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidinyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₃H₁₁N₃O₄, 273,24 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La pomalidomide est une poudre jaune. Elle est légèrement soluble dans les solvants organiques et pour ainsi dire insoluble dans l'eau. La pomalidomide est non hygroscopique et présente un point de fusion d'environ 319 °C. Le pH de la pomalidomide en solution aqueuse est de 6,1. Elle présente un atome de carbone asymétrique et est fabriquée sous forme de mélange racémique.

14. Études cliniques

L'efficacité et l'innocuité de pomalidomide pour le traitement des patients atteints de myélome multiple ont été évaluées dans le cadre d'études de phase 3 ouvertes et contrôlées contre traitement actif, décrites dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Résumé des essais cliniques pivots chez les patients atteints de myélome multiple

Étude et plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients de l'étude
CC-4047-MM-007 (OPTIMISMM) Étude de phase III multicentrique, randomisée et ouverte comparant le traitement par la pomalidomide en association avec la dexaméthasone et le bortézomib au traitement par	Les patients ont été randomisés dans un rapport de 1:1 dans l'un des 2 groupes de traitement et traités jusqu'à la progression ou l'apparition de réactions indésirables intolérables. Pomalidomide à 4 mg les jours 1 à 14 de chaque cycle de 21 jours. Bortézomib à 1,3 mg/m ² dans les deux groupes de l'étude les jours 1, 4, 8 et 11	n = 559 Pomalidomide, dexaméthasone et bortézomib = 281 Pomalidomide, dexaméthasone et bortézomib

Tableau 10 : Résumé des essais cliniques pivots chez les patients atteints de myélome multiple

Étude et plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients de l'étude
dexaméthasone et bortézomib chez des patients adultes précédemment traités atteints de myélome multiple récidivant ou réfractaire, qui avaient reçu au moins un traitement antérieur, y compris la lénalidomide.	d'un cycle de 21 jours pour les cycles 1 à 8; et les jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours à partir du cycle 9 inclusivement. Dexaméthasone à 20 mg/jour (âge ≤ 75 ans) ou à 10 mg/jour (âge > 75 ans) dans les deux groupes de l'étude les jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 d'un cycle de 14 jours pour les cycles 1 à 8; et les jours 1, 2, 8 et 9 de chaque cycle de 21 jours subséquent à partir du cycle 9 inclusivement.	= 278
CC-4047-MM-003 Étude de phase III multicentrique, randomisée et ouverte comparant la pomalidomide en association avec la dexaméthasone à l'HD-dex chez des patients adultes précédemment traités atteints de myélome multiple récidivant et réfractaire, qui avaient déjà reçu au moins deux formes de traitement, qui avaient connu un échec avec la lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie avait progressé au cours du plus récent traitement.	Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport 2:1 dans l'un des deux groupes de traitement suivants : Pomalidomide+ dexaméthasone (Pomalidomide 4 mg/jour aux jours 1-21 et dexaméthasone 40 mg aux jours 1, 8, 15 et 22 d'un cycle de 28 jours) (les patients > 75 ans recevaient 20 mg de dexaméthasone); ou HD-dex (40 mg aux jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 d'un cycle de 28 jours). (Les patients > 75 ans recevaient 20 mg de dexaméthasone.)	n = 455 Pomalidomide, dexaméthasone = 302 HD-dex = 155

14.1. Études cliniques par indication

La pomalidomide en association avec la dexaméthasone et le bortézomib chez les patients atteints de myélome multiple ayant déjà été traités

Étude CC-4047-MM-007

Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude:

L'efficacité et l'innocuité de La pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone ont été comparées à celles du bortézomib et de la dexaméthasone dans

l'étude CC-4047-MM-007. Les critères d'admissibilité clés comprenaient : patients atteints de myélome multiple ayant déjà reçu de 1 à 3 traitements antimyélomateux et dont la maladie avait progressé lors du traitement le plus récent ou après celui-ci. Les patients devaient aussi avoir déjà été traités à l'aide d'un schéma thérapeutique incluant la lénalidomide. Les patients qui avaient reçu un précédent traitement antimyélome contenant du bortézomib étaient admissibles, pourvu qu'ils n'aient pas présenté une progression pendant le traitement ou dans les 60 jours suivant la dernière dose du traitement contenant du bortézomib selon le schéma posologique à raison d'une dose de 1,3 mg/m² deux fois par semaine. Environ 70 % des patients étaient réfractaires à la lénalidomide (71,2 % dans le groupe sous pomalidomide, dexaméthasone et bortézomib, et 68,7 % dans le groupe sous dexaméthasone et bortézomib). Le caractère réfractaire est défini par la non-réponse (au minimum, réponse minimale non atteinte ou progression dans les 60 jours suivant la dernière dose) aux médicaments la dernière fois qu'ils ont été administrés au patient. Environ 40 % des patients étaient dans leur 1^{re} récurrence, et environ 73 % des patients avaient reçu du bortézomib comme traitement précédent. À la randomisation, les patients ont été stratifiés en fonction de l'âge (≤ 75 ans comparativement à > 75 ans), du nombre de traitements antimyélome précédents (1 comparativement à > 1), et du taux de β_2m à la sélection ($< 3,5$ mg/L comparativement à $\geq 3,5$ mg/L - $\leq 5,5$ mg/L comparativement à $> 5,5$ mg/L).

Parmi les patients, les caractéristiques initiales liées au patient et à la maladie étaient généralement comparables entre les 2 groupes (voir le Tableau 11).

Le critère d'efficacité principal était la survie sans progression (SSP), définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la progression de la maladie ou la mort, selon la première éventualité. La réponse était évaluée par un comité d'adjudication indépendant chargé d'évaluer la réponse selon les critères de l'IMWG en utilisant la population en intention de traiter (IdT) pour l'analyse principale. Les autres critères d'efficacité importants étaient le taux de réponse objective (TRO), la durée de la réponse (DR) et la survie globale (SG).

Tableau 11 : Résumé des données démographiques des patients de l'étude CC-4047-MM-007 et des caractéristiques de la maladie au départ

	Pomalidomide+ dex+ bortézomib (N=281)	dex+ bortézomib (N=278)
Âge (ans)		
Médian (min, max)	67 (29, 87)	68 (27, 89)
Distribution selon l'âge, n (%)		
≤ 65 ans	123 (43,8)	120 (43,2)
> 65 ans	158 (56,2)	158 (56,8)
> 75 ans	46 (16,4)	47 (16,9)
Sexe, n (%)		

Tableau 11 : Résumé des données démographiques des patients de l'étude CC-4047-MM-007 et des caractéristiques de la maladie au départ

	Pomalidomide+ dex+ bortézomib (N=281)	dex+ bortézomib (N=278)
Hommes	155 (55,2)	147 (52,9)
Femmes	126 (44,8)	131 (47,1)
Stade de l'ISS à l'admission à l'étude, n (%)^a		
I	149 (53,0)	138 (49,6)
II	85 (30,2)	90 (32,4)
III	47 (16,7)	50 (18)
Anomalie cytogénétique, n (%)		
À risque élevé ^b	61 (21,7)	49 (17,6)
Non à risque élevé	137 (48,8)	132 (47,5)
Distribution des précédentes lignes de traitement antimyélorome^c, n (%)		
1	111 (39,5)	117 (41,4)
≥ 2	170 (60,5)	163 (58,6)
Exposition à des traitements antérieurs contre le myélome, n (%)		
Agents immunomodulateurs	281 (100)	278 (100)
Lénalidomide	281 (100)	278 (100)
Inhibiteurs du protéasome	212 (75,4)	213 (76,6)
Bortézomib	201 (71,5)	203 (73)
Réfractaire à de précédents traitements antimyélorome courants, n (%)		
Agents immunomodulateurs	202 (71,9)	193 (69,4)
Lénalidomide	200 (71,2)	191 (68,7)
Inhibiteurs du protéasome	37 (13,2)	37 (13,3)
Bortézomib ^d	24 (8,5)	32 (11,5)
Réfractaire au dernier traitement contre le myélome, n (%)	196 (69,8)	184 (66,2)
Score fonctionnel ECOG, n (%)		
0	149 (53,0)	137 (49,3)

Tableau 11 : Résumé des données démographiques des patients de l'étude CC-4047-MM-007 et des caractéristiques de la maladie au départ

	Pomalidomide+ dex+ bortézomib (N=281)	dex+ bortézomib (N=278)
1	121 (43,1)	119 (42,8)
2	11 (3,9)	22 (7,9)
ClCr au diagnostic, n (%)		
< 30 mL/min	11 (3,9)	10 (3,6)
30 - < 45 mL/min	26 (9,3)	28 (10,1)
45 - < 60 mL/min	54 (19,2)	38 (13,7)
60 - < 80 mL/min	71 (25,3)	80 (28,8)
≥ 80 mL/min	119 (42,3)	122 (43,9)

^a Le stade selon le système de stadification international ISS (International Staging System) est calculé en utilisant les valeurs initiales de l'albumine et de la bêta-2-microglobuline.

