



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM ¹

- Antinéoplasique : **inhibiteur de l'histone désacétylase (HDAC)**, enzyme impliquée dans la désacétylation des histones → transcription bloquée, arrêt du cycle cellulaire et/ou apoptose des cellules
- Indication : traitement des patients adultes atteints de **myélome multiple en rechute et/ou réfractaire**, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, après au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur

HDAC



PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹

- Gélule opaque, avec 2 bandes radiales sur le corps
- 3 dosages sont disponibles : **10 mg** (couleur vert clair, inscription « LBH 10 mg »), **15 mg** (orange, « LBH 15 mg »), **20 mg** (rouge, « LBH 20 mg »)
- Conditionnement de 1 plaquette PVC de 6 gélules
- Conservation à température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de l'humidité. Ne pas déconditionner dans un pilulier.

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes et services d'hématologie, d'oncologie médicale et de cancérologie
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies hospitalières (rétrocession)



POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE ¹

Dose initiale recommandée : **20 mg/jour**, en **1 prise/jour**. Traitement **discontinu** : prises à **J1, J3, J5, J8, J10 et J12** d'un **cycle de 21 jours**, pendant **8 voire 16 cycles**

Adaptations possibles (voir § 4.2 RCP) : modification de la dose et/ou du calendrier de traitement selon la tolérance individuelle. En cas d'effet indésirable, les modalités de poursuite du traitement sont déterminées après évaluation clinique. Si une ↘ de dose est requise, procéder par paliers de 5 mg ; ne pas réduire la dose en dessous de 10 mg et conserver le même calendrier (cycle de 21 jours).



- IR **légère, modérée** ou **sévère** : aucun ajustement posologique



- IH **légère** : débiter à dose réduite de 15 mg pendant le premier cycle ; une ↗ à 20 mg peut être envisagée en fonction de la tolérance.
- IH **modérée** : débiter à dose réduite de 10 mg ; une ↗ à 15 mg peut être envisagée en fonction de la tolérance.
- IH **sévère** : contre-indiqué

Modalités de prise : 1 prise/jour

à heure fixe, pendant ou en dehors d'un repas

- **En cas d'oubli d'une prise de moins de 12h** : prendre la dose manquée. **En cas d'oubli d'une prise de plus de 12h** : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.
- **En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹

◆ NFS	◆ A réaliser avant chaque injection de bortézomib (réalisée aux J1, J4, J8, J11 des cycles 1 à 8 et aux J1, J8 des cycles 9 à 16) et en période de repos (J15 et/ou J18), en particulier chez les ≥ 65 ans et les patients dont plaquettes < 150 G/L avant le début du traitement.
◆ Ionogramme	◆ Surveillance régulière et selon clinique, en particulier en cas de diarrhée (K ⁺ , Mg ²⁺ , phosphore). Corriger les valeurs anormales si le tableau clinique l'indique.
◆ Fonction hépatique	◆ Surveillance selon clinique, en particulier en cas d'insuffisance hépatique
◆ Fonction cardiaque	◆ Réaliser ECG avant chaque cycle (risque ↗ intervalle QTc ; avis spécialiste le cas échéant).
◆ Fonction thyroïdienne	◆ Ex : mesurer taux de T4L et TSH selon tableau clinique (risque d'hypothyroïdie)
◆ Contraception	◆ Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement et durant les 3 mois qui suivent la dernière prise pour les femmes et durant les 6 mois qui suivent la dernière prise pour les hommes (en cas de recours aux contraceptifs hormonaux, ajouter une méthode de contraception barrière).
◆ Grossesse/Allaitement	◆ Toxicité embryo-fœtale du panobinostat pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement pendant le traitement.

