

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Farydak 10 mg gélules
Farydak 15 mg gélules
Farydak 20 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Farydak 10 mg gélules

Chaque gélule contient du lactate de panobinostat anhydre équivalant à 10 mg de panobinostat.

Farydak 15 mg gélules

Chaque gélule contient du lactate de panobinostat anhydre équivalant à 15 mg de panobinostat.

Farydak 20 mg gélules

Chaque gélule contient du lactate de panobinostat anhydre équivalant à 20 mg de panobinostat.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Farydak 10 mg gélules

Gélule opaque vert clair (15,6-16,2 mm) contenant une poudre blanche à presque blanche, portant l'inscription radiale « LBH 10 mg » à l'encre noire sur la tête de la gélule et deux bandes radiales à l'encre noire sur le corps de la gélule.

Farydak 15 mg gélules

Gélule opaque orange (19,1-19,7 mm) contenant une poudre blanche à presque blanche, portant l'inscription radiale « LBH 15 mg » à l'encre noire sur la tête de la gélule et deux bandes radiales à l'encre noire sur le corps de la gélule.

Farydak 20 mg gélules

Gélule opaque rouge (19,1-19,7 mm) contenant de la poudre blanche à presque blanche, portant l'inscription radiale « LBH 20 mg » à l'encre noire sur la tête et deux bandes radiales à l'encre noire sur le corps.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Farydak, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Farydak doit être initié par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Posologie

La dose initiale recommandée de panobinostat est de 20 mg, administrée par voie orale une fois par jour, aux jours 1, 3, 5, 8, 10 et 12 d'un cycle de 21 jours. Les patients doivent être initialement traités pendant huit cycles. Chez les patients présentant un bénéfice clinique, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant huit cycles supplémentaires. La durée totale de traitement peut aller jusqu'à 16 cycles (48 semaines).

Le panobinostat est administré en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, comme cela est indiqué dans les Tableaux 1 et 2. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du bortézomib et de la dexaméthasone doivent être consultés avant de débiter le traitement d'association, afin de déterminer si une réduction de la dose est nécessaire.

La dose recommandée de bortézomib est de 1,3 mg/m² administrée par injection. La dose recommandée de dexaméthasone est de 20 mg administrée par voie orale à estomac plein.

Tableau 1 Calendrier recommandé pour l'administration du panobinostat en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (cycles 1 à 8)

| Cycles 1 à 8 (cycles de 3 semaines) | Semaine 1 Jours | | | | | | Semaine 2 Jours | | | | | | Semaine 3 |
|--|--------------------|---|---|---|---|--|--------------------|---|----|----|----|--|------------------|
| Farydak | 1 | | 3 | | 5 | | 8 | | 10 | | 12 | | Période de repos |
| Bortézomib | 1 | | | 4 | | | 8 | | | 11 | | | Période de repos |
| Dexaméthasone | 1 | 2 | | 4 | 5 | | 8 | 9 | | 11 | 12 | | Période de repos |

Tableau 2 Calendrier recommandé pour l'administration du panobinostat en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (cycles 9 à 16)

| Cycles 9 à 16 (cycles de 3 semaines) | Semaine 1 Jours | | | | | | Semaine 2 Jours | | | | | | Semaine 3 |
|---|--------------------|---|---|--|---|--|--------------------|---|----|--|----|--|------------------|
| Farydak | 1 | | 3 | | 5 | | 8 | | 10 | | 12 | | Période de repos |
| Bortézomib | 1 | | | | | | 8 | | | | | | Période de repos |
| Dexaméthasone | 1 | 2 | | | | | 8 | 9 | | | | | Période de repos |

Surveillance recommandée

Numérations sanguines

Une numération de la formule sanguine complète doit être effectuée avant l'initiation du traitement par panobinostat. Avant le début du traitement, le taux de plaquettes doit être $\geq 100 \times 10^9/l$ et le nombre absolu de neutrophiles (NAN) doit être $\geq 1,0 \times 10^9/l$. La numération-formule sanguine complète doit être surveillée fréquemment au cours du traitement (en particulier avant chaque injection de bortézomib, c'est-à-dire aux jours 1, 4, 8 et 11 des cycles 1 à 8 et aux jours 1 et 8 des cycles 9 à 16), notamment afin de détecter une thrombopénie (voir rubrique 4.4). Avant le début de tout cycle de traitement par panobinostat en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, le taux de plaquettes doit être au moins $\geq 100 \times 10^9/l$ (voir rubrique 4.4). Des numérations additionnelles de la formule sanguine doivent être envisagées pendant la « période de repos » - par exemple aux jours 15 et/ou 18, particulièrement chez les patients ≥ 65 ans et chez les patients ayant une numération plaquettaire inférieure à $150 \times 10^9/l$ avant le début du traitement.

ECG

Le panobinostat peut augmenter l'intervalle QTc (voir rubrique 4.4). Un ECG doit donc être effectué avant le début du traitement et répété régulièrement avant chaque cycle de traitement. L'intervalle

QTcF doit être <480 msec avant l'initiation du traitement par panobinostat (voir ci-dessous la rubrique relative aux adaptations posologiques et la rubrique 4.4).

Électrolytes sanguins

Les électrolytes sanguins, en particulier le potassium, le magnésium et le phosphore, doivent être mesurés avant le début du traitement et surveillés régulièrement si cliniquement indiqué, en particulier chez les patients présentant une diarrhée. Les valeurs anormales doivent être corrigées si le tableau clinique l'indique (voir rubrique 4.4).

Tests de la fonction hépatique

La fonction hépatique doit être surveillée avant le traitement et régulièrement pendant le traitement si cliniquement indiqué, en particulier chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

Tests de la fonction thyroïdienne

Une hypothyroïdie légère a été rapportée chez des patients traités par panobinostat + bortézomib + dexaméthasone dans l'étude D2308 ; certains patients ont nécessité un traitement (voir rubrique 4.4). Les fonctions thyroïdienne et pituitaire doivent être surveillées en mesurant les taux d'hormones (par exemple T4 libre et TSH) selon le tableau clinique.

Adaptations posologiques

Une modification de la dose et/ou du calendrier de traitement peut être requise en fonction de la tolérance individuelle. Lorsqu'un patient présente un effet indésirable, une évaluation clinique est nécessaire pour déterminer les modalités de poursuite du traitement.

Si une diminution de dose est requise, la dose de panobinostat doit être réduite par paliers de 5 mg (c'est-à-dire de 20 mg à 15 mg ou de 15 mg à 10 mg). La dose ne doit pas être réduite en dessous de 10 mg et le même calendrier de traitement (cycle de traitement de 3 semaines) doit être conservé.

Thrombopénie

Le taux de plaquettes doit être contrôlé avant chaque administration de bortézomib (c'est-à-dire aux jours 1, 4, 8 et 11 des cycles 1 à 8, voir Tableau 1, et aux jours 1 et 8 des cycles 9 à 16, voir Tableau 2). En cas de thrombopénie, il peut être nécessaire de suspendre temporairement l'administration du panobinostat et de réduire la dose suivante (se reporter au Tableau 3). Chez les patients présentant un taux de plaquettes $50 \times 10^9/l$ (complicé de saignements) ou $25 \times 10^9/l$, le traitement par Farydak doit être suspendu et repris à une dose inférieure après retour à un taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$. Le taux de plaquettes doit être contrôlé au moins deux fois par semaine jusqu'à un taux $\geq 50 \times 10^9/l$. Des transfusions plaquettaires peuvent être requises en fonction du tableau clinique (voir rubrique 4.4). L'arrêt du traitement peut être envisagé en l'absence d'amélioration de la thrombopénie malgré les modifications de traitement décrites ci-dessous et/ou si le patient nécessite des transfusions plaquettaires répétées. En outre, un ajustement de la dose de bortézomib peut être envisagé (se reporter au RCP du bortézomib et au Tableau 3).

Tableau 3 Recommandations de modification de dose en cas de thrombopénie

| Grade de thrombopénie le jour du traitement | Modification de la dose initiale de panobinostat | Dose de panobinostat lors du retour à une thrombopénie de grade 2 ($\geq 50 \times 10^9/l$) | Modification de la dose initiale de bortézomib | Dose de bortézomib lors du retour à une thrombopénie de grade 2 ($\geq 50 \times 10^9/l$) | |
|---|--|---|--|---|---------------------------------|
| | | | | 1 dose omise | Plus de 1 dose omise |
| Grade 3 Plaquettes $< 50 \times 10^9/l$ avec saignements | Omettre la dose | Reprendre à une dose inférieure | Omettre la dose | Reprendre à la même dose | Reprendre à une dose inférieure |
| Grade 4 Plaquettes $< 25 \times 10^9/l$ | Omettre la dose | Reprendre à une dose inférieure | Omettre la dose | Reprendre à la même dose | Reprendre à une dose inférieure |

Toxicité gastro-intestinale

La toxicité gastro-intestinale est très fréquente chez les patients traités par panobinostat. Chez les patients qui présentent des diarrhées et des nausées ou des vomissements, un arrêt temporaire du traitement ou une diminution de dose peuvent être requis, comme décrit dans le Tableau 4.

Tableau 4 Recommandations de modification de dose en cas de toxicité gastro-intestinale

| Effet indésirable | Grade le jour du traitement | Modification de la dose initiale de panobinostat | Dose de panobinostat lors du retour à un grade ≤ 1 | Modification de la dose initiale de bortézomib | Dose de bortézomib lors du retour à un grade ≤ 1 |
|-------------------|--|--|---|--|--|
| Diarrhée | Grade 2 malgré un médicament antidiarrhéique | Omettre la dose | Reprendre à la même dose | Omettre la dose | Reprendre à une dose inférieure ou passer à une administration par semaine |
| | Grade 3 malgré un médicament antidiarrhéique | Omettre la dose | Reprendre à une dose inférieure | Omettre la dose | Reprendre à une dose inférieure ou à la même dose mais avec une administration par semaine |
| | Grade 4 malgré un médicament antidiarrhéique | Arrêter définitivement | | Arrêter définitivement | |

Au premier signe de crampes abdominales, de selles molles ou d'apparition de diarrhée, il est recommandé de traiter le patient par un médicament antidiarrhéique (par exemple, loperamide).

En cas de nausées de grade 3 ou de vomissements de grade 3 ou 4 malgré l'administration d'un traitement antiémétique, le panobinostat doit être arrêté temporairement et repris à une dose inférieure lors du retour à un grade 1.

Les antiémétiques prophylactiques doivent être administrés selon l'avis du médecin et conformément aux pratiques médicales locales (voir rubrique 4.4).

Neutropénie

En cas de neutropénie une diminution de dose temporaire ou permanente peut être nécessaire. Les instructions concernant les interruptions du traitement et les diminutions de dose du panobinostat sont fournies dans le Tableau 5.

Tableau 5 Recommandations de modification de dose en cas de neutropénie

| Grade de neutropénie le jour du traitement | Modification de la dose initiale de panobinostat | Dose de panobinostat lors du retour à une neutropénie de grade 2 (<1,5-1,0 x 10 ⁹ /l) | Modification de la dose initiale de bortézomib | Dose de bortézomib lors du retour à une neutropénie de grade 2 (<1,5-1,0 x 10 ⁹ /l) |
|---|--|--|--|--|
| Neutropénie de grade 3 (<1,0-0,5 x 10 ⁹ /l) | Omettre la dose | Reprendre à la même dose | Omettre la dose | Reprendre à la même dose |
| Neutropénie de grade 4 (<0,5 x 10 ⁹ /l) ou neutropénie fébrile (<1,0 x 10 ⁹ /l et fièvre ≥38,5°C) | Omettre la dose | Reprendre à une dose inférieure | Omettre la dose | Reprendre à la même dose |

En cas de neutropénie de grade 3 ou 4, l'administration de facteurs de croissance (par exemple, G-CSF) doit être envisagée, conformément aux recommandations locales. L'arrêt du traitement peut être envisagé en l'absence d'amélioration de la neutropénie malgré des modifications de dose et/ou malgré l'instauration d'un traitement par un facteur de stimulation des colonies de granulocytes en conformité avec la pratique médicale locale et les recommandations thérapeutiques, et/ou en cas d'infections secondaires sévères.

Allongement de l'intervalle QTc

En cas d'intervalle QT long avant l'initiation du panobinostat (QTcF ≥480 msec avant le début du traitement), l'initiation du traitement doit être retardée jusqu'à ce que l'intervalle QTcF moyen pré-dose soit revenu à <480 msec. En outre, toutes les valeurs sériques anormales de potassium, magnésium ou phosphore doivent être corrigées avant l'initiation du traitement par Farydak (voir rubrique 4.4). En cas d'allongement de l'intervalle QT au cours du traitement :

- La dose doit être omise, si QTcF est ≥480 msec ou a augmenté de plus de 60 msec par rapport à la valeur initiale.
- Si l'allongement de l'intervalle QT est résolu dans les 7 jours, reprendre le traitement à la dose précédente pour une première survenue ou à une dose inférieure en cas d'allongement récurrent de l'intervalle QT.
- Si l'allongement de l'intervalle QT n'est pas résolu dans les 7 jours, le traitement doit être arrêté.
- Si une quelconque valeur de QTcF est supérieure à 500 msec, le traitement par Farydak doit être arrêté définitivement.

Autres effets indésirables

Chez les patients présentant des effets indésirables sévères autres qu'une thrombopénie, une toxicité gastro-intestinale, une neutropénie ou un allongement de l'intervalle QTc, les recommandations sont les suivantes :

- En cas de réapparition d'une toxicité de grade CTC 2 ou en cas de toxicité de grade CTC 3 ou 4 : omettre la dose jusqu'au retour à un grade CTC ≤1 et reprendre le traitement à une dose inférieure.
- En cas de réapparition d'une toxicité de grade CTC 3 ou 4 : une nouvelle diminution de dose peut être envisagée une fois que l'effet indésirable est revenu à un grade CTC ≤1.

Populations particulières

Patients insuffisants rénaux

L'exposition plasmatique au panobinostat n'est pas modifiée chez les patients atteints d'un cancer ayant une insuffisance rénale légère à sévère. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose

initiale. Le panobinostat n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez les patients dialysés (voir rubrique 5.2).

Patients insuffisants hépatiques

Une étude clinique menée chez des patients atteints d'un cancer et ayant une insuffisance hépatique a montré une augmentation de l'exposition plasmatique au panobinostat de respectivement 43 % (facteur 1,4) et 105 % (facteur 2) chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère et modérée. Les patients présentant une insuffisance hépatique légère doivent débiter le traitement par panobinostat à une dose réduite à 15 mg pendant le premier cycle de traitement. Une augmentation de la dose de 15 mg à 20 mg peut être envisagée en fonction de la tolérance du patient. Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée doivent débiter le traitement par panobinostat à une dose réduite à 10 mg pendant le premier cycle de traitement. Une augmentation de la dose de 10 mg à 15 mg peut être envisagée en fonction de la tolérance du patient. La fréquence de surveillance de ces patients doit être augmentée durant le traitement par panobinostat, en particulier pendant la phase d'augmentation de la dose. Le panobinostat ne doit pas être administré aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère, en raison du manque d'expérience et de données de tolérance dans cette population. Une adaptation de la dose de bortézomib doit également être envisagée (se reporter au RCP du bortézomib et au Tableau 6).

Tableau 6 Recommandations de modification de la dose initiale chez les patients présentant une insuffisance hépatique

| Grade d'insuffisance hépatique* | Taux de bilirubine | Taux d'ASAT | Modification de la dose initiale de panobinostat | Modification de la dose initiale de bortézomib |
|--|---------------------------|--------------------|---|--|
| Légère | ≤1,0 x LSN | >LSN | Réduire la dose de panobinostat à 15 mg pendant le premier cycle de traitement. Envisager une augmentation de la dose jusqu'à 20 mg au cours des cycles suivants, en fonction de la tolérance du patient. | Aucune |
| | >1,0 x LSN et ≤1,5 x LSN | Quel qu'il soit | | |
| Modérée | >1,5 x LSN et ≤3,0 x LSN | Quel qu'il soit | Réduire la dose de panobinostat à 10 mg lors du premier cycle de traitement. Envisager une augmentation de la dose jusqu'à 15 mg au cours des cycles suivants, en fonction de la tolérance du patient. | Réduire la dose de bortézomib à 0,7 mg/m ² lors du premier cycle de traitement. Envisager une augmentation de la dose jusqu'à 1,0 mg/m ² ou une nouvelle réduction à 0,5 mg/m ² au cours des cycles suivants, en fonction de la tolérance du patient. |
| ASAT = aspartate aminotransférase LSN = limite supérieure de la normale * Selon la classification NCI-CTEP | | | | |

Population âgée

Chez les patients de plus de 65 ans, la fréquence de certains effets indésirables et des arrêts du traitement dus à des effets indésirables étaient plus élevés. Il est recommandé de surveiller les patients âgés de plus de 65 ans plus fréquemment, en particulier en ce qui concerne la thrombopénie et la toxicité gastro-intestinale (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Chez les patients âgés de >75 ans, selon l'état de santé général du patient et de ses pathologies

concomitantes, une adaptation des doses initiales ou du calendrier d'administration des différents composants du traitement d'association peut être envisagée. Le panobinostat peut être démarré à une dose de 15 mg et, s'il est bien toléré lors du premier cycle, la dose de panobinostat peut être augmentée à 20 mg au second cycle. Le bortézomib peut être démarré à 1,3 mg/m² une fois par semaine aux jours 1 et 8, et la dexaméthasone à 20 mg aux jours 1 et 8.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée du panobinostat chez les enfants âgés de moins de 18 ans dans l'indication myélome multiple (voir rubrique 5.2).

Inhibiteurs puissants du CYP3A4

Chez les patients prenant concomitamment des médicaments qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A et/ou des inhibiteurs de P-gp, tels que, entre autres, le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le ritonavir, le saquinavir, la téli-thromycine, le posaconazole et la néfazodone, la dose de panobinostat doit être réduite à 10 mg (voir rubrique 4.5). Si un traitement continu avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 est requis, une augmentation de la dose de panobinostat de 10 mg à 15 mg peut être envisagée en fonction de la tolérance du patient.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique et recevant concomitamment des médicaments qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4, le traitement par panobinostat doit être évité en raison du manque d'expérience et de données de tolérance dans cette population de patients.

Un traitement par des inhibiteurs puissants de CYP3A ne doit pas être débuté chez les patients ayant déjà reçu une dose réduite de panobinostat en raison d'effets indésirables. Si cela est inévitable, les patients doivent être étroitement surveillés et une réduction de dose supplémentaire ou un arrêt du traitement peuvent être envisagés si cliniquement indiqué (voir rubrique 4.5).

Mode d'administration

Farydak doit être administré par voie orale une fois par jour, uniquement les jours programmés et à la même heure chaque jour. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau, avec ou sans aliment (voir rubrique 5.2), et elles ne doivent pas être ouvertes, écrasées ou mâchées. En cas d'oubli d'une dose, elle peut être prise jusqu'à 12 heures après l'heure prévue. En cas de vomissements, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire, mais prendre la dose suivante prescrite à l'heure habituelle.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le panobinostat est utilisé dans le cadre d'un traitement d'association. Par conséquent, les RCP du bortézomib et de la dexaméthasone doivent être consultés avant l'initiation du traitement par panobinostat.

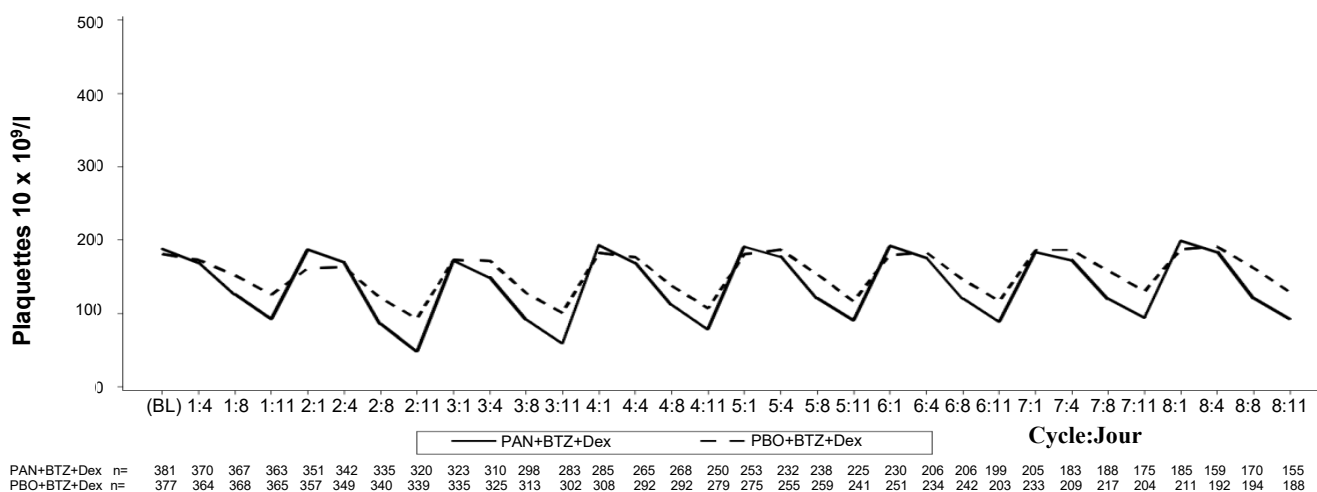
Diminution du nombre de cellules sanguines

Des effets indésirables hématologiques, incluant des cas sévères (grade CTC 3 à 4) de thrombopénie, de neutropénie et d'anémie ont été rapportés chez des patients traités par panobinostat. Par conséquent, une numération de la formule sanguine complète doit être effectuée avant le début du traitement par panobinostat, suivie d'une surveillance fréquente pendant le traitement (en particulier avant chaque injection de bortézomib, conformément au RCP du bortézomib).

Le taux de plaquettes doit être $\geq 100 \times 10^9/l$ et le nombre absolu de neutrophiles $\geq 1,0 \times 10^9/l$ avant le début du traitement. Le taux de plaquettes doit être $\geq 100 \times 10^9/l$ avant le début de tout cycle de traitement (voir rubrique 4.2).

Dans l'étude de phase III, la thrombopénie est généralement résolue et le taux de plaquettes revenu au niveau initial avant le début du cycle suivant de 21 jours (voir Figure 1). Le délai médian avant l'apparition d'une thrombopénie de grades 3 et 4 était d'un mois et le délai médian de récupération était de 12 jours.

Figure 1 Taux médian de plaquettes au cours du temps (Etude D2308, Groupe de patient pour l'analyse de la tolérance, cycles 1-8)



PAN=panobinostat
BTZ= bortézomib
Dex = dexaméthasone

Chez les patients présentant une thrombopénie de grade CTC 3 (taux de plaquettes $<50 \times 10^9/l$ avec saignements), il peut être nécessaire d'arrêter temporairement le traitement par panobinostat et/ou de réduire la dose ultérieure. Des transfusions plaquettaires peuvent être requises, selon le tableau clinique (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Hémorragie

Des hémorragies ont été rapportées chez des patients au cours du traitement par panobinostat. Des cas d'hémorragie de grade CTC 3 ou 4 ont été rapportés chez 4,2 % des patients, dont des hémorragies gastro-intestinale et pulmonaire d'issue fatale. Par conséquent, les médecins et les patients doivent être conscients du risque accru de thrombopénie et du risque potentiel d'hémorragie, en particulier chez les patients présentant des troubles de la coagulation ou chez ceux qui sont traités de manière chronique par un anticoagulant.

Infection

Des infections localisées et systémiques, incluant des pneumonies, d'autres infections bactériennes, des infections fongiques invasives de type aspergillose ou candidose, et des infections virales notamment à virus de l'hépatite B et *herpès simplex*, ont été rapportées chez des patients prenant du panobinostat. Certaines de ces infections (par exemple les pneumonies) ont été sévères (par exemple, conduisant à un sepsis ou à une défaillance respiratoire ou multi-organes) et ont eu une issue fatale (voir rubrique 4.8). Il convient de noter que si des neutropénies de grade 3 et de grade 4 ont été observées chez respectivement 28 % et 7 % des patients, une neutropénie fébrile a été observée chez 1 % des patients (voir rubrique 4.8). Les médecins et les patients doivent être conscients du risque accru d'infection sous panobinostat.

Le traitement par Farydak ne doit pas être initié chez des patients ayant des infections actives. Les infections préexistantes doivent être traitées avant l'initiation du traitement. Les signes et symptômes

d'infections doivent être surveillés pendant le traitement par panobinostat ; si un diagnostic d'infection est posé, un traitement anti-infectieux approprié doit être instauré rapidement et l'interruption ou l'arrêt de Farydak doit être envisagé.

Si un diagnostic d'infection fongique systémique invasive est posé, le panobinostat doit être arrêté et un traitement antifongique approprié doit être instauré.

Affections gastro-intestinales

Des cas sévères de nausées, diarrhées, constipation et vomissements, nécessitant parfois l'emploi de médicaments antiémétiques et antidiarrhéiques, ont été rapportés chez des patients traités par Farydak (voir rubrique 4.8). Les taux hydro-électrolytiques sanguins, en particulier les taux de potassium, de magnésium et de phosphate, doivent être surveillés régulièrement durant le traitement et corrigés selon le tableau clinique afin de prévenir des risques potentiels de déshydratation et de troubles électrolytiques (voir rubrique 4.2).

L'administration prophylactique d'antiémétiques (par exemple, prochlorpérazine) peut être envisagée selon l'avis du médecin et conformément à la pratique médicale locale. Les médicaments antiémétiques associés à un risque connu d'allongement de l'intervalle QT tels que le dolasétron, le granisétron, l'ondansétron et le tropisétron doivent être utilisés avec prudence (voir rubrique 4.5).

Au premier signe de crampes abdominales, de selles molles ou de diarrhée, il est recommandé que les patients soient traités par un médicament antidiarrhéique (par exemple, lopéramide) ou tout autre traitement conformément aux recommandations thérapeutiques locales. Des liquides de remplacement par voie intraveineuse et des électrolytes peuvent être administrés si nécessaire. Les médicaments ayant des propriétés laxatives doivent être utilisés avec prudence en raison d'un risque d'aggravation de la diarrhée. Les patients doivent être informés de la nécessité de contacter leur médecin afin de discuter de l'emploi d'un quelconque produit laxatif.

Modifications électrocardiographiques

Le panobinostat peut prolonger la repolarisation ventriculaire cardiaque (intervalle QT).

Aucun épisode d'allongement de l'intervalle QTcF >500 msec n'a été rapporté à une dose de 20 mg de Farydak dans l'étude clinique de phase III, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone. Les données cliniques groupées provenant de plus de 500 patients traités par le panobinostat seul, dans des indications diverses et à différents niveaux de dose, ont montré que l'incidence de la prolongation de l'intervalle QTc de grade CTC 3 (QTcF >500 msec) était d'environ 1 % de manière générale et de 5 % ou plus à une dose supérieure ou égale à 60 mg; aucun épisode de torsades de pointes n'a été observé.

Une analyse supplémentaire suggère que le risque d'allongement de l'intervalle QTc n'augmente pas avec le temps (voir rubrique 4.2).

L'intervalle QTcF doit être <480 msec avant l'initiation du traitement par Farydak.

Une surveillance adéquate des électrolytes (par exemple potassium, magnésium et phosphore) et un ECG doivent être effectués avant le début du traitement puis régulièrement au cours de celui-ci, en particulier chez les patients présentant un effet indésirable gastro-intestinal sévère (voir rubrique 4.2).

Farydak doit être employé avec prudence chez les patients ayant déjà développé ou présentant un risque significatif de développement d'un allongement de l'intervalle QTc. Cela inclut les patients :

- ayant un syndrome du QT long.
- ayant une maladie cardiaque non contrôlée ou significative, ce qui inclut un infarctus du myocarde récent, une insuffisance cardiaque congestive, un angor instable ou une bradycardie cliniquement significative.

L'administration concomitante de médicaments connus pour provoquer un allongement de

l'intervalle QTc doit être effectuée avec prudence (voir rubrique 4.5).

En cas d'utilisation concomitante d'agents susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de panobinostat, tels que les inhibiteurs puissants de CYP3A4, une adaptation de dose est requise (voir rubriques 4.5 et 4.2).

Hépatotoxicité

Une dysfonction hépatique, principalement des augmentations transitoires légères des aminotransférases et de la bilirubine totale, a été rapportée chez des patients traités par panobinostat.

La fonction hépatique doit être surveillée avant le traitement et régulièrement au cours du traitement. Si les résultats des tests de la fonction hépatique montrent des anomalies selon la classification NCI-CTEP, des adaptations de dose sont recommandées chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère et modérée et le patient doit être suivi jusqu'à un retour à des valeurs normales ou à leur niveau d'avant le traitement. Le panobinostat ne doit pas être administré chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, en raison du manque d'expérience et de données de tolérance dans cette population. Une adaptation de la dose de bortézomib doit également être envisagée (se reporter au RCP du bortézomib et au Tableau 6).

Population âgée

Il est recommandé de surveiller plus fréquemment les patients âgés de plus de 65 ans, en particulier en ce qui concerne la thrombopénie et la toxicité gastro-intestinale (voir rubrique 4.8 et rubrique 4.2).

Chez les patients âgés de >75 ans, selon l'état de santé général du patient et de ses pathologies concomitantes, une adaptation des doses initiales ou du calendrier d'administration des différents composants du traitement d'association peut être envisagée (voir rubrique 4.2).

Inducteurs puissants du CYP3A4

Les inducteurs puissants sont susceptibles de réduire l'efficacité du panobinostat. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 y compris, entre autres, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*), doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer prenant le panobinostat en association avec le bortézomib et la dexaméthasone doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant trois mois après l'arrêt du traitement (se reporter aux rubriques 4.5 et 4.6 et aux RCP du bortézomib et de la dexaméthasone). Les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent employer en plus une méthode contraceptive dite de barrière.

Hypothyroïdie

Des cas d'hypothyroïdie ont été rapportés chez 8 des 381 patients traités par panobinostat + bortézomib + dexaméthasone dans l'Etude D2308, dont 2 ayant nécessité un traitement. Les fonctions thyroïdienne et hypophysaire doivent être surveillées en mesurant les taux d'hormones (par exemple de T4 libre et TSH) comme cliniquement indiqué (voir rubrique 4.2).

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

Farydak est métabolisé à la fois par des voies faisant intervenir les CYP et par des voies indépendantes des CYP. Environ 40 % du panobinostat sont métabolisés via le CYP3A4. Le métabolisme via les CYP2D6 et 2C19 est mineur. Par conséquent, les médicaments qui peuvent influencer l'activité de l'enzyme CYP3A4 sont susceptibles de modifier la pharmacocinétique du panobinostat. Le

panobinostat est un substrat de la P-gp.

Agents susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques du panobinostat

L'administration concomitante d'une dose unique de 20 mg de panobinostat avec du kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A, a augmenté la C_{max} et l'ASC du panobinostat d'un facteur 1,6 et 1,8 respectivement, comparativement à l'administration du panobinostat seul.

Chez les patients prenant concomitamment des médicaments qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A et/ou de la P-gp, incluant, entre autres, le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le ritonavir, le saquinavir, la télichromycine, le posaconazole et la néfazodone, la dose de panobinostat doit être réduite (voir rubrique 4.2).

Il doit être demandé aux patients d'éviter la consommation de carambole, de pamplemousse et de jus de pamplemousse, de grenade et de jus de grenade, car ils sont connus pour inhiber les enzymes du cytochrome P450 3A et peuvent accroître la biodisponibilité du panobinostat.

Agents pouvant diminuer les concentrations de panobinostat

La fraction de panobinostat métabolisée via le CYP3A4 est d'environ 40 %. Dans les études cliniques menées dans le myélome multiple, l'exposition au panobinostat a été diminuée d'environ 20 % lors de l'utilisation concomitante de dexaméthasone, qui est un inducteur dose-dépendant léger/modéré du CYP3A4. Les inducteurs puissants pourraient avoir des effets plus importants et sont susceptibles de réduire l'efficacité du panobinostat. Par conséquent, l'utilisation concomitante de puissants inducteurs du CYP3A4 y compris, entre autres, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*), doit être évitée.

Agents dont les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées par le panobinostat

Le panobinostat a augmenté la C_{max} et l'ASC du dextrométhorphan (un substrat du CYP2D6) d'un facteur de respectivement 1,8 et 1,6, et il ne peut être exclu que son effet sur un substrat plus sensible du CYP2D6 puisse être plus important. Il faut éviter l'utilisation de panobinostat chez les patients prenant des substrats du CYP2D6 à indice thérapeutique étroit (y compris, entre autres, le pimozide). Lorsque Farydak est co-administré avec des substrats sensibles du CYP2D6 (par exemple l'atomoxétine, le dextrométhorphan, le métoprolol, le nébivolol, la perphénazine et le pimozide), il faut doser le titre individuel des substrats du CYP2D6 en fonction de la tolérance et surveiller fréquemment les effets indésirables chez ces patients.

Agents dont les expositions plasmatiques peuvent être diminuées par le panobinostat

Contraceptifs hormonaux

On ne sait pas à l'heure actuelle si le panobinostat peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. En outre, lorsque le panobinostat est administré en association avec la dexaméthasone, qui est connue pour être un inducteur faible à modéré du CYP3A4 et d'autres enzymes et transporteurs, le risque d'une efficacité réduite des contraceptifs hormonaux doit être pris en compte. Les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent employer en plus une méthode contraceptive dite de barrière.

Aucune donnée n'est disponible pour permettre d'exclure le risque que le panobinostat puisse être un inducteur faible de l'enzyme CYP3A4 dans le tractus gastro-intestinal. Cela pourrait potentiellement diminuer légèrement l'exposition aux substrats sensibles du CYP3A4.

Interactions pharmacodynamiques possibles

Allongement de l'intervalle QT

Selon les données précliniques et cliniques, le panobinostat peut potentiellement prolonger l'intervalle QT. L'utilisation concomitante de médicaments antiarythmiques (y compris, entre autres

l'amiodarone, le disopyramide, le procaïnamide, la quinidine et le sotalol) et d'autres substances connues pour allonger l'intervalle QT (y compris, entre autres la chloroquine, l'halofantrine, la clarithromycine, la méthadone, la moxifloxacine, le bépridil et le pimozide) n'est pas recommandée. Les médicaments antiémétiques associés à un risque connu d'allongement de l'intervalle QT, comme le dolasétron, le granisétron, l'ondansétron et le tropisétron, doivent être utilisés avec prudence (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception masculine et féminine

Selon les résultats chez l'animal, la probabilité que le panobinostat augmente le risque de décès fœtal et d'anomalies du développement du squelette lorsqu'il est administré à des femmes enceintes est élevée. Les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse avant l'initiation du traitement par Farydak et doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement et pendant trois mois après la dernière dose de Farydak. Les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent employer en plus une méthode contraceptive dite de barrière.

En raison de son mode d'action cytostatique/cytotoxique, le panobinostat peut influencer la qualité du sperme produit pendant le traitement. Les hommes sexuellement actifs prenant Farydak et leurs partenaires de sexe féminin doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement de l'homme et pendant six mois après sa dernière dose de Farydak.

Lorsque le panobinostat est administré en association avec la dexaméthasone, qui est connue pour être un inducteur faible à modéré du CYP3A4 ainsi que d'autres enzymes et transporteurs, le risque d'une efficacité réduite des contraceptifs hormonaux doit être pris en compte. En outre, les effets du panobinostat sur la réduction potentielle de l'efficacité des contraceptifs hormonaux sont inconnus; les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent par conséquent employer en plus une méthode contraceptive dite de barrière.

Grossesse

Aucune étude clinique sur l'utilisation de Farydak chez des femmes enceintes n'a été conduite. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction et une toxicité embryofœtale (voir rubrique 5.3). Étant donné le mode d'action cytostatique/cytotoxique du panobinostat, le risque potentiel pour le fœtus est élevé. Farydak ne doit être employé durant la grossesse que si les bénéfices attendus dépassent les risques potentiels pour le fœtus. En cas d'utilisation pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte au cours du traitement, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du panobinostat dans le lait maternel. Étant donné son mode d'action cytostatique/cytotoxique, l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement par Farydak (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Selon des données non cliniques, la fertilité masculine peut être affectée par le traitement par Farydak (voir rubrique 5.3).

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

Farydak a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des vertiges peuvent survenir après l'administration de Farydak (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les données de sécurité du panobinostat ont été évaluées sur un total de 451 patients atteints de myélome multiple traités par panobinostat en association avec le bortézomib et la dexaméthasone et sur un total de 278 patients traités par panobinostat en monothérapie.

Les données de sécurité fournies ci-dessous reposent sur l'étude clinique de phase III (Panorama 1) menée chez 381 patients atteints de myélome multiple traités par 20 mg de panobinostat une fois par jour, trois fois par semaine, selon un schéma alternant 2 semaines avec traitement et 1 semaine sans traitement, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone.

La durée médiane d'exposition dans cette étude était de 5,0 mois. 15,7 % des patients ont été exposés au traitement à l'étude pendant ≥ 48 semaines.

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents étaient : diarrhée, fatigue, nausées et vomissements.

Les toxicités hématologiques apparues au cours du traitement ont inclus : thrombopénie, anémie, neutropénie et lymphopénie.

Un intervalle QTcF >480 et <500 msec a été enregistré chez 1,3 % des patients et une modification par rapport à la valeur initiale >60 msec a été observée chez 0,8 % des patients. Aucun patient n'a présenté un QTcF absolu >500 msec.

Des événements cardiaques (le plus souvent des fibrillations auriculaires, des tachycardies, des palpitations et des tachycardies sinusales) ont été rapportés chez 17,6 % des patients traités par panobinostat + bortézomib + dexaméthasone contre 9,8 % des patients traités par placebo + bortézomib + dexaméthasone. Des événements de syncope ont été rapportés chez 6,0 % des patients traités par panobinostat + bortézomib + dexaméthasone contre 2,4 % des patients traités par placebo + bortézomib + dexaméthasone.

Un arrêt du traitement pour cause d'événements indésirables, quel que soit le lien de causalité, a été observé chez 36,2 % des patients. Les événements indésirables (EI) les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient : diarrhée (4,5 %), asthénie et fatigue (2,9 % chacun) et pneumonie (1,3 %).

Des décès survenus au cours du traitement et non liés à l'indication de l'étude (myélome multiple) ont été rapportés chez 6,8 % des patients traités par panobinostat + bortézomib + dexaméthasone contre 3,2 % des patients traités par placebo + bortézomib + dexaméthasone.

Tableau des effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables observés dans l'étude de phase III (Panorama 1) sont présentés dans le Tableau 7. Les effets indésirables sont classés par systèmes organes MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés par ordre de fréquence, avec les effets les plus fréquents en premier. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre de gravité décroissante. De plus, pour chaque effet indésirable, la catégorie de fréquence correspondante est présentée selon la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$) ; très rare ($<1/10\ 000$) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Le Tableau 7 liste les effets indésirables qui sont survenus en raison de l'ajout du panobinostat à l'association du bortézomib et de la dexaméthasone. La catégorie de fréquence reflète l'association de l'ensemble des traitements, à savoir panobinostat + bortézomib + dexaméthasone. Concernant les effets indésirables liés au bortézomib ou à la dexaméthasone, veuillez-vous référer aux RCP

correspondants.

Tableau 7 Effets indésirables du panobinostat, observés chez des patients atteints de myélome multiple dans l'étude de phase III

| Classe de système d'organe | Fréquence | Effet indésirable |
|--|---------------|--|
| Infections et infestations | Très fréquent | Infection des voies respiratoires supérieures, pneumonie |
| | Fréquent | Choc septique, infection des voies urinaires, infection virale, herpès buccal, colite à <i>Clostridium difficile</i> , otite moyenne, cellulite, sepsis, gastro-entérite, infection des voies respiratoires inférieures, candidose |
| | Peu fréquent | Pneumonie fongique, hépatite B, aspergillose |
| Affections hématologiques et du système lymphatique ^a | Très fréquent | Pancytopenie, thrombopénie, anémie, leucopénie, neutropénie, lymphopénie |
| Affections endocriniennes | Fréquent | Hypothyroïdie |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Très fréquent | Diminution de l'appétit, hypophosphatémie ^a , hyponatrémie ^a , hypokaliémie ^a |
| | Fréquent | Hyperglycémie, déshydratation, hypoalbuminémie, rétention hydrique, hyperuricémie, hypocalcémie, hypomagnésémie |
| Affections psychiatriques | Très fréquent | Insomnie |
| Affections du système nerveux | Très fréquent | Étourdissements, céphalée |
| | Fréquent | Hémorragie intracrânienne, syncope, tremblement, dysgueusie |
| Affections oculaires | Fréquent | Hémorragie conjonctivale |
| Affections cardiaques | Fréquent | Bradycardie, fibrillation auriculaire, tachycardie sinusale, tachycardie, palpitations |
| | Peu fréquent | Infarctus du myocarde |
| Affections vasculaires | Très fréquent | Hypotension |
| | Fréquent | Hypertension, hématome, hypotension orthostatique |
| | Peu fréquent | Choc hémorragique |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Très fréquent | Toux, dyspnée |
| | Fréquent | Insuffisance respiratoire, râles, respiration sifflante, épistaxis |
| | Peu fréquent | Hémorragie pulmonaire, hémoptysie |
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Diarrhée, nausée, vomissement, douleur abdominale, dyspepsie |
| | Fréquent | Hémorragie digestive, hématochézie, gastrite, chéilite, distension abdominale, sécheresse buccale, flatulence |
| | Peu fréquent | Colite, hématomérose, douleur gastro-intestinale |
| Affections hépatobiliaires | Fréquent | Anomalie de la fonction hépatique, hyperbilirubinémie ^a |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Fréquent | Lésions cutanées, rash, érythème |
| | Peu fréquent | Pétéchie |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Fréquent | Gonflement articulaire |
| Affections du rein et des voies urinaires | Fréquent | Insuffisance rénale, hématurie, incontinence urinaire |

| | | |
|---|---------------|--|
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent | Fatigue, œdème périphérique, pyrexie, asthénie |
| | Fréquent | Frissons, malaise |
| Investigations | Très fréquent | Perte de poids |
| | Fréquent | Augmentation de l'urée sanguine, diminution du débit de filtration glomérulaire, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, augmentation de la créatinine sanguine ^a , augmentation de l'alanine transaminase (ALAT) ^a , augmentation de l'aspartate transaminase (ASAT) ^a |

^a La fréquence repose sur les valeurs de laboratoire

Description d'effets indésirables sélectionnés

Gastro-intestinaux

La toxicité gastro-intestinale, essentiellement diarrhée, nausées et vomissements, fait partie des effets indésirables les plus fréquemment signalés. Toutefois, l'arrêt du traitement en raison de ces effets a été rapporté chez une proportion relativement faible de patients : 4,5 % pour la diarrhée et 0,5 % pour les nausées et pour les vomissements. Les patients doivent être informés de la nécessité de contacter leur médecin en cas de toxicité gastro-intestinale sévère et si une adaptation de dose ou un arrêt du traitement peuvent être nécessaires (voir rubrique 4.4).

Thrombopénie

En raison de la nature du myélome multiple et de l'hématotoxicité connue du panobinostat et de l'agent avec lequel il est associé, le bortézomib, des cas de thrombopénie, souvent sévère, ont été fréquemment observés. Une thrombopénie de grade CTC 3 ou 4 est survenue chez 256 patients, avec un délai médian d'apparition d'un mois. Toutefois, la thrombopénie est réversible (délai médian de récupération de 12 jours) et peut généralement être contrôlée par une adaptation de dose et une interruption de l'administration avec ou sans transfusion plaquettaire (voir rubrique 4.4). 33,3 % des patients du bras panobinostat + bortézomib + dexaméthasone et 10,3 % des patients du bras placebo + bortézomib + dexaméthasone ont reçu des transfusions plaquettaires pendant le traitement.

La thrombopénie conduit rarement à l'arrêt du traitement (1,6 % des patients). La majorité des patients ayant eu une thrombopénie n'a pas présenté d'hémorragie. 20,7 % des patients ont présenté une hémorragie, le plus souvent une épistaxis (4,7 %), un hématome (2,6 %) et une hémorragie conjonctivale (2,1 %). Une hémorragie de grade CTC 3 ou 4 a été rapportée chez 4,2 % des patients, impliquant le plus souvent une hémorragie gastro-intestinale. Cinq patients (1,3 %) sont décédés suite à des événements associés à des hémorragies. Parmi les patients décédés suite à une hémorragie, un patient a présenté une thrombopénie de grade 4, trois patients ont présenté une thrombopénie de grade 3 et 1 patient a présenté une thrombopénie de grade 1.

Neutropénie

Une neutropénie a fréquemment été rapportée sur la base des données biologiques obtenues durant l'étude (tous grades : 75 %). La majorité des neutropénies sévères nouvellement apparues était de grade 3 (28 %), avec un nombre nettement inférieur de cas de grade 4 (6,6 %). Si de nombreux patients ont développé une neutropénie, la neutropénie fébrile n'est survenue que chez une petite partie des patients traités (1,0 % pour tous les grades CTC ainsi que pour les grades 3 et 4). Les patients présentant une neutropénie sont sujets aux infections, essentiellement aux infections des voies respiratoires supérieures ou aux pneumonies. Le traitement a été arrêté chez seulement 0,3 % des patients en raison d'une neutropénie.

Fatigue et asthénie

Une fatigue et une asthénie ont été rapportées chez respectivement 41,2 % et 22,0 % des patients. Une fatigue de grade CTC 3 a été rapportée chez 15,7 % des patients, et de grade 4 chez 1,3 % des patients. Une asthénie de grade 3 a été observée chez 9,4 % des patients, et aucun patient n'a présenté une

asthénie de grade CTC 4. Le traitement a été arrêté chez 2,9 % des patients en raison d'une fatigue et d'une asthénie.

Infections

Les patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire présentent un risque d'infections. Les facteurs pouvant y contribuer incluent notamment des antécédents de chimiothérapie, de greffe de cellules souches, la nature de la maladie et la neutropénie ou la lymphopénie associée au traitement par Farydak. Les infections les plus fréquemment rapportées incluent : infections des voies respiratoires supérieures, pneumonies et rhinopharyngites. Des décès liés à une pneumonie ou un sepsis ont été rapportés. Un arrêt du traitement dû à des infections a été rapporté chez 5 % des patients.

Allongement de l'intervalle QT et anomalies de l'ECG

Un allongement de l'intervalle QTc a été observée et était le plus souvent d'intensité légère : un intervalle QTcF >450 msec et ≤480 msec a été rapporté chez 10,8 % des patients, avec une augmentation maximale par rapport à la valeur initiale >30 msec et ≤60 msec chez 14,5 % des patients. Un intervalle QTcF >500 msec n'a été signalé chez aucun patient.

Des anomalies de l'ECG (électrocardiogramme) ont été rapportées chez des patients traités par panobinostat + bortézomib + dexaméthasone, impliquant principalement un sous-décalage du segment ST-T (21,7 %) et des modifications de l'onde T (39,6 %). Indépendamment de la chronologie des événements, une syncope a été rapportée chez 9 % des patients avec un sous-décalage du segment ST-T et chez 7,2 % des patients avec modification de l'onde T et chez 4,9 % des patients avec aucune de ces anomalies de l'ECG. De même des cardiopathies ischémiques (incluant infarctus du myocarde et ischémie) ont été rapportées chez 4,5 % des patients avec sous-décalage du segment ST-T et chez 4,8 % des patients avec modifications de l'onde T et chez 2,7 % des patients avec aucune de ces anomalies de l'ECG.

Populations spéciales

Population âgée

L'incidence des décès n'étant pas liés à l'indication de l'étude était de 8,8 % chez les patients âgés de ≥65 ans, contre 5,4 % chez les patients âgés de <65 ans.

Des effets indésirables ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement sont survenus chez respectivement 30 %, 44 % et 47 % des patients âgés de <65 ans, 65 à 75 ans et ≥75 ans. Les événements de grade 3-4 les plus fréquemment observés chez les patients incluaient (pourcentages présentés respectivement pour les patients âgés de <65 ans, 65 à 75 ans et ≥75 ans, respectivement) : thrombopénie (60 %, 74 % et 91 %), anémie (16 %, 17 % et 29 %), diarrhée (21 %, 27 % et 47 %) et fatigue (18 %, 28 % et 47 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9 Surdosage

L'expérience du surdosage dans les études cliniques est limitée. Les effets indésirables observés étaient cohérents avec le profil de tolérance, avec essentiellement des affections hématologiques et gastro-intestinales de type thrombopénie, pancytopenie, diarrhée, nausées, vomissements et anorexie. En cas de surdosage, une surveillance cardiaque et une évaluation des électrolytes et du taux de plaquettes doivent être mises en œuvre et des soins de support doivent être prodigués selon les besoins. On ne sait pas si le panobinostat est dialysable.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Autres antinéoplasiques, inhibiteurs de l'histone désacétylase (HDAC), Code ATC : L01XH03

Mécanisme d'action

Farydak est un inhibiteur de l'histone désacétylase (HDAC) qui inhibe l'activité enzymatique des HDACs à des concentrations nanomolaires. Les HDACs catalysent l'élimination des groupements acétyle des résidus de lysine des histones et des certaines protéines non-histones. L'inhibition de l'activité HDAC entraîne une augmentation de l'acétylation des histones, une altération épigénétique qui se traduit par une détente de la chromatine entraînant l'activation de la transcription. *In vitro*, panobinostat a provoqué l'accumulation des histones acétylées et d'autres protéines, induisant un arrêt du cycle cellulaire et/ou l'apoptose de quelques cellules transformées. Des niveaux accrus d'histones acétylées ont été observés dans les xéno greffes de souris qui ont été traitées par panobinostat. Panobinostat montre davantage de cytotoxicité sur les cellules tumorales par rapport aux cellules normales.

Effets pharmacodynamiques

Le traitement de cellules tumorales par le panobinostat a conduit à une augmentation dose-dépendante de l'acétylation des histones H3 et H4 à la fois *in vitro* et dans des modèles précliniques de xéno greffes animales, démontrant une inhibition de la cible. En outre, l'expression accrue du gène suppresseur de tumeurs p21CDKN1A (cyclin dependent kinase inhibitor 1/p21), un médiateur clé de l'arrêt de G1 et de la différenciation, a été déclenchée par l'exposition au panobinostat.

Efficacité et sécurité cliniques

Efficacité clinique chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou en rechute et réfractaire (Étude D2308 – Panorama 1)

L'efficacité et la sécurité d'emploi du panobinostat en association avec le bortézomib et la dexaméthasone ont été évaluées dans une étude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou en rechute et réfractaire ayant reçu 1 à 3 lignes de traitements antérieurs.

Les patients ont reçu du panobinostat (20 mg pris oralement une fois par jour, trois fois par semaine, pendant 2 semaines suivi d'une semaine sans traitement), en association avec le bortézomib (1,3 mg/m² injectés par voie intraveineuse) et la dexaméthasone (20 mg). Le traitement était administré pendant une durée maximale de 16 cycles (voir Tableaux 1 et 2).

Un total de 768 patients ont été randomisés selon un rapport 1/1 dans le bras panobinostat + bortézomib + dexaméthasone (n = 387) ou dans le bras placebo + bortézomib + dexaméthasone (n = 381), avec une stratification en fonction de l'utilisation antérieure de bortézomib [Oui (n = 336 (43,8 %)), Non (n = 432 (56,3 %))] et du nombre de lignes de traitements antérieurs contre le myélome [1 ligne antérieure (n = 352 (45,8 %)), 2 à 3 lignes antérieures (n = 416 (54,2 %))]. Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie étaient équilibrées et comparables entre les bras de l'étude.

L'âge médian était de 63 ans, compris entre 28 et 84 ans ; 42,1 % des patients étaient âgés de plus de 65 ans. Un total de 53,0 % des patients était de sexe masculin. Les caucasiens constituaient 65,0 % de la population de l'étude, les asiatiques 30,2 % et les noirs 2,9 %. L'indice de performance de l'ECOG était de 0-1 chez 93 % des patients. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 1,0. Plus de la moitié des patients (57,2 %) avait déjà reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques et 62,8 %

des patients présentaient une rechute après des traitements antérieurs antinéoplasiques (par exemple, melphalan 79,6 %, dexaméthasone 81,1 %, thalidomide 51,2 %, cyclophosphamide 45,3 %, bortézomib 43,0 %, bortézomib et dexaméthasone associés 37,8 %, lénalidomide 20,4 %). Plus d'un tiers (35,8 %) des patients présentait une rechute et était réfractaire au précédent traitement.

La durée médiane de suivi était de 28,75 mois dans le bras panobinostat + bortézomib + dexaméthasone et de 29,04 mois dans le bras placebo + bortézomib + dexaméthasone.

Le critère principal d'évaluation était la survie sans progression (SSP) selon les critères du groupe European Bone Marrow Transplant Group modifiés (mEBMT) et selon l'évaluation de l'investigateur. Dans l'ensemble de la population de patients, la SSP basée sur l'ensemble des analyses (FAS) était différente, de manière statistiquement significative, entre les bras de traitement (test du log-rank stratifié $p < 0,0001$, avec une réduction du risque de 37 % estimée dans le bras panobinostat + bortézomib + dexaméthasone par rapport au bras placebo + bortézomib + dexaméthasone (hazard ratio : 0,63 (IC à 95 % : 0,52, 0,76)). La SSP médiane (IC à 95 %) était respectivement de 12,0 mois (10,3, 12,9) et de 8,1 mois (7,6, 9,2).

La survie globale (SG) était le principal critère d'évaluation secondaire. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative de la SG entre les deux groupes de traitement. La SG médiane était de 40,3 mois dans le bras panobinostat + bortézomib + dexaméthasone et de 35,8 mois dans le bras placebo + bortézomib + dexaméthasone (hazard ratio : 0,94 (IC à 95 % : 0,78, 1,14)).

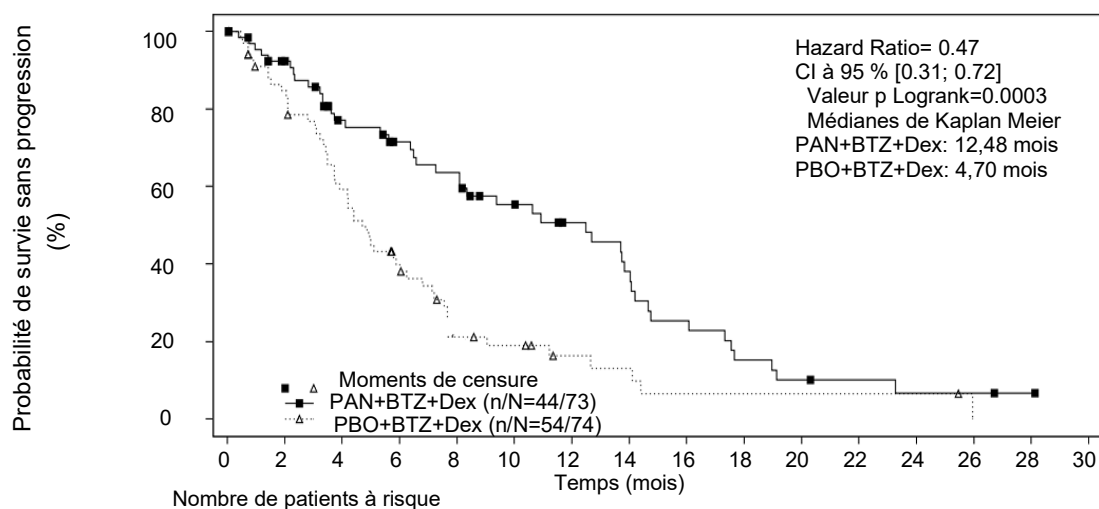
Dans le sous-groupe prédéfini de patients traités antérieurement par bortézomib et un agent immunomodulateur (N=193), 76 % des patients avait reçu au moins deux lignes de traitement antérieur. Dans ce sous-groupe de patients (N=147), la durée médiane de traitement était de 4,5 mois dans le bras panobinostat + bortézomib + dexaméthasone et de 4,8 mois dans le bras placebo + bortézomib + dexaméthasone. La SSP médiane (IC à 95 %) était de 12,5 mois (7,26 ; 14,03) dans le bras panobinostat + bortézomib + dexaméthasone et de 4,7 mois (3,71 ; 6,05) dans le bras placebo + bortézomib + dexaméthasone [HR: 0,47 (0,31 ; 0,72)]. Ces patients avaient une médiane de 3 traitements antérieurs. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 8 et les courbes de Kaplan-Meier de la SSP sont fournies dans la Figure 2.

Tableau 8 Survie sans progression chez les patients ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur

| | Farydak bortézomib et dexaméthasone N=73 | Placebo bortézomib et dexaméthasone N=74 |
|---------------------------------------|---|---|
| Survie sans progression | | |
| Médiane, mois [IC à 95 %] | 12,5 [7,26; 14,03] | 4,7 [3,71; 6,05] |
| Hazard ratio [IC à 95 %] ¹ | 0,47 (0,31; 0,72) | |

¹Le hazard ratio (HR) est obtenu à partir du modèle de Cox stratifié.

Figure 2 Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression chez les patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur



| Temps (mois) | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 |
|--------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| PAN+BTZ+Dex | 73 | 57 | 42 | 36 | 32 | 25 | 20 | 15 | 10 | 6 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| PBO+BTZ+Dex | 74 | 54 | 37 | 23 | 11 | 9 | 5 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 |

PAN= panobinostat
 PBO= placebo
 BTZ= bortézomib
 Dex = dexaméthasone

Dans le sous-groupe de patients ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur (n=147), le taux de réponse globale selon les critères EBMT modifiés était de 59 % dans le bras panobinostat + bortézomib + dexaméthasone et de 39 % dans le bras placebo + bortézomib + dexaméthasone. Les taux de réponses sont résumés dans le Tableau 9.

Tableau 9 Taux de réponse chez les patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur

| | Farydak bortézomib et dexaméthasone N=73 | Placebo bortézomib et dexaméthasone N=74 |
|--------------------------------|---|---|
| Réponse globale [IC à 95 %] | 43 (59 %) (46,8; 70,3) | 29 (39 %) (28; 51,2) |
| Réponse complète | 6 (8 %) | 0 |
| Réponse presque complète | 10 (14 %) | 6 (8 %) |
| Réponse partielle | 27 (37 %) | 23 (31 %) |

Efficacité clinique chez des patients atteints d'un myélome multiple réfractaire au bortézomib (Étude DUS71 – Panorama 2)

L'étude DUS71 était une étude de phase II multicentrique en deux étapes, à un seul bras, menée en ouvert, portant sur le panobinostat oral (20 mg) en association avec le bortézomib (1,3 mg/m²) et la dexaméthasone (20 mg) chez 55 patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, qui étaient réfractaires au bortézomib et avaient reçu au moins deux lignes de traitements antérieurs. Les patients devaient être exposés à un IMiD (lénalidomide ou thalidomide). Un patient était considéré comme réfractaire au bortézomib s'il avait présenté une progression de la maladie au cours de la dernière ligne de traitement contenant du bortézomib ou dans les 60 jours ayant suivi.

Le critère principal d'évaluation de l'étude était le taux de réponse globale (TRG) après 8 cycles de traitement, selon les critères mEBMT.

Les patients étaient lourdement prétraités et avaient déjà reçu de nombreux traitements (médiane : 4 ; compris entre 2 et 11). Les 55 patients avaient tous reçu un traitement antérieur par bortézomib et au moins un IMiD (lénalidomide : 98,2 %, thalidomide : 69,1 %). La majorité des patients avait préalablement reçu une greffe (63,6 %).

La durée médiane d'exposition au traitement à l'étude était de 4,6 mois (compris entre 0,1 et 24,1 mois). Les patients avaient atteint un TRG (\geq RP (réponse partielle)) de 34,5 % et 52,7 % (\geq RM (réponse minimale)). Le délai médian avant réponse était de 1,4 mois et la durée médiane de réponse était de 6,0 mois. La SG médiane était de 17,5 mois.

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le panobinostat est rapidement et presque totalement absorbé, avec un T_{max} atteint dans les 2 heures suivant l'administration orale chez des patients ayant un cancer avancé. La biodisponibilité absolue du panobinostat après administration orale était d'environ 21 %. Après administration orale, la pharmacocinétique du panobinostat s'avère linéaire dans l'intervalle de doses comprises entre 10 et 30 mg, mais l'ASC augmente avec la dose de manière moins proportionnelle à des doses supérieures.

L'exposition globale au panobinostat et la variabilité inter-patients sont restées inchangées avec ou sans aliments, tandis que la C_{max} a été réduite de <45 % et le T_{max} prolongé de 1 à 2,5 heures avec des aliments (c'est-à-dire petits déjeuners normaux et riches en graisse). L'alimentation n'ayant pas altéré la biodisponibilité globale (ASC), le panobinostat peut être administré indépendamment des aliments chez les patients atteints d'un cancer.

Distribution

Le panobinostat est modérément lié (environ 90 %) aux protéines plasmatiques humaines. Sa fraction dans les érythrocytes est de 0,60 *in vitro*, indépendamment de la concentration. Le volume de distribution du panobinostat à l'état d'équilibre (V_{eq}) est d'environ 1 000 litres, d'après les estimations finales des paramètres dans l'analyse pharmacocinétique de population.

Biotransformation

Le panobinostat est métabolisé de manière importante et une large fraction de la dose est métabolisée avant d'atteindre la circulation systémique. Les voies métaboliques pertinentes intervenant dans la biotransformation du panobinostat sont des processus de réduction, d'hydrolyse, d'oxydation et de glucuronidation. Le métabolisme oxydatif du panobinostat a joué un rôle moins prédominant, avec environ 40 % de la dose éliminée par cette voie. Le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) est la principale enzyme d'oxydation, avec une intervention potentiellement mineure des CYP2D6 et 2C19.

Le panobinostat représentait de 6 à 9 % de l'exposition plasmatique liée au médicament. La substance mère est considérée comme étant responsable de l'activité pharmacologique globale du panobinostat.

Élimination

Après l'administration à des patients d'une dose orale unique de panobinostat marqué au ^{14}C , 29 à 51 % de la radioactivité administrée est excrétée dans l'urine et 44 à 77 % dans les selles. Le panobinostat inchangé représente <2,5 % de la dose dans l'urine et <3,5 % de la dose dans les selles. Le reste est constitué de métabolites. La clairance rénale apparente du panobinostat ($\text{CL}_{\text{R/F}}$) était comprise entre 2,4 et 5,5 l/h. Le panobinostat possède une demi-vie d'élimination terminale d'environ 37 heures selon l'estimation finale des paramètres dans l'analyse PK de population.

Populations particulières

Population pédiatrique

Le panobinostat n'a pas été évalué dans le myélome multiple chez des patients âgés de moins de 18 ans.

Population âgée

Dans l'étude clinique de phase III, 162 des 387 patients étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans les analyses regroupées des études sur le panobinostat en monothérapie à des doses comprises entre 10 mg et 80 mg, l'exposition plasmatique au panobinostat chez les patients âgés de 65 ans ou moins était similaire à celle des patients âgés de plus de 65 ans.

Patients insuffisants hépatiques

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du panobinostat a été évalué dans une étude de phase I, chez 24 patients présentant des tumeurs solides et divers degrés d'insuffisance hépatique. L'insuffisance hépatique légère et modérée selon la classification NCI-CTEP a augmenté l'exposition plasmatique au panobinostat de respectivement 43 % et 105 %. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible concernant des patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Patients insuffisants rénaux

L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du panobinostat a été évalué dans une étude de phase I chez 37 patients présentant des tumeurs solides avancées avec divers degrés de fonction rénale. L'insuffisance rénale légère, modérée et sévère basée sur la clairance urinaire de la créatinine avant le début du traitement n'a pas augmenté l'exposition plasmatique au panobinostat dans les groupes d'insuffisance légère, modérée et sévère.

5.3 Données de sécurité préclinique

Études de toxicité en doses répétées

Les principaux organes cibles identifiés après l'administration de panobinostat, chez le rat et le chien sont les systèmes érythropoïétique, myélopoïétique et lymphatique. Les modifications des hormones thyroïdiennes incluant les hormones chez le chien (diminution de la triiodothyronine (T3)) et chez le rat (diminution de la triiodothyronine (T3), tétraiodothyronine (T4) (mâles) et de la thyrostimuline (TSH)) ont été observées pour des expositions correspondant à une ASC humaine observée cliniquement de 0,07-2,2.

Carcinogénèse et mutagenèse

Des études de carcinogénicité n'ont pas été conduites avec le panobinostat. Le panobinostat a démontré un potentiel mutagène dans le test d'Ames, des effets d'endoréduplication sur des lymphocytes de sang périphérique humain *in vitro*. En outre, des lésions à l'ADN *in vivo* ont été observées dans une étude COMET sur des cellules L5178Y de lymphome de souris et une étude de mécanismes moléculaires dose-dépendants sur des cellules de moelle osseuse murines. Les observations *in vitro* et *in vivo* sont attribuées au mode d'action pharmacologique.

Toxicité sur la reproduction

Une augmentation des résorptions précoces a été observée chez le rat femelle (doses ≥ 30 mg/kg). Une atrophie de la prostate accompagnée d'une réduction des granules sécrétoires, d'une dégénérescence testiculaire, d'une oligospermie et d'une augmentation des débris épидидymaux a été observée chez le chien à des expositions correspondant à une ASC clinique humaine de 0,41-0,69 et non entièrement réversible après une période de récupération de 4 semaines.

Selon les données issues des études animales, la probabilité que le panobinostat augmente le risque de décès fœtal et d'anomalies du développement du squelette est élevée. Une mortalité embryofœtale et des augmentations des anomalies squelettiques (sternèbres supplémentaires, côtes supplémentaires et augmentations des variations squelettiques mineures, retard d'ossification et variations des sternèbres) ont été observées à des expositions correspondant à 0,25 fois l'ASC clinique humaine.

Les effets du panobinostat sur la mise-bas, la croissance et la maturation post-natales n'ont pas été évalués dans les études animales.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Stéarate de magnésium
Mannitol
Cellulose microcristalline (maïs)
Amidon pré-gélatinisé

Enveloppe de la gélule

Farydak 10 mg gélules

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Bleu brillant FCF (E133)
Oxyde de fer, jaune (E172)

Farydak 15 mg gélules

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

Farydak 20 mg gélules

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

Encre d'impression

Oxyde de fer, noir (E172)
Propylène glycol (E1520)
Gomme-laque

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/PCTFE/Alu contenant 6 gélules.

Boîtes contenant 6, 12 ou 24 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Autriche

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

Farydak 10 mg gélules

EU/1/15/1023/001-003

Farydak 15 mg gélules

EU/1/15/1023/004-006

Farydak 20 mg gélules

EU/1/15/1023/007-009

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

Date de la première autorisation : 28 août 2015

Date du dernier renouvellement : 28 avril 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

30 Septembre 2023

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