^b Le statut à risque élevé est défini par la présence d'au moins une anomalie cytogénétique parmi les suivantes : Del(17p), t(4;14), t(14;16).

^c Une ligne thérapeutique est définie par le statut de progression du sujet. Seul un traitement administré après une progression de la maladie est compté comme une nouvelle ligne.

^d Les sujets réfractaires au bortézomib étaient admissibles pourvu qu'ils n'aient pas eu une MP pendant le traitement ou dans les 60 jours suivant la dernière dose du traitement contenant du bortézomib selon le schéma posologique à raison d'une dose de 1,3 mg/m² deux fois par semaine.

Date limite de la collecte des données : 26 octobre 2017

La pomalidomide en association avec la dexaméthasone seule pour le traitement des patients atteints de myélome multiple récidivant et réfractaire

Étude CC-4047-MM-003

Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude:

L'efficacité et l'innocuité de pomalidomide en association avec la dex ont été comparées à celles de l'HD-dex. Un traitement d'induction suivi d'une autogreffe de cellules souches et d'un traitement de consolidation/entretien était considéré comme une forme de traitement. Les patients devaient avoir reçu un traitement alkylant adéquat de l'une des façons suivantes : greffe de cellules souches ou traitement alkylant d'au moins six cycles consécutifs ou progression durant un traitement par agent alkylant, à la condition que le patient ait reçu au moins deux cycles de traitement renfermant un alkylant.

La majorité des patients étaient de sexe masculin (59 %) et de race blanche (79 %); l'âge médian de la population globale était de 64 ans (min, max : 35, 87 ans). Les patients qui présentaient une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 persistante ou une dysfonction cardiaque significative ([insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV de la NY Heart Association], infarctus du myocarde dans les 12 mois précédant l'étude, angine de poitrine

instable ou mal maîtrisée), un taux de bilirubine totale sérique > 2,0 mg/dL ou une insuffisance rénale modérée ou grave (clairance de la créatinine < 45 mL/min) ont été exclus de l'étude. Les caractéristiques démographiques de la population de l'étude et les caractéristiques de base de la maladie sont résumées au Tableau 12.

Les patients assignés au groupe sous pomalidomide + dexaméthasone recevaient de l'aspirine à faible dose, de l'héparine de bas poids moléculaire ou un antithrombotique ou anticoagulant équivalent, tout comme ceux qui avaient des antécédents de TVP ou d'EP, indépendamment du groupe auquel ils avaient été affectés.

Le paramètre principal de l'étude était la survie sans progression (SSP) selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG). L'étude était aussi dotée d'une puissance statistique suffisante pour démontrer un avantage sur le plan de la survie globale (SG), l'un des paramètres secondaires de l'étude.

Les patients ont continué de prendre leur traitement jusqu'à la progression de la maladie. Les patients chez qui la maladie n'a pas progressé, qui étaient intolérants au traitement ou qui ne souhaitaient plus recevoir le traitement de l'étude sont restés inscrits pour la période de suivi de la SSP prévue à la phase de traitement. Après progression de la maladie, les patients du groupe sous HD-dex avaient la possibilité de recevoir la pomalidomide seul ou avec la dexaméthasone dans le cadre d'une étude connexe.

Tableau 12 : Résumé des données démographiques des patients et des caractéristiques de la maladie au départ des patients de l'étude CC-4047-MM-003

	Pomalidomide + dex (n=302)	HD-dex (n=153)	Ensemble (n=455)
Âge (ans)			
Moyen (É.-T.)	63,6 (9,33)	63,7 (9,56)	63,6 (9,40)
Médian (min, max)	64,0 (35,0, 84,0)	65,0 (35,0, 87,0)	64,0 (35,0, 87,0)
Distribution selon l'âge, n (%)			
≤ 65 ans	167 (55,3)	81 (52,9)	248 (54,5)
> 65 ans	135 (44,7)	72 (47,1)	207 (45,5)
≤ 75 ans	278 (92,1)	141 (92,2)	419 (92,1)
> 75 ans	24 (7,9)	12 (7,8)	36 (7,9)
Sexe, n (%)			
Hommes	181 (59,9)	87 (56,9)	268 (58,9)
Femmes	121 (40,1)	66 (43,1)	187 (41,1)
Stade du myélome multiple avant l'admission à l'étude, n (%)			

Tableau 12 : Résumé des données démographiques des patients et des caractéristiques de la maladie au départ des patients de l'étude CC-4047-MM-003

	Pomalidomide + dex (n=302)	HD-dex (n=153)	Ensemble (n=455)
I	21 (7,0)	12 (7,8)	33 (7,3)
II	95 (31,5)	37 (24,2)	132 (29,0)
III	177 (58,6)	103 (67,3)	280 (61,5)
Inconnu	9 (3,0)	1 (0,7)	10 (2,2)
Temps écoulé après le diagnostic pathologique primaire (ans)			
Moyen (É.-T.)	6,2 (4,02)	6,5 (3,63)	6,3 (3,89)
Médian (min, max)	5,3 (0,6, 30,0)	6,1 (0,9, 21,1)	5,6 (0,6, 30,0)
Nombre de traitements antérieurs contre le myélome			
Moyen (É.-T.)	5,1 (2,07)	5,2 (2,25)	5,1 (2,13)
Médian (min, max)	5,0 (1,0, 14,0)	5,0 (2,0, 17,0)	5,0 (1,0, 17,0)
Traitements antérieurs contre le myélome, n (%)			
Greffe de cellules souches	214 (70,9)	106 (69,3)	320 (70,3)
Radiothérapie	108 (35,8)	48 (31,4)	156 (34,3)
Interventions chirurgicales	25 (8,3)	17 (11,1)	42 (9,2)
Réfractaire au dernier traitement contre le myélome, n (%)			
	288 (95,4)	147 (96,1)	435 (95,6)
Score fonctionnel ECOG, n (%)			
0	110 (36,4)	36 (23,5)	146 (32,1)
1	138 (45,7)	86 (56,2)	224 (49,2)
2	52 (17,2)	24 (16,3)	77 (16,9)
3	0 (0)	3 (2,0)	3 (0,7)
Inconnu	2 (0,7)	3 (2,0)	5 (1,1)

É.-T. = écart-type

Tableau 13 : Exposition à un traitement antitumoral antérieur chez > 1 sujet dans l'un ou l'autre des groupes de traitement selon la classe et le terme préféré (population en IdT) pour l'étude CC-4047-MM-003

Classe/Terme préféré ^a	Pomalidomide + dex (n=302)	HD-Dex (n=153)	Ensemble (n=455)
Sujets ayant reçu au moins un médicament anti-MM	302 (100,0)	153 (100,0)	455 (100,0)
Corticostéroïdes	302 (100,0)	153 (100,0)	455 (100,0)
Dexaméthasone	294 (97,4)	152 (99,3)	446 (98,0)
Prednisolone	150 (49,7)	83 (54,2)	233 (51,2)
Méthylprednisolone	12 (4,0)	13 (8,5)	25 (5,5)
Bêtaméthasone	3 (1,0)	0 (0,0)	3 (0,7)
Agents immunomodulateurs	301 (99,7)	152 (99,3)	453 (99,6)
Lénalidomide	301 (99,7)	152 (99,3)	453 (99,6)
Thalidomide	173 (57,3)	93 (60,8)	266 (58,5)
Inhibiteurs du protéasome	301 (99,7)	153 (100,0)	454 (99,8)
Bortézomib	301 (99,7)	153 (100,0)	454 (99,8)
Carfilzomib	4 (1,3)	3 (2,0)	7 (1,5)
Alkylants	299 (99,0)	150 (98,0)	449 (98,7)
Autogreffe de cellules souches	214 (70,9)	106 (69,3)	320 (70,3)
Cyclophosphamide	214 (70,9)	110 (71,9)	324 (71,2)
Melphalan	146 (48,3)	71 (46,4)	217 (47,7)
Ifosfamide	10 (3,3)	7 (4,6)	17 (3,7)
Anthracyclines	172 (57,0)	101 (66,0)	273 (60,0)
Doxorubicine	143 (47,4)	83 (54,2)	226 (49,7)
Chlorhydrate de doxorubicine liposomique pégylé	25 (8,3)	6 (3,9)	31 (6,8)
Idarubicine	11 (3,6)	14 (9,2)	25 (5,5)
Épirubicine	10 (3,3)	7 (4,6)	17 (3,7)
Chlorhydrate de doxorubicine liposomique	7 (2,3)	6 (3,9)	13 (2,9)
Alkaloïdes	139 (46,0)	82 (53,6)	221 (48,6)

Tableau 13 : Exposition à un traitement antitumoral antérieur chez > 1 sujet dans l'un ou l'autre des groupes de traitement selon la classe et le terme préféré (population en IdT) pour l'étude CC-4047-MM-003

Classe/Terme préféré ^a	Pomalidomide + dex (n=302)	HD-Dex (n=153)	Ensemble (n=455)
Vincristine	109 (36,1)	70 (45,8)	179 (39,3)
Étoposide	51 (16,9)	22 (14,4)	73 (16,0)
Vindésine	0 (0,0)	3 (2,0)	3 (0,7)
Nitrosurées	86 (28,5)	42 (27,5)	128 (28,1)
Bendamustine	71 (23,5)	33 (21,6)	104 (22,9)
Carmustine	19 (6,3)	11 (7,2)	30 (6,6)
Lomustine	2 (0,7)	3 (2,0)	5 (1,1)
Autres produits expérimentaux^b	59 (19,5)	32 (20,9)	91 (20,0)
Platine	35 (11,6)	14 (9,2)	49 (10,8)
Cisplatine	33 (10,9)	14 (9,2)	47 (10,3)

^a Les termes préférés se basent sur le dictionnaire des médicaments de l'Organisation mondiale de la santé en date de mars 2011 et sont énumérés par ordre descendant de fréquence dans le groupe sous pomalidomide + dex.

Les termes préférés ayant le même composant principal sont combinés. Seules neuf classes sont incluses dans ce tableau. L'autogreffe de cellules souches est incluse dans la classe des alkylants.

^b Cette catégorie inclut des produits non approuvés pour le MM.

Date limite de la collecte des données : le 7 sept. 2012

14.2. Résultats de l'étude

La pomalidomide en association avec la dexaméthasone et le bortézomib chez les patients atteints de myélome multiple ayant déjà été traités

Résultats de l'étude CC-4047-MM-007 :

La durée médiane du traitement était de 8,8 mois (12 cycles de traitement) dans le groupe sous la pomalidomide, dexaméthasone et bortézomib et de 4,9 mois (7 cycles de traitement) dans le groupe sous dexaméthasone et bortézomib.

Les résultats sur l'efficacité sont résumés dans le Tableau 14 ci-dessous. L'analyse finale de la SSP, le critère d'évaluation principal avec une date limite de la collecte des données le 26 octobre 2017, a été menée sur 316 événements (57 % de la population en IdT). La SSP a été significativement plus longue dans le groupe sous pomalidomide, dexaméthasone et bortézomib que dans le groupe sous dexaméthasone et bortézomib : risque relatif (RR) de 0,61 (IC à 95 % : 0,49, 0,77), valeur p < 0,0001. La courbe de Kaplan-Meier pour la SSP dans la population en IdT est illustrée à la Figure 1.

Selon l'analyse intermédiaire prédéfinie pour la SG (date limite de la collecte des données le 26 octobre 2017), après une période de suivi médiane de 15,9 mois, la différence de SG entre les groupes de traitement (RR = 0,98, IC à 95 %: 0,73, 1,32; p = 0,894) n'a pas dépassé le seuil de supériorité préspecifié. Le taux d'événements global étant de 31,5 %, les données sur la SG ne sont pas considérées comme matures.

Tableau 14 : Résumé des données sur l'efficacité globale (population en IdT)

	Pomalidomide +dex+ bortézomib (n = 281)	dex+ bortézomib (n = 278)
SSP selon le comité d'adjudication (mois)		
Temps médian ^a (IC à 95 %) ^b	11,20 (9,66, 13,73)	7,10 (5,88, 8,48)
RR ^c (IC à 95 %), valeur p ^d	0,61 (0,49, 0,77), < 0,0001	
Données censurées, n (%)	127 (45,2)	116 (41,7)
Progression/décès, n (%)	154 (54,8)	162 (58,3)
TRG selon le comité d'adjudication, n (%)	82,2 %	50,0 %
RCs	9 (3,2)	2 (0,7)
CR	35 (12,5)	9 (3,2)
TBRP	104 (37,0)	40 (14,4)
PR	83 (29,5)	88 (31,7)
MS	32 (11,4)	106 (38,1)
MP	11 (3,9)	16 (5,8)
OR (IC à 95 %) ^e , valeur p ^f	5,02 (3,35, 7,52), < 0,001	
DR selon le comité d'adjudication (mois)		
Temps médian ^a (IC à 95 %) ^b	13,7 (10,94, 18,10)	10,94 (8,11, 14,78)
RR ^c (IC à 95 %)	0,76 (0,56, 1,02)	
SG (mois)		
Temps médian ^a (IC à 95 %) ^b	NÉ (28,48; NÉ)	31,24 (27,01; NÉ)
RR ^c (IC à 95 %)	0,98 (0,73; 1,32)	
Décédé	87 (31,0)	89 (32,0)

IC = intervalle de confiance; RC = réponse complète; DR = durée de la réponse; RR = risque relatif; OR = rapport de cotes; TRG = taux de réponse global; SG = survie globale; MP = maladie progressive; SSP = survie sans progression; RP = réponse partielle; RCs = réponse complète stricte; MS = maladie stable; NÉ = non évaluable; TBRP = très bonne réponse partielle.

^a Le temps médian est établi à partir des estimations de Kaplan-Meier.

^b IC à 95 % pour le temps médian.

^c Selon le modèle à risques proportionnels de Cox.

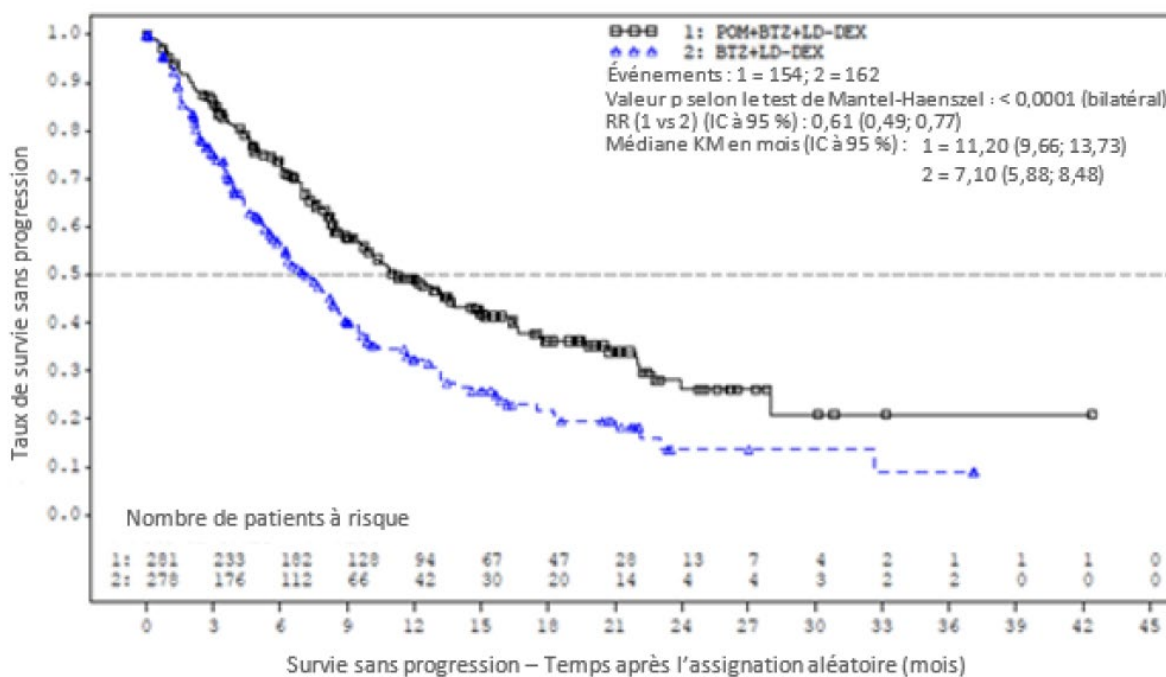
^d La valeur p se base sur un test log-rank stratifié.

^e Le rapport de cotes est pour pomalidomide + dexaméthasone + bortézomib: dexaméthasone + bortézomib

^f La valeur p est basée sur un test de CMH, stratifié en fonction de l'âge (<= 75 ans comparativement à > 75 ans), du nombre de traitements précédents contre le myélome (1 vs > 1) et du taux de bêta-2 microglobuline à la sélection (< 3,5 mg/L comparativement à ≥ 3,5 mg/L, ≤ 5,5 mg/L comparativement à > 5,5 mg/L).

