



Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé

## PANOBINOSTAT - FARYDAK®

### Présentation

Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Médicament cytotoxique antinéoplasique inhibiteur de l'histone désacétylase (HDAC)	10 mg 15 mg 20mg	

### Indications AMM

**Myélome multiple en rechute ou réfractaire** ayant été traité par au moins 2 lignes incluant **bortezomib** ou un agent immunomodulateur.

En association avec du **bortezomib** et de la dexaméthasone.

### Posologie - Mode d'administration

Une prise par jour, à heure fixe, pendant ou en dehors d'un repas																
Prise à J1, J3, J5, J8, J10 et J12 tous les 21 jours																
	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	...	J21	

Posologie :

**20 mg /jour** pendant 12 jours à J1, J3, J5, J8, J10 et J12. Un cycle dure 21 jours. La durée totale du traitement est de 8 à 16 cycles.

Adaptations des doses possibles jusqu'à 10 mg/ jour par paliers de 5 mg en fonction de la tolérance, de la fonction hépatique.

En cas d'oubli : prendre la dose si retard < 12 h ( $t_{1/2} = 16h$ )

En cas de vomissement, ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante.

Gélules à **avaler entières** avec un verre d'eau, sans être ouvertes, dissoutes ou dispersées.

Gélules à **prendre à heure fixe**, au moment ou en dehors du repas

Conservation < 25°C, ne pas déconditionner les gélules dans un pilulier

### Conditions de prescription et délivrance

Disponible **en rétrocession** dans les pharmacies hospitalières.

**Prescription hospitalière** réservée aux spécialistes en cancérologie, en oncologie médicale, en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang.

Médicament nécessitant **une surveillance particulière** pendant le traitement (*NFS, ECG*)

### Effets indésirables

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
<b>Infections</b>			



Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Infection des voies respiratoires supérieures, pneumonie	TRES FREQUENT		Surveillance toux, dyspnée et fièvre, consultation médicale urgente si majoration des symptômes ou apparition brutale. Arrêt traitement en cas d'apparition des symptômes de pneumopathie interstitielle dans l'attente de l'évaluation diagnostique.
<b>Hématologiques</b>			
Pancytopénie, thrombopénie, anémie, leucopénie, neutropénie, lymphopénie	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance régulière de la NFS. Avant le début du traitement, le taux de plaquettes doit être ? 100 G/l et le nombre de neutrophiles doit être ? 1,0 G/l. Surveillance accrue chez les patients > 65 ans ou si plaquettes < 150G/l.
<b>Métabolisme et nutrition</b>			
Hyperglycémie, déshydratation	FREQUENT		
<b>Cardiaques</b>			
Allongement de l'intervalle QT, Bradycardie, fibrillation auriculaire, tachycardiesinusale, tachycardie, palpitations	TRES FREQUENT	1 à 2	Bilan cardiaque avant l'initiation. Surveillance clinique pendant le traitement : prise de poids rapide, kaliémie, ECG, tension artérielle
<b>Respiratoires</b>			
Toux, dyspnée, Insuffisance respiratoire, râles, respirations sifflante, épistaxis	TRES FREQUENT		Surveillance toux et dyspnée, consultation médicale si majoration des symptômes. Interruption voir arrêt du traitement.
<b>Gastro-intestinales</b>			
Diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie	TRES FREQUENT	1 à 4	Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques. Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool
Nausée, vomissements, perte d'appétit	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance de la perte de poids. Alimentation : i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide, iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques
<b>Affection de la peau</b>			
Elévation des transaminases, Elévation des PAL	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance par un bilan hépatique régulier
<b>Généraux</b>			
Fatigue, céphalées	TRES FREQUENT	1 à 4	Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager

## Populations particulières et recommandations

**Insuffisance hépatique** : Métabolisation hépatique importante. Adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique. Augmentation possible en fonction de la tolérance.

Insuffisance hépatique légère : posologie initiale à 15 mg/jour

Insuffisance hépatique modérée : posologie initiale à 10 mg /jour

En l'absence de données, contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère.

**Insuffisance rénale** : Aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère.

**Patients âgés** : Adaptation de la posologie chez les personnes > 75 ans fragilisés (état général altéré, comorbidités) à 15 mg/jour. Aucune adaptation de la posologie chez les personnes > 65 ans. Surveillance accrue de la tolérance (toxicité gastro-intestinale et thrombopénies)

**Population pédiatrique** : Aucune donnée chez des patients âgés de moins de 18 ans.



**Bilan biologique**

Surveillance NFS, plaquettes régulières (J1, J4, J8, J11 du 1er cycle, puis les J1 et J8 les cycles suivants), électrolytes, bilan hépatique et thyroïdiens réguliers.

**Grossesse et allaitement**

Aucune donnée chez la femme enceinte. Contraception obligatoire chez les femmes et les hommes pendant le traitement et 3 mois après l'arrêt pour les femmes et 6 mois après pour les hommes. Grossesse contre-indiquée. Allaitement contre-indiqué.