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Association déconseillée	Vaccins vivants atténués	↗ Avis nécessaire de l'hématologue avant injection (toxicité hématologique du panobinostat)
	Inducteurs du CYP3A4, P-gp <i>Carbamazépine, millepertuis, phénytoïne, rifampicine</i>	↘ Risque de ↓ des concentrations (C°) plasmatiques du panobinostat (inefficacité)
Précaution d'emploi	Inhibiteurs puissants du CYP3A4, P-gp <i>Carambole, clarithromycine, inhibiteurs de protéase, pamplemousse, posaconazole</i>	↗ C° plasmatique du panobinostat (toxicité) : réduire la dose à 10 mg. Ne pas débiter un traitement par inhibiteur puissant du CYP3A chez les patients ayant déjà reçu une dose réduite de panobinostat en raison d'effets indésirables. Si association inévitable, surveillance étroite ; une réduction de dose supplémentaire ou un arrêt du traitement peuvent être envisagés si cliniquement indiqués.
	Substrats du CYP2D6, CYP2C19 <i>Codéine, fluoxétine, halopéridol, phénobarbital, propranolol...</i>	↗ C° plasmatique du substrat associé au panobinostat (toxicité du substrat)
	Antiacides gastriques, résines chélatrices, topiques gastro-intestinaux	↘ Absorption intestinale du panobinostat (inefficacité) → Respecter un intervalle minimum de 2h entre les prises
A prendre en compte	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	↔ A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)



Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication
D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4

Toxicité	Conduite à tenir
Affections cardiaques	
Allongement QT	Surveillance régulière du ionogramme sanguin (K ⁺ , Mg ²⁺ et Ca ²⁺ corrigée), en particulier si facteur de risque d'hypokaliémie (diarrhée, vomissements, diurétique hypokaliémiant coprescrit...). Correction des déséquilibres électrolytiques. Avis hématologue si <u>grade ≥ 2</u> (QTc = 481 - 500 ms). Conseils hygiéno-diététiques en cas de palpitations (voir fiche patient).
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée, douleurs abdominales	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Réhydratation, traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la PEC de la diarrhée ⁴). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (↗ de 4 à 6 selles/j par rapport à l'état habituel) + surveillance (NFS, fièvre)
Nausées, vomissements, perte d'appétit	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antiémétique ± réhydratation selon sévérité (cf. fiche d'aide à la PEC des nausées et vomissements ⁴). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 3</u> (apport calorique oral et hydrique insuffisants ; nécessitant une sonde de nutrition entérale/parentérale totale ou une hospitalisation).
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie, leucopénie, neutropénie, thrombopénie	Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1 et fiche patient). Avis spécialiste si neutropénie ou thrombopénie <u>grade ≥ 3</u> (PNN < 1G/L, Plaquettes < 50 G/L) ; si anémie <u>grade ≥ 3</u> (Hb < 8 g/dL) ou réapparition d'un <u>grade ≥ 2</u> (Hb < 10 g/dL) ; si leucopénie <u>grade ≥ 3</u> (GB < 2G/L) ou réapparition d'un <u>grade ≥ 2</u> (GB < 3G/L) → voir § 4.2 RCP pour omission, reprise, ↓ de dose, arrêt définitif selon le cas.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Dyspnée, toux	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Surveillances clinique et radiologique adaptées. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 3</u> (essoufflement au repos) ou réapparition d'un <u>grade ≥ 2</u> (essoufflement lors d'un effort minime).
Infections et infestations	
Infections (voies respiratoires, urinaires ; candidose)	Sensibiliser le patient sur les mesures de réduction du risque de contamination (voir fiche patient). L'informer que tout symptôme évocateur d'infection (fièvre, frissons, toux, maux de gorge, brûlures urinaires) nécessite une information sans délai auprès du médecin.
Troubles généraux	
Œdèmes périphériques	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de prise de poids rapide et inattendue, la mise en place d'un traitement symptomatique peut être nécessaire (diurétiques). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 3</u> (écart > 30% en volume entre les membres, déviation macroscopique des contours anatomiques habituels) ou réapparition d'un <u>grade ≥ 2</u> (écart maximal > 10 à 30% en volume ou en circonférence entre les membres ; comblement franc d'une partie anatomique ; comblement des plis cutanés ; modification franche du contour anatomique).



D'autres EI peuvent survenir : céphalées, déshydratation, dyspepsie, épistaxis, étourdissements, fatigue, hémorragies, hyperglycémie, hypothyroïdie, insomnie, insuffisance rénale, rash, sécheresse buccale... (liste non exhaustive, voir RCP).
Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question.

Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients