

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Farydak 10 mg hårde kapsler
Farydak 15 mg hårde kapsler
Farydak 20 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Farydak 10 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder panobinostatlaktat vandfri svarende til 10 mg panobinostat.

Farydak 15 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder panobinostatlaktat vandfri svarende til 15 mg panobinostat.

Farydak 20 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder panobinostatlaktat vandfri svarende til 20 mg panobinostat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

Farydak 10 mg hårde kapsler

Lysegrøn uigennemsigtig hård gelatinekapsel (15.6–16.2 mm) indeholdende hvidt til næsten hvidt pulver, med radial mærkning “LBH 10 mg” med sort trykfarve på overdelen og to radiale bånd med sort trykfarve på underdelen.

Farydak 15 mg hårde kapsler

Orange uigennemsigtig hård gelatinekapsel (19.1–19.7 mm) indeholdende hvidt til næsten hvidt pulver, med radial mærkning “LBH 15 mg” med sort trykfarve på overdelen og to radiale bånd med sort trykfarve på underdelen.

Farydak 20 mg hårde kapsler

Rød uigennemsigtig hård gelatinekapsel (19.1–19.7 mm) indeholdende hvidt til næsten hvidt pulver, med radial mærkning “LBH 20 mg” med sort trykfarve på overdelen og to radiale bånd med sort trykfarve på underdelen.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Farydak, er i kombination med bortezomib og dexamethason, indiceret til behandling af voksne patienter med recidiv og/eller refraktær myelomatose, som har modtaget mindst to forudgående behandlingsregimer, herunder med bortezomib og en immunmodulator.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med Farydak skal initieres af en læge med erfaring i anvendelse af anticancerbehandlinger.

Dosering

Den anbefalede startdosis panobinostat er 20 mg indtaget oralt én gang dagligt på dag 1, 3, 5, 8, 10 og 12 i en 21-dages cyklus. Patienter bør til at begynde med behandles i otte cyklusser. Det anbefales, at patienter med klinisk gavnlige virkning, fortsætter behandlingen i yderligere otte cyklusser. Behandlingens samlede varighed er op til 16 cyklusser (48 uger).

Panobinostat administreres i kombination med bortezomib og dexamethason som vist i tabel 1 og 2. Produktresuméerne for bortezomib og dexamethason bør gennemses, før kombinationsbehandlingen startes, for at vurdere om der er behov for en dosisreduktion.

Den anbefalede dosis bortezomib er 1,3 mg/m² givet som injektion. Den anbefalede dosis dexamethason er 20 mg taget oralt på fuld mave.

Tabel 1 Anbefalet doseringsplan for panobinostat i kombination med bortezomib og dexamethason (cyklus 1-8)

Cyklus 1-8 (3-ugers cyklusser)	Uge 1 Dag						Uge 2 Dag						Uge 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Pause
Bortezomib	1			4			8			11			Pause
Dexamethason	1	2		4	5		8	9		11	12		Pause

Tabel 2 Anbefalet doseringsplan for panobinostat i kombination med bortezomib og dexamethason (cyklus 9-16)

Cyklus 9-16 (3-ugers cyklusser)	Uge 1 Dag						Uge 2 Dag						Uge 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Pause
Bortezomib	1						8						Pause
Dexamethason	1	2					8	9					Pause

Anbefalinger vedrørende monitorering

Blodcelletællinger

Før behandling med panobinostat påbegyndes, skal der foretages en komplet blodtælling. Trombocytallet ved baseline bør være $\geq 100 \times 10^9/l$ og absolut neutrofilal (ANC) ved baseline $\geq 1,0 \times 10^9/l$. De komplette blodtællinger bør monitoreres hyppigt under behandlingen (særligt før hver injektion med bortezomib, fx på dag 1, 4, 8 og 11 i cyklus 1 til 8 og på dag 1 og 8 i cyklus 9 til 16), især for trombocytopeni (se pkt. 4.4). Før enhver behandlingscyklus med panobinostat i kombination med bortezomib og dexamethason påbegyndes, bør trombocytallet være mindst $\geq 100 \times 10^9/l$ (se pkt. 4.4). Det bør overvejes at udføre yderligere blodtællinger i løbet af ”hvileperioden” – fx på dag 15 og/eller 18, især hos patienter ≥ 65 år og patienter med en baseline for trombocytallet på under $150 \times 10^9/l$.