Date limite de la collecte des données : 26 octobre 2017

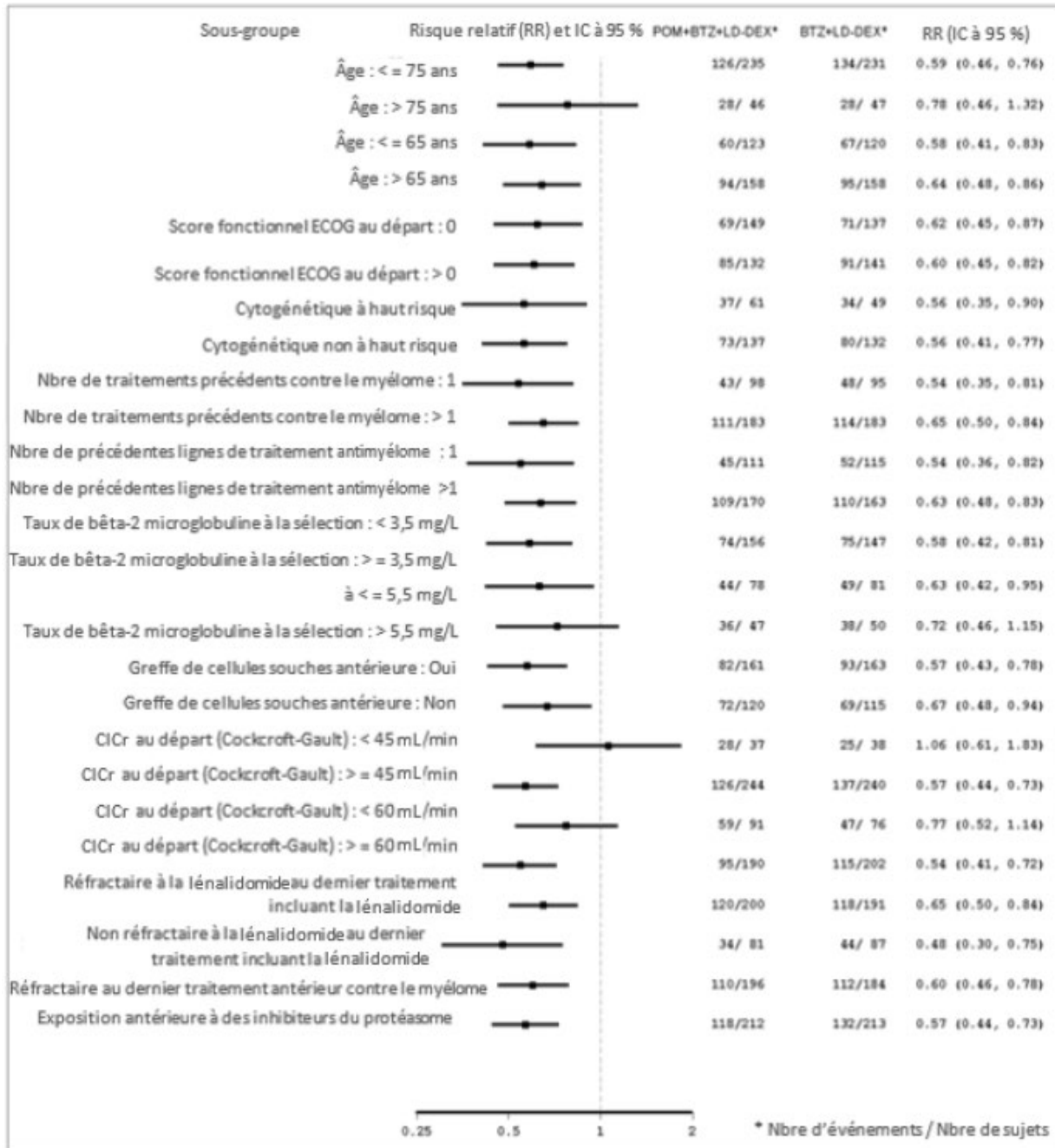
Figure 1 : Survie sans progression d'après l'analyse de la réponse du comité d'adjudication indépendant chargé d'évaluer la réponse selon les critères de l'IMWG (test log-rank stratifié) (population en IdT)



Date limite de la collecte des données : 26 octobre 2017

Les analyses de sous-groupes basées sur le risque relatif pour la SSP ont été généralement comparables entre les sous-groupes préspecifiés.

Figure 2 : Graphique en forêt de la SSP (test log-rank stratifié) (population en IdT)



Chez les sujets qui avaient reçu une seule ligne de traitement précédente, la SSP médiane a été de 20,73 mois (IC à 95 % : 15,11, 27,99) dans le groupe sous pomalidomide, dexaméthasone et bortézomib et de 11,63 mois (IC à 95 % : 7,52, 15,74) dans le groupe sous dexaméthasone et bortézomib.

La pomalidomide en association avec la dexaméthasone seule pour le traitement des patients atteints de myélome multiple récidivant et réfractaire

Résultats de l'étude CC-4047-MM-003 :

Survie sans progression (SSP)

L'analyse de la SSP par un comité d'adjudication indépendant chargé d'évaluer la réponse selon les critères de l'IMWG dans la population en intention de traiter (IdT) est présentée au Tableau 15. La courbe de Kaplan-Meier de la durée de la SSP pour la population en IdT selon l'analyse effectuée par le comité d'adjudication en fonction des critères de l'IMWG est présentée à la Figure 3.

Le comité d'adjudication est arrivé à des résultats identiques en utilisant les critères de l'European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) dans la population en IdT.

La SSP a été évaluée pour plusieurs sous-groupes pertinents : sexe, âge, score fonctionnel ECOG, risque cytogénétique, clairance de la créatinine, taux d'albumine au départ et microglobuline. Indépendamment du sous-groupe évalué, la SSP a généralement correspondu à ce qui s'observait dans la population en IdT pour les deux groupes traités.

Tableau 15 : Durée de la SSP selon l'analyse du comité d'adjudication et les critères de l'IMWG (population en IdT)

	Pomalidomide + dex (n=302)	HD-dex (n=153)
SSP		
Données censurées, n (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Progression/décès, n (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Durée de la SSP (semaines)		
Médiane ^a	15,7	8,0
IC à 95 % bilatéral ^b	[13,0 - 20,1]	[7,0 - 9,0]
Risque relatif (pomalidomide+ dex:HD-dex) IC à 95 % bilatéral ^c	0,45 [0,35 - 0,59]	
Valeur p bilatéral au test log-rank ^d	< 0,001	

^a Le temps médian est établi à partir des estimations de Kaplan-Meier.

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

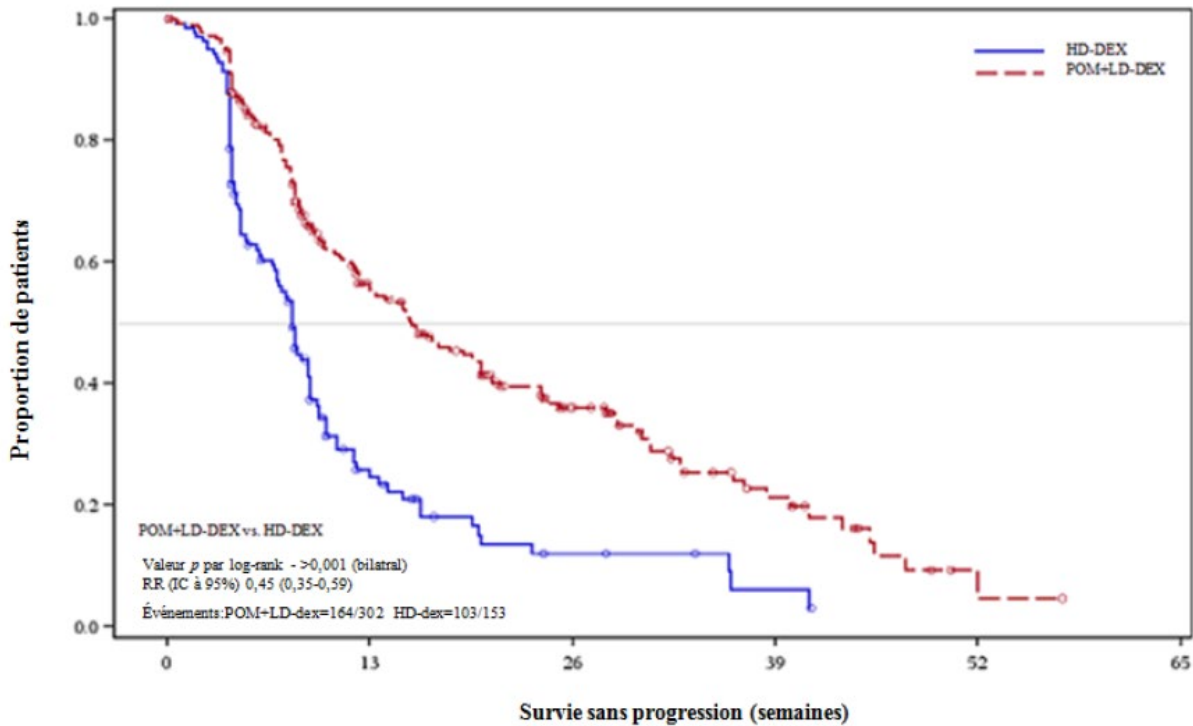
^c Selon le modèle à risques proportionnels de Cox comparant les fonctions de risque associées à : groupes traités stratifiés selon l'âge (≤ 75 vs > 75), population par type de maladie (réfractaire à la lénalidomide et au bortézomib vs non réfractaire aux deux médicaments) et nombre de traitements antérieurs contre le myélome ($= 2$ vs > 2).

^d La valeur p est établie selon le test log-rank stratifié avec les mêmes facteurs de stratification que le modèle de Cox ci-dessus.

Noter : IC = intervalle de confiance

Date limite de la collecte des données : le 7 sept. 2012

Figure 3 : SSP selon l'analyse de la réponse par le comité d'adjudication en fonction des critères de l'IMWG (population en IdT)



Date limite de la collecte des données : le 7 sept. 2012

Temps avant progression (TAP)

Le TAP, défini comme l'intervalle entre l'assignation aléatoire et la progression de la maladie, a été mesuré aux fins d'analyse de sensibilité pour la SSP. Selon l'analyse du comité d'adjudication et les critères de l'IMWG dans la population en IdT, le TAP médian a été de 20,1 semaines (IC à 95 % : 16,1 – 28,1) dans le groupe sous pomalidomide + dexaméthasone, contre 8,3 semaines (IC à 95 % : 7,7 – 9,6) dans le groupe sous HD-dex. Le risque relatif a été de 0,42 (IC à 95 % : 0,31 – 0,56, p < 0,001).

Survie globale

La survie globale (SG) était un paramètre secondaire clé de l'étude et est résumée au Tableau 16 pour la population en IdT. La survie globale médiane selon l'analyse intermédiaire pour le groupe sous pomalidomide + dexaméthasone a été de 55 semaines. La SG médiane pour le groupe sous HD-dex a été de 35 semaines; toutefois, environ 29 % des sujets de ce groupe ont reçu pomalidomide après que leur maladie ait progressé en cours de traitement par HD-dex. Le taux de survie sans événement à un an a été de 51 % (± 3 %) pour le groupe sous pomalidomide + dexaméthasone et de 39 % (± 4 %) pour le groupe sous HD-dex.

La courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale dans la population en IdT est illustrée à la Figure 4. La survie globale a été évaluée pour plusieurs sous-groupes pertinents : sexe, âge, score fonctionnel ECOG, risque cytogénétique, clairance de la créatinine, taux d'albumine au départ et microglobuline. Pour la plupart des sous-groupes évalués, la survie globale a

généralement concordé avec celle qui s’observait dans la population en IdT pour les deux groupes.

Tableau 16 : Survie globale (population en IdT)

	Pomalidomide + dex (n=302)	HD-dex (n=153)
Données censurées, n (%)	157 (52,0)	71 (46,4)
Décès, n (%)	145 (48,0)	82 (53,6)
Temps de survie médian ^a (semaines)	55,4	35,1
IC à 95 % bilatéral ^b	(45,3 - 67,3)	(29,9 - 47,1)
Risque relatif (IC à 95 % bilatéral) ^c	0,74 (0,56 - 0,97)	
Valeur p bilatérale par test log-rank ^d	0,028	

^a Le temps médian est établi à partir des estimations de Kaplan-Meier.

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

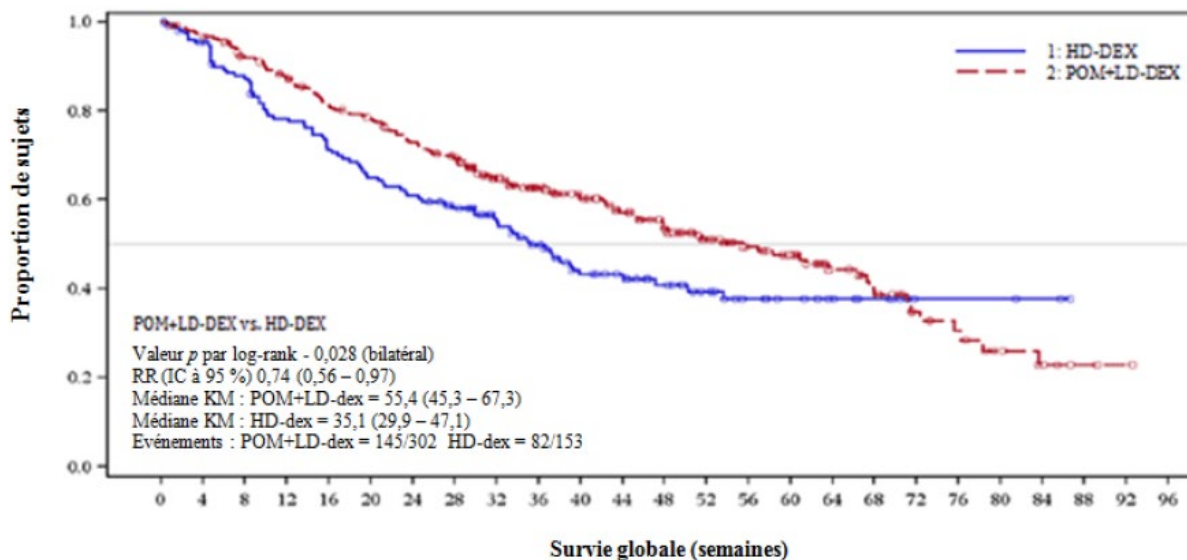
^c Selon le modèle à risques proportionnels de Cox comparant les fonctions de risque associées aux groupes traités.

^d La valeur p se base sur un test log-rank non stratifié.

IC = intervalle de confiance

Date limite de la collecte des données : le 1er mars 2013

Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (population en IdT)



Date limite de la collecte des données : le 1er mars 2013

Taux de réponse

Les taux de réponse selon l'analyse du comité d'adjudication et les critères de l'IMWG sont résumés au Tableau 17 pour la population en IdT. Les résultats ont concordé avec les taux de réponse observés lors de l'analyse du comité d'adjudication selon les critères de l'EBMT.

Tableau 17 : Taux de réponse du myélome mesurés par le comité d'adjudication (selon l'évaluation de la réponse optimale à l'aide des critères de l'IMWG) (population en IdT)

Statistiques	Pomalidomide + dex (n=302)	HD-dex (n=153)
RC ou TBRP ou RP	50 (16,6)	6 (3,9)
Maladie stable ou MP ou NÉ ^a	252 (83,4)	147 (96,1)
Valeur p ^b	< 0,001	
Rapport des cotes (IC à 95 %) ^c	4,86 (2,03 - 11,61)	
Valeur p ^d	< 0,001	

RCs = réponse complète stricte; RC = réponse complète; TBRP = très bonne réponse partielle; RP = réponse partielle; MP = maladie progressive; NÉ = non évaluable

^a Incluant les patients pour lesquels on ne disposait d'aucune donnée d'évaluation de la réponse ou dont la seule évaluation faisait état d'une réponse non évaluable.

^b Probabilité selon le test exact de Fisher.

^c Rapport des cotes concernant pomalidomide + dex:HD-dex. IC = intervalle de confiance.

^d La valeur p se fonde sur le modèle à risques proportionnels de Cox comparant les fonctions de risque associées à : groupes traités stratifiés selon l'âge (≤ 75 vs > 75), population par type de maladie (réfractaire à la lénalidomide et au bortézomib vs non réfractaire aux deux médicaments) et nombre de traitements antérieurs contre le myélome (= 2 vs > 2).

Date limite de collecte des données : le 7 sept. 2012

14.3. Études de biodisponibilité comparatives

Une étude à dose orale unique de biodisponibilité croisée randomisée, en double aveugle, deux traitements, deux séquences et deux période, comparant Sandoz Pomalidomide, capsules dosé à 4 mg et Pomalyst® capsules dosé à 4 mg (Celgene Inc., Canada) a été menée chez des sujets humain, à jeun. Les résultats de 19 sujets ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant.

Pomalidomide (1 x 4 mg)				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test¹	Référence²	Rapport de moyenne géométriques (%)	90% Intervalle de confiance
ASC _T (ng·h/mL)	646,650 663,109 (23)	612,477 627,707 (23)	105,6	102,2 – 109,1
ASC _I (ng·h/mL)	659,767 676.415 (23)	623,534 639,183 (23)	105,8	102,5 – 109,2
C _{MAX} (ng/mL)	59,213 60.984 (27)	66,607 68,111 (21)	88,9	83,8 – 94,4
T _{MAX} ³ (h)	3,00 (1,00 – 5,00)	1,67 (1,00 – 3,50)	Sans objet	Sans objet
T _½ ⁴ (h)	7,42 (19,70)	7,60 (18,26)	Sans objet	Sans objet

¹ Sandoz Pomalidomide (pomalidomide) capsules, 4 mg, (Sandoz Canada Inc.)

² PRPOMALYST® (pomalidomide) capsules, 4 mg, (Celgene Inc., Canada)

³ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

⁴ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

16. Toxicologie non clinique

Titre de l'étude	Observations
<p>Toxicologie générale</p> <p>Étude de toxicité de six mois sur la pomalidomide administrée par gavage oral à des rats, avec période de récupération d'un mois</p>	<p>Chez les rats, l'administration prolongée de pomalidomide à des doses de 50, 250 et 1 000 mg/kg/jour pendant six mois a été bien tolérée. On n'a noté aucune réaction indésirable avec une dose allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour (175 fois l'exposition par rapport à une dose clinique de 4 mg).</p>
<p>Toxicologie générale</p> <p>Étude de toxicité orale de neuf mois sur la pomalidomide administrée par gavage nasogastrique à des singes macaques, avec période de récupération de huit semaines</p>	<p>Chez les singes, la pomalidomide a fait l'objet d'études sur l'administration de doses répétées pendant une durée allant jusqu'à neuf mois. Lors de ces études, les singes ont manifesté une plus grande sensibilité aux effets de la pomalidomide comparativement aux rats. Les principales toxicités observées chez les singes ont été associées aux systèmes hématopoïétique/lymphoréticulaire. Dans l'étude de neuf mois chez les singes sur des doses de 0,05, 0,1 et 1 mg/kg/jour, la morbidité et l'euthanasie précoce ont été notées chez six animaux à la dose de 1 mg/kg/jour et ont été attribuées à des effets immunosuppresseurs (infection staphylococcique, baisse des lymphocytes du sang périphérique, inflammation chronique du côlon, déplétion lymphoïde des tissus lymphoïdes et hypocellularité lymphoïde de la moelle osseuse) lors de fortes expositions à la pomalidomide (exposition 15 fois supérieure par rapport à une dose clinique de 4 mg). Ces effets immunosuppresseurs ont entraîné l'euthanasie précoce de quatre singes en raison d'un piètre état de santé (selles liquides, inappétence, réduction de l'apport alimentaire et perte de poids); à l'examen histopathologique, ces animaux se sont révélés porteurs d'une inflammation chronique du côlon et d'une atrophie villositaire du grêle. On a observé une infection staphylococcique chez quatre singes; trois de ces animaux ont répondu à l'antibiothérapie et un est décédé sans traitement. En outre, des observations concordant avec une leucémie myélogène aiguë ont entraîné l'euthanasie d'un singe. Les observations cliniques et les signes anatomopathologiques cliniques et/ou les altérations médullaires observées chez cet animal concordent avec l'immunosuppression. Une prolifération minimale ou légère de l'épithélium du cholédoque, accompagnée d'augmentations de la phosphatase alcaline et de la</p>

Titre de l'étude	Observations
	<p>gamma-glutamine-transférase, a aussi été observée avec la dose de 1 mg/kg/jour. L'examen des animaux après la période de récupération a indiqué que tous les signes associés au traitement étaient réversibles huit semaines après son arrêt, sauf en ce qui a trait à la prolifération de l'épithélium du cholédoque intrahépatique observée chez un animal du groupe soumis à 1 mg/kg/jour. La dose sans effet toxique (DSET) était de 0,1 mg/kg/jour (0,5 fois l'exposition par rapport à une dose clinique de 4 mg). En général, on a constaté des observations similaires lors d'études de durée plus brève chez des singes, qui portaient sur des niveaux de dose/d'exposition plus élevés et qui ont aussi entraîné une baisse des numérations de neutrophiles du sang périphérique et parfois une baisse des paramètres érythroïdes.</p>
<p>Toxicologie reproductive Étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce chez des rats traités par pomalidomide par voie orale</p>	<p>Dans une étude sur la fertilité et le début du développement embryonnaire chez des rats, la pomalidomide a été administrée à des rats mâles et femelles à raison de 25, 250 et 1 000 mg/kg/jour avant, durant et après la saillie entre animaux qui recevaient la même dose. L'examen de l'utérus au Jour 13 de la gestation a révélé une baisse du nombre d'embryons viables et une augmentation des pertes post-implantation à tous les niveaux de dose. Par conséquent, la dose sans effet toxique (DSET) pour ces effets a été < 25 mg/kg/jour (l'ASC de 24 h était de 39 960 ng•h/mL) à cette dose inférieure testée et l'exposition était 99 fois plus élevée qu'une dose clinique de 4 mg). Dans cette étude, lorsque les mâles traités se sont accouplés avec des femelles non traitées, tous les paramètres utérins étaient comparables à ceux des témoins. Ces résultats indiquent que les effets observés ont été attribués au traitement administré aux femelles.</p>
<p>Toxicologie développementale Étude de développement embryofœtal chez des rats traités par pomalidomide par voie orale</p>	<p>La pomalidomide s'est révélée tératogène chez les rats à qui on l'a administrée pendant la principale période d'organogenèse. Dans l'étude de toxicité du développement embryofœtal chez des rats, on a observé les malformations suivantes à tous les niveaux de dose (25, 250 et 1 000 mg/kg/jour) : malformations ou absence de vessie, absence de glande thyroïde et fusion ou désalignement des éléments vertébraux lombaires et</p>

Titre de l'étude	Observations
	<p>thoraciques (arcs centraux et/ou neurax) parfois associés à des côtes discontinues ou déformées.</p> <p>On n'a observé aucune toxicité maternelle au cours de cette étude. Par conséquent, la DSET maternelle a été de 1 000 mg/kg/jour et la DSET pour la toxicité développementale a été < 25 mg/kg/jour (l'ASC de 24 h a été de 34 340 ng•h/mL au Jour 17 de la gestation à cette dose inférieure testée et l'exposition équivalait à 85 fois la dose clinique de 4 mg).</p>
<p>Toxicologie développementale</p> <p>Étude de toxicologie développementale par voie orale (tube gastrique) sur la pomalidomide chez des lapins</p>	<p>La pomalidomide s'est révélée tératogène chez des lapins à qui on l'a administrée pendant la principale période d'organogenèse. Chez les lapins, la pomalidomide à des doses allant de 10 à 250 mg/kg a donné lieu à des malformations et des variations du développement embryofœtal. On a observé des anomalies cardiaques (communication interventriculaire) et des malformations du squelette (vertèbres caudales) plus nombreuses à tous les niveaux de dose. Avec les doses de 100 et de 250 mg/kg/jour, on a noté de légères augmentations des pertes post-implantation et de légères diminutions du poids corporel fœtal. Avec les doses de 100 et/ou de 250 mg/kg/jour, les malformations fœtales ont également inclus des anomalies des membres (fléchissement et/ou rotation des pattes de devant et/ou de derrière, doigts non fixés ou absents) et des malformations du squelette (métacarpes non ossifiés, phalanges et métacarpes non alignés, phalanges non ossifiées et tibias courts non ossifiés ou courbés), dilatation modérée du ventricule latéral cérébral, positionnement anormal de la sous-clavière droite, absence du lobe intermédiaire des poumons, rein bas, altération de la morphologie du foie, ossification incomplète ou absence de l'os du bassin, augmentation du nombre moyen de côtes thoraciques surnuméraires et réduction de l'ossification moyenne des tarses. On a observé une légère réduction du gain pondéral maternel, une réduction significative des triglycérides et une baisse significative du poids absolu et relatif des rates avec les doses de 100 et de 250 mg/kg/jour. La DSET maternelle a été de 10 mg/kg/jour et la DSET développementale a été < 10 mg/kg/jour. L'ASC de 24 h a été de 418 ng•h/mL au Jour 19 de la gestation à</p>

Titre de l'étude	Observations
	cette dose, la plus basse testée, ce qui s'est révélé similaire à ce qui s'observe avec la dose clinique de 4 mg. La thalidomide a servi de substance témoin positive dans le cadre de l'étude et a donné lieu à bon nombre d'observations similaires par rapport à la pomalidomide.
Cancérogénicité	Un singe sur douze ayant reçu 1 mg/kg de pomalidomide (une exposition correspondant à environ 15 fois l'exposition chez les patients à la dose recommandée de 4 mg/jour) a présenté une leucémie myéloïde aiguë lors d'une étude de toxicologie de neuf mois sur des doses répétées.
Mutagénicité/génotoxicité Évaluation de la pomalidomide lors de tests de mutation inverse bactérienne avec test de confirmation Évaluation de la pomalidomide lors de tests d'aberrations chromosomiques sur des lymphocytes de sang périphérique humain mis en culture Évaluation de la pomalidomide dans le test du micronoyau sur des cellules de la moelle osseuse de rats <i>in vivo</i>	La pomalidomide ne s'est pas révélée mutagène lors de tests d'Ames de mutation bactérienne et mammalienne et elle n'a pas induit d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes du sang périphérique humain <i>in vitro</i> , ni la formation de micronoyaux dans des érythrocytes polychromatiques de moelle osseuse de rats à qui l'on avait administré des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour.
Immunotoxicité Étude d'immunotoxicité de 28 jours sur pomalidomide administrée par gavage nasogastrique à des singes macaques, suivie d'une période de récupération de 30 jours	L'administration orale de pomalidomide à 2 mg/kg/jour pendant 28 jours a nui aux réponses immunitaires humorales primaires et secondaires (atténuation de la production d'anticorps IgM et IgG anti-KLH) et a entraîné des baisses légères à modérées des lymphocytes périphériques circulants (lymphocytes B CD20+, lymphocytes T CD3+, lymphocytes T auxiliaires CD3+/CD4+, lymphocytes T cytotoxiques CD3+/CD8+, cellules NK CD3-/CD16+ et monocytes CD3-/CD14+), en corrélation avec une hypocellularité légère à modérée des lymphocytes médullaires, de même qu'une déplétion lymphoïde marquée du thymus, de la rate (incluant lympholyse et/ou cellularité accrue de la pulpe rouge) et des ganglions lymphatiques mandibulaires et

Titre de l'étude	Observations
	mésentériques. On n'a noté aucun effet sur le fonctionnement des granulocytes, des monocytes et des cellules NK. Un mâle a été euthanasié en raison d'un piètre état clinique. Les signes cliniques et anatomopathologiques observés se sont révélés réversibles.

17. Monographies de produit de soutien

1. ^{Pr}Pomalyst, capsules de pomalidomide pour prise orale (1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg), numéro de contrôle 294588, monographie de produit, Bristol-Myers Squibb Canada (2025-07-28).

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrSANDOZ® POMALIDOMIDE

capsules de pomalidomide

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **Sandoz Pomalidomide**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **Sandoz Pomalidomide**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Sandoz Pomalidomide ne peut être administré qu'aux patients inscrits au programme RevAid® et qui répondent à toutes ses exigences. RevAid® est un programme de distribution contrôlée de **Sandoz Pomalidomide**.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

Sandoz Pomalidomide ne doit être prescrit que par un médecin qui connaît bien l'utilisation des médicaments anticancéreux et qui est inscrit au programme de distribution contrôlée RevAid®.

Des effets secondaires graves peuvent survenir lors de l'utilisation de Sandoz Pomalidomide et pourraient inclure :

- **anomalies congénitales (déformations chez le bébé) ou décès du bébé à naître et avortement spontané**
- **diminution de la production des cellules sanguines qui donne lieu à des taux très faibles de globules blancs (neutropénie) et de plaquettes (thrombocytopénie)**
- **infections pouvant être mortelles**
- **caillots sanguins dans les veines (thrombose veineuse profonde) et dans les poumons (embolie pulmonaire)**
- **problèmes de foie. Le traitement par Sandoz Pomalidomide peut entraîner un risque plus élevé de problèmes de foie potentiellement fatals**
- **réaction allergique grave appelée anaphylaxie**
- **réactivation de l'hépatite B.** Survient quand une ancienne infection virale du foie redevient active. Cela peut être mortel
- **réactions cutanées graves pouvant être mortelles.** Elles peuvent comprendre le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell et le syndrome d'hypersensibilité

médicamenteuse (DRESS)

- **Syndrome de lyse tumorale.** Il est causé par la dégradation rapide des cellules cancéreuses. Elles libèrent alors leur contenu, ce qui entraîne une augmentation ou une diminution des taux sanguins de certaines autres substances chimiques

Sandoz Pomalidomide n'est accessible qu'en vertu d'un programme de distribution contrôlée appelé RevAid®

À quoi sert Sandoz Pomalidomide :

Sandoz Pomalidomide est utilisé pour traiter les adultes atteints de myélome multiple. Il s'agit d'un cancer des plasmocytes (un type de globule blanc qu'on trouve dans la moelle osseuse).

Sandoz Pomalidomide est soit utilisé avec

- la dexaméthasone et le bortézomib pour les patients :
 - qui ont déjà reçu au moins une forme de traitement incluant la lénalidomide, et
 - dont la maladie s'est aggravée lors du plus récent traitement.

Ou

- la dexaméthasone pour les patients dont la maladie s'est aggravée après au moins deux autres traitements incluant la lénalidomide et du bortézomib.

Comment fonctionne Sandoz Pomalidomide :

Sandoz Pomalidomide agit dans la moelle osseuse. Il stimule le système immunitaire pour qu'il attaque la croissance des cellules de myélome cancéreuses. Sandoz Pomalidomide peut aussi ralentir la croissance des cellules cancéreuses.

Lorsqu'il est utilisé avec de la dexaméthasone et/ou du bortézomib, Sandoz Pomalidomide peut empêcher le myélome multiple de s'aggraver.

Les ingrédients de Sandoz Pomalidomide sont :

Ingrédient médicinal : pomalidomide

Ingrédients non médicinaux : bleu n°2 (FD&C) (concentrations de 3 mg et 4 mg uniquement), cellulose microcristalline, dioxyde de titane, gélatine, gomme laque, maltodextrine, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, rouge n°3 (FD&C) (concentration de 4 mg uniquement), stéarylfumarate de sodium

Sandoz Pomalidomide se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Capsules : 1mg, 2mg, 3mg et 4mg

N'utilisez pas Sandoz Pomalidomide dans les cas suivants :

- Vous êtes enceinte
- Vous pourriez devenir enceinte
- Vous devenez enceinte pendant le traitement par Sandoz Pomalidomide
- Vous allaitez
- Vous êtes un patient de sexe masculin et êtes incapable de suivre ou respecter les

mesures contraceptives du programme RevAid®

- Vous êtes allergique à la pomalidomide, à la lénalidomide ou à la thalidomide ou à l'un des autres ingrédients de Sandoz Pomalidomide

Les patientes qui pourraient devenir enceintes ne doivent pas prendre Sandoz Pomalidomide à moins que toutes les conditions du programme RevAid® ne soient respectées.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Sandoz Pomalidomide, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir
- Vous allaitez
- Vous souffrez de problèmes hématologiques
- Vous souffrez ou avez souffert de problèmes cardiaques (crise cardiaque ou battements cardiaques irréguliers)
- Vous fumez, vous souffrez d'hypertension artérielle ou d'hypercholestérolémie
- Vous avez déjà présenté une hépatite B
- Vous avez des problèmes de foie
- Vous avez eu une greffe d'organe

Autres mises en garde :

Sandoz Pomalidomide peut provoquer des anomalies congénitales. Pour pouvoir prendre ce médicament, vous devez répondre aux conditions suivantes :

1. Femmes fertiles :

- Discutez de contraception avec votre professionnel de la santé.
- Utilisez simultanément au moins deux méthodes de contraception efficaces.
- Utilisez ces deux méthodes de contraception efficaces :
 - Pendant au moins quatre semaines avant le début du traitement par Sandoz Pomalidomide
 - Pendant les interruptions du traitement par Sandoz Pomalidomide
 - Pendant le traitement par Sandoz Pomalidomide
 - Pendant au moins quatre semaines après l'arrêt du traitement par Sandoz Pomalidomide
- Vous devez avoir deux tests de grossesse négatifs avant de commencer le traitement :
 - Le premier, 7 à 14 jours avant de commencer le traitement
 - Le second, dans les 24 heures précédant le début du traitement.

- Vous devez avoir des tests de grossesse négatifs pendant le traitement :
 - Une fois par semaine pendant les quatre premières semaines
 - Une fois toutes les quatre semaines (ou toutes les deux semaines si vos menstruations sont irrégulières) pendant la durée du traitement et durant les interruptions de traitement
- Vous devez subir un test de grossesse final quatre semaines après avoir cessé Sandoz Pomalidomide.

Toute méthode contraceptive peut échouer. Communiquez avec votre médecin immédiatement si vous croyez que vous êtes enceinte. Assurez-vous également de communiquer avec votre médecin si vous n'avez pas vos règles ou si vous présentez des saignements menstruels anormaux.

2. Hommes :

- Sandoz Pomalidomide est présent dans le sperme des hommes qui prennent ce médicament. Utilisez un condom chaque fois que vous avez un rapport sexuel avec une femme enceinte ou fertile. Cette mesure est obligatoire, même si vous avez subi avec succès une vasectomie. Le condom doit être utilisé :
 - pendant votre traitement par Sandoz Pomalidomide
 - pendant les interruptions de traitement
 - pendant quatre semaines après avoir cessé le traitement par Sandoz Pomalidomide
- Ne faites pas de dons de sperme pendant que vous prenez Sandoz Pomalidomide et pendant quatre semaines après l'arrêt de Sandoz Pomalidomide.
- Informez vos partenaires sexuelles fertiles que :
 - vous prenez Sandoz Pomalidomide
 - il y a un risque d'anomalies congénitales, de mortinatalité et d'avortement spontané si un fœtus est exposé à votre sperme.
 - vous devez utiliser un condom.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous croyez que votre partenaire sexuelle est tombée enceinte pendant que vous preniez Sandoz Pomalidomide.

3. Tous les patients :

- Ne faites pas de dons de sang pendant que vous prenez Sandoz Pomalidomide et pendant au moins quatre semaines après l'arrêt de Sandoz Pomalidomide.
- Ne partagez Sandoz Pomalidomide avec personne.
- Ne prenez pas Sandoz Pomalidomide si vous n'êtes pas inscrit au programme de distribution contrôlée RevAid® ou si vous ne répondez pas à ses critères d'admissibilité.

Sandoz Pomalidomide n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Attendez de savoir comment vous réagissez à Sandoz Pomalidomide avant d'effectuer des tâches qui peuvent exiger une attention particulière. Sandoz Pomalidomide peut causer de la confusion, de la fatigue, une altération de l'état de conscience et des étourdissements. Si vous vous sentez étourdi ou fatigué, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines.

Risque d'autres cancers : D'autres cancers ont été signalés pendant le traitement avec la pomalidomide (l'ingrédient actif dans Sandoz Pomalidomide). Votre professionnel de la santé surveillera les signes de certains cancers qui pourraient survenir chez vous.

Analyses sanguines : Vous devrez subir des analyses sanguines avant de commencer votre traitement par Sandoz Pomalidomide, et régulièrement pendant votre traitement. Des analyses seront effectuées sur votre sang toutes les semaines durant les 8 premières semaines de traitement, et au moins une fois par mois par la suite. Votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose de Sandoz Pomalidomide ou suspendre votre traitement selon les résultats de ces analyses et la façon dont vous vous sentez.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative. Il est possible que Sandoz Pomalidomide et d'autres médicaments interagissent et provoquent des effets secondaires graves.

Les produits suivants pourraient interagir avec Sandoz Pomalidomide :

- Fluvoxamine, médicament utilisé pour traiter la dépression et le trouble obsessionnel-compulsif (TOC)
- Hormonothérapie substitutive
- Contraception hormonale (œstrogènes et progestatifs)

Le tabagisme peut rendre le traitement par Sandoz Pomalidomide moins efficace.

Comment utiliser Sandoz Pomalidomide :

- Prenez Sandoz Pomalidomide exactement comme prescrit.
- Avalez les capsules entières avec de l'eau, une fois par jour. Prenez votre dose environ au même moment chaque jour.
- Il ne faut pas couper, mâcher ni ouvrir les capsules.
- Si vous éprouvez des problèmes rénaux et que vous êtes hémodialysé, prenez Sandoz Pomalidomide après votre traitement d'hémodialyse, les jours d'hémodialyse.
- Les femmes fertiles ou qui prévoient devenir enceintes peuvent uniquement manipuler les capsules de Sandoz Pomalidomide à la condition de porter des gants de latex. Toute personne vous aidant à prendre le médicament doit s'en souvenir.

Dose habituelle :

Dose de départ de Sandoz Pomalidomide en association avec la dexaméthasone et le bortézomib : 4 mg par la bouche une fois par jour, aux jours 1 à 14 de chaque cycle de 21 jours.

Dose de départ de Sandoz Pomalidomide en association avec la dexaméthasone seule : 4 mg par la bouche une fois par jour, aux jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours.

Votre dose initiale de Sandoz Pomalidomide pourrait être différente. Ce sera le cas si :

- vous souffrez de problèmes de foie; ou
- vous souffrez de problèmes rénaux et que vous recevez une hémodialyse; ou
- vous prenez certains médicaments.

Votre médecin pourrait modifier votre dose en cours de traitement. Il fixera aussi la durée du traitement par Sandoz Pomalidomide qu'il vous faut. Cela dépendra de votre réponse au traitement.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Sandoz Pomalidomide, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si moins de 12 heures se sont écoulées depuis la dose omise, prenez la dose. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis la dose omise à l'heure prévue, ne prenez pas la dose. Prenez la dose suivante à l'heure prévue le lendemain. Ne prenez pas deux doses à la fois.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de Sandoz Pomalidomide :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Sandoz Pomalidomide. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires incluent :

- fatigue
- éruptions cutanées, démangeaisons
- fièvre
- grippe (influenza), infections du nez, de la gorge et des sinus
- enflure des bras ou des jambes
- altération du sens du goût (dysgueusie)
- inflammation de la bouche et des lèvres (stomatite)
- diarrhée, nausées, constipation, vomissements, perte d'appétit, indigestion (dyspepsie), ballonnement (distension abdominale)
- perte de poids
- douleur abdominale, douleur pelvienne, maux de dos, douleur à la poitrine, spasmes musculaires
- chutes
- difficulté à respirer/essoufflement (dyspnée)
- toux

- étourdissements
- maux de tête
- tremblements
- troubles du sommeil

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Neuropathie périphérique : engourdissement ou picotement dans les pieds ou les mains		✓	
Neutropénie, septicémie neutropénique, leucopénie, lymphopénie (faibles taux de globules blancs) : frissons, fièvre, transpiration, tout signe d'infection		✓	
Anémie (faible taux de globules rouges) : lassitude, peau pâle, essoufflement, faiblesse		✓	
Thrombocytopénie (faible taux de plaquettes dans le sang) : saignement des gencives ou sites de saignement anormaux, tendance aux bleus		✓	
Infections, y compris infections pulmonaires, pneumonie, bronchite, pneumonie bronchique : fièvre, frissons, fatigue, toux, essoufflement, toussotement de mucus épais jaune ou vert, rythme cardiaque rapide; infection urinaire : besoin d'uriner fréquemment, sensation de brûlure ou de douleur en urinant, urine trouble		✓	
Fréquent			

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Douleurs osseuses	✓		
Thromboembolie veineuse, y compris thrombose veineuse profonde (caillot de sang dans un vaisseau sanguin) : douleur accompagnée d'une enflure et d'une rougeur des bras ou des jambes; embolie pulmonaire (caillot de sang dans les poumons) : essoufflement, douleur subite à la poitrine ou gêne respiratoire			✓
Confusion		✓	
Rétention urinaire : difficulté à uriner	✓		
Altération du niveau de conscience : altération de l'état mental			✓
Vertiges : étourdissements, sensation de tête qui tourne	✓		
Cataractes : voilement du cristallin, vue trouble ou réduite, douleur aux yeux		✓	
Dépression : sentiment de tristesse		✓	
Insuffisance rénale : peu d'urine, essoufflement, confusion			✓
Hypotension (pression artérielle basse) : vertiges, étourdissements ou évanouissements		✓	
Hypertension (pression artérielle élevée) : maux de tête, essoufflement		✓	
Rare			
Syndrome de lyse tumorale (mort rapide et soudaine des			✓

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
cellules cancéreuses en raison du traitement) : nausée, essoufflement, rythme cardiaque irrégulier, peu d'urine, urine trouble, grande faiblesse musculaire, convulsions			
Réactions allergiques (réactions anaphylactiques, œdème angioneurotique, urticaire) : enflure rapide du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge; difficulté à respirer ou avaler et boursouflures cutanées rouges et qui démangent			✓
Graves réactions dermatologiques, incluant le syndrome de Stevens-Johnson ou le syndrome de Lyell (réactions cutanées rares) : desquamation ou boursouflures, changements d'apparence de votre peau			✓
Hépatite / réactivation de l'hépatite (inflammation du foie) : démangeaisons cutanées, teinte jaune de la peau et du blanc des yeux, selles pâles, urine foncée, douleurs abdominales			✓
Maladie pulmonaire ou inflammation pulmonaire (pneumonite) : essoufflement, toux sèche, fatigue			✓
Très rare			
Carcinomes basocellulaire et épidermoïde (certains types de			✓

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
cancer) : changements d'apparence de votre peau ou excroissances cutanées			
Inconnue			
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS pour drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; réaction rare à certains médicaments) : symptômes pseudogrippaux, érythème au visage qui peut s'étendre à tout le corps, fièvre			✓
Symptômes de leucoencéphalopathie multifocale progressive : changement de la vision, difficulté à parler, faiblesse des membres, changement de la manière de marcher ou de l'équilibre, engourdissement persistant, diminution ou perte des sensations, perte de mémoire ou confusion			✓
Rejet de greffe d'organe : symptômes pseudogrippaux (fièvre, frissons, courbature, nausées, toux, essoufflement, sensation de malaise ou de fatigue), douleur dans la région de la greffe, diminution de la quantité d'urine, prise de poids soudaine		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conservez Sandoz Pomalidomide entre 15 °C et 30 °C.

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

Pour en savoir plus sur Sandoz Pomalidomide :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), et sur le site Web du fabricant www.sandoz.ca, le site Web www.RevAid.ca, ou en communiquant avec le promoteur, Sandoz Canada Inc., au 1-800-361-3062, ou à RevAid au 1-888 RevAid1 (1-888-738-2431).

Le présent feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

® Sandoz Pomalidomide est une marque de commerce enregistrée utilisée sous licence par Sandoz Canada Inc.

® RevAid est une marque déposée de Celgene Corporation.

Date d'approbation: 05 décembre 2025