**Surveillance clinique**

ECG (à chaque cycle)

## Métabolismes et transporteurs

	3A4/5	P-gp	2C19	2D6
Substrat				
Inducteur				
Inhibiteur				
	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant			
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré			

## Interactions médicamenteuses majeures

Avec les inhibiteurs du CYP 3A4 : **Augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables du Panobinostat**

<p><b>Antihypertenseurs et antiarythmiques</b> : amiodarone, diltiazem, verapamil</p> <p><b>Antifongiques azolés</b> : fluconazole, kétoconazole, voriconazole, etc.</p> <p><b>Antibiotiques macrolides</b> : clarithromycine, tétracycline, etc. (sauf spiramycine)</p> <p><b>Antirétroviraux inhibiteurs de protéase</b> : indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, télaprévir, nelfinavir, bocéprévir, etc.</p> <p><b>Autres</b>: Cimétidine</p>	<p><b>Conseil(s)</b> :</p> <p>Précaution d'emploi, surveillance clinique et pharmacologique en cas d'association.</p>
---	---

Avec les inducteurs du CYP 3A4: **Diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique du Panobinostat**

<p><b>Antiépileptiques</b> : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone</p> <p><b>Antibiotiques</b> : rifampicine, rifabutine</p> <p><b>Autres</b>: efavirenz, bosentan</p>	<p><b>Conseil(s)</b> :</p> <p>Association déconseillée. Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire. Adaptation posologique en fonction de la tolérance</p>
--	---

Avec des médicaments substrats du CYP2D6 et/ou CYP2C19 : **Augmentation des concentrations des médicaments substrats pouvant amener à une majoration de la toxicité.**

<p><b>Analgésiques [2D6]</b> : codéine, méthadone, tramadol, dextrométhorphan, oxycodone.</p> <p><b>Antiépileptiques [2C19]</b> : acide valproïque, phénobarbital</p> <p><b>Cardiologie</b> : flécaïnide, diltiazem</p> <p><b>Béta-bloquants [2D6]</b> : carvedolol, métoprolol, timolol, propranolol, nebivolol</p> <p><b>Antipsychotiques [2D6]</b> : halopéridol, rispéridone, clozapine [2C19]</p> <p><b>Antidépresseurs [2D6]</b> : amitriptyline [2C19;2D6], citalopram [2C19;2D6], clomipramine, duloxétine, fluoxétine, fluvoxamine, imipramine, miansérine, paroxétine, venlafaxine... Tamoxifène [2D6]</p>	<p><b>Conseil(s)</b> :</p> <p>Précaution d'emploi. Surveillance clinique et/ou pharmacologique en cas d'association</p>
--	---



Avec les inducteurs de la P-gp : **Diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

Rifampicine, rifabutine, carbamazépine, névirapine, <b>phénytoïne</b> , <b>primidone</b> , <b>phénobarbital</b>	<b>Conseil(s) :</b> Précaution d'emploi, surveillance clinique et pharmacologique en cas d'association.
---	--

Avec les inhibiteurs puissants de la P-gp : **Augmentation des concentrations plasmatiques du panobinostat pouvant majorer les effets indésirables**

<b>Cardiovasculaires</b> : Amiodarone, diltiazem, verapamil, propranolol, nicardipine, nimodipine <b>Anti-infectieux</b> : Fluconazole, kétoconazole, itraconazole, kétoconazole, érythromycine, quinidine <b>Antidépresseurs</b> : fluoxétine, paroxétine, sertraline <b>Autres</b> : atorvastatine, ciclosporine, oméprazole, tacrolimus, tamoxifène	<b>Conseil(s) :</b> Précaution d'emploi, surveillance clinique et pharmacologique en cas d'association.
--	--

Avec les médicaments connus pour allonger l'intervalle QT

<i>A titre d'exemple (liste non exhaustive)</i> <b>Médicaments hypokaliémiants</b> : diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants, corticoïdes, amphotéricine B <b>Antiarythmiques</b> : quinidine, amiodarone, sotalol, flécaïnide, propafénone, etc <b>Antihistaminiques H1</b> <b>Anti-infectieux</b> : cotrimoxazole, erythromycine, kétoconazole, itraconazole, miconazole, moxifloxacine, etc <b>Neuroleptiques</b> : amisulpride, clozapine, halopéridol, lévopromazine, loxapine, olanzapine, rispéridone, sulpiride, tiapride, etc <b>Autres</b> : antidépresseurs imipraminiques, citalopram, lithium, torémifène, etc	<b>Conseil(s) :</b> Précaution d'emploi
--	--

## Interactions avec la phytothérapie

Certaines plantes et ou aliments peuvent interagir avec ce traitement. Néanmoins, les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte.

**Allongement QT** : Boldo, Fucus, Ginseng asiatique, Orange de Séville, Passiflore, Pissenlit

**Inducteur du CYP3A4** : Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Sauge

**Inhibiteur du CYP3A4** : jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginko biloba, Ginseng, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Passiflore, Poivre noire, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

**Inducteur de P-gp** : Millepertuis

**Inhibiteur de P-gp** : Pamplemousse, Pomelo, Thé