EKG

Panobinostat kan øge QTc-intervallet (se pkt. 4.4). Der skal derfor optages et EKG før behandlingsstart og derefter periodisk før hver behandlingscyklus. QTcF bør være < 480 msek. før påbegyndelse af behandlingen med panobinostat (se nedenstående afsnit om dosisjustering samt pkt. 4.4).

Blodelektrolytter

Blodelektrolytter, især kalium, magnesium og fosfor, bør måles ved baseline og monitoreres periodisk ifølge klinisk indikation, særlig hos patienter med diarré. Abnorme værdier bør korrigeres som klinisk indiceret (se pkt. 4.4).

Leverfunktionstests

Leverfunktionen bør monitoreres før behandlingen og regelmæssigt under behandlingen som klinisk indiceret, især hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

Thyroidfunktionstest

Der blev rapporteret tilfælde af mild hypothyroidisme i patienter, der var behandlet med panobinostat + bortezomib + dexamethason i studiet D2308, og nogle patienter krævede behandling (se pkt. 4.4). Thyroidea og hypofysefunktionen bør monitoreres ved at måle hormonniveauer (fx T4 og TSH), hvis det er klinisk indiceret.

Dosisjusteringer

Det kan være nødvendigt at ændre behandlingsdosis og/eller -planen baseret på individuel tolerabilitet. Der skal anvendes klinisk vurdering med hensyn til, hvordan behandlingen skal fortsættes, når en patient oplever bivirkninger.

Hvis dosisreduktion er nødvendigt, bør panobinostat nedsættes trinvis med 5 mg (dvs. fra 20 mg til 15 mg eller fra 15 mg til 10 mg). Dosis bør ikke nedsættes til under 10 mg, og den samme behandlingsplan (3-ugers behandlingscyklus) bør bibeholdes.

Trombocytopeni

Trombocytallet bør monitoreres før hver dosis bortezomib (fx på dag 1, 4, 8 og 11 i cyklus 1-8, se tabel 1, og på dag 1 og 8 i cyklus 9-16, se tabel 2). Hvis patienter oplever trombocytopeni, skal panobinostat muligvis seponeres midlertidigt, og den efterfølgende dosis kan blive nødvendig at nedsætte (se tabel 3). Hos patienter med trombocytaltal $<50 \times 10^9/l$, kompliceret af blødning) eller $<25 \times 10^9/l$, bør behandlingen med Farydak seponeres og genoptages med nedsat dosis efter bedring til trombocytaltal $\geq 50 \times 10^9/l$. Trombocytaltal bør monitoreres mindst to gange ugentligt indtil $\geq 50 \times 10^9/l$. Trombocyttransfusioner kan være nødvendigt, hvis det er klinisk indiceret (se pkt. 4.4). Det kan overvejes, at afbryde behandlingen, hvis trombocytopenien ikke forbedres på trods af de nedenfor beskrevne behandlingsjusteringer, og/eller hvis patienten får behov for gentagne trombocyttransfusioner. Desuden kan dosisjustering af bortezomib overvejes (se produktresuméet for bortezomib og tabel 3).

Tabel 3 Anbefalede dosismodifikationer ved trombocytopeni

Thrombocytopeni-grad på behandlingsdagen	Ændring af startdosis af panobinostat	Panobinostart-dosis ved bedring til grad 2 trombocytopeni ($\geq 50 \times 10^9/l$)	Ændring af startdosis af bortezomib	Bortezomib-dosis ved bedring til grad 2 trombocytopeni ($\geq 50 \times 10^9/l$)	
				1 dosis udeladt	Mere end 1 dosis udeladt
Grad 3 Trombocytter $<50 \times 10^9/l$ med blødning	Udelad dosis	Genoptag med nedsat dosis	Udelad dosis	Genoptag med samme dosis	Genoptag med nedsat dosis
Grad 4 Trombocytter $<25 \times 10^9/l$	Udelad dosis	Genoptag med nedsat dosis	Udelad dosis	Genoptag med samme dosis	Genoptag med nedsat dosis

Gastrointestinal toksicitet

Gastrointestinal toksicitet er meget almindeligt hos patienter, der behandles med panobinostat.

Patienter, der oplever diarré og kvalme eller opkastning kan have behov for midlertidig dosisafbrydelse eller dosisreduktion som beskrevet i tabel 4.

Tabel 4 Anbefalede dosisændringer for gastrointestinal toksicitet

Bivirkning	Grad på behandlingsdagen	Ændring af startdosis af panobinostat	Panobinostat-dosis ved bedring til ≤ grad 1	Ændring af startdosis af bortezomib	Bortezomib-dosis ved bedring til ≤ grad 1
Diarré	Grad 2 trods lægemidler mod diarré	Udelad dosis	Genoptag med samme dosis	Udelad dosis	Genoptag med nedsat dosis eller skift til én gang ugentligt
	Grad 3 trods lægemidler mod diarré	Udelad dosis	Genoptag med nedsat dosis	Udelad dosis	Genoptag med nedsat dosis eller med samme dosis, men med en behandling én gang ugentligt
	Grad 4 trods lægemidler mod diarré	Seponér permanent		Seponér permanent	

Ved første tegn på mavekramper, løs afføring eller begyndende diarré anbefales det, at patienten behandles med et lægemiddel mod diarré (f.eks. loperamid).

I tilfælde af kvalme grad 3, eller opkastning grad 3 eller 4 trods administration af et antiemetikum bør panobinostat seponeres midlertidigt og genoptages med en nedsat dosis ved bedring til grad 1.

Profylaktiske antiemetika bør administreres efter lægens skøn og i overensstemmelse med lokal lægelig praksis (se pkt. 4.4).

Neutropeni

Neutropeni kan kræve midlertidig eller permanent dosisreduktion. Anvisninger i dosisafbrydelse og -reduktion for panobinostat er beskrevet i tabel 5.

Tabel 5 Anbefalede dosisjusteringer for neutropeni

Graden af neutropeni på behandlingsdagen	Ændring af startdosis af panobinostat	Panobinostat-dosis ved bedring til neutropeni, grad 2 (<1,5-1,0 x 10 ⁹ /l)	Ændring af startdosis af bortezomib	Bortezomib-dosis ved bedring til neutropeni, grad 2 (<1,5-1,0 x 10 ⁹ /l)
Grad 3 neutropeni (<1,0-0,5 x 10 ⁹ /l)	Udelad dosis	Genoptag med samme dosis	Udelad dosis	Genoptag med samme dosis
Grad 4 neutropeni (<0,5 x 10 ⁹ /l) eller febril neutropeni (<1,0 x 10 ⁹ /l og feber ≥38,5 °C)	Udelad dosis	Genoptag med nedsat dosis	Udelad dosis	Genoptag med samme dosis

I tilfælde af grad 3 eller 4 neutropeni skal lægerne overveje at anvende vækstfaktorer (f.eks. G-CSF) i overensstemmelse med lokale retningslinjer. Seponering af behandlingen kan overvejes, hvis neutropenien ikke bedres trods dosisjusteringerne og/eller trods tilføjelse af behandling med granulocyt-kolonistimulerende faktor i overensstemmelse med lokal lægelig praksis og lokale behandlingsretningslinjer og/eller i tilfælde af svære sekundære infektioner.

QTc-forlængelse

I tilfælde af langt QT-interval forud for initiering af behandling med panobinostat (QTcF \geq 480 msek. ved baseline) skal behandlingens start udsættes, indtil det gennemsnitlige førddosis-QTcF er vendt tilbage til $<$ 480 msek. Desuden skal eventuelle abnorme kalium-, magnesium- eller fosforværdier korrigeres forud for initiering af behandling med Farydak (se pkt. 4.4). I tilfælde af QT-forlængelse under behandlingen:

- Dosis skal udelades, hvis QTcF er \geq 480 msek. eller over 60 msek. fra baseline.
- Hvis QT-forlængelsen forbedres i løbet af 7 dage, skal behandlingen genoptages med den tidligere dosis ved første forekomst eller med nedsat dosis, hvis QT-forlængelsen er tilbagevendende.
- Hvis QT-forlængelsen ikke bedres i løbet af 7 dage, skal behandlingen seponeres.
- Hvis der forekommer en QTcF-værdi over 500 msek., skal behandlingen med Farydak seponeres permanent.

Andre bivirkninger

For patienter, der oplever andre svære bivirkninger end trombocytopeni, gastrointestinal toksicitet, neutropeni eller QTc-forlængelse, er anbefalingen følgende:

- Recidiv af CTC grad 2 toksicitet eller CTC grad 3 eller 4 – udelad dosis indtil forbedring til CTC grad \leq 1, og genoptag behandlingen med nedsat dosis.
- Recidiv af CTC grad 3 eller 4 toksicitet – en yderligere dosisreduktion kan overvejes, når bivirkningen er forbedret til CTC grad \leq 1.

Særlige populationer

Patienter med nyreinsufficiens

Plasmaeksposeringen for panobinostat er ikke forandret hos cancerpatienter med mild til svær nyreinsufficiens. Justeringer af startdosis er derfor ikke nødvendigt. Panobinostat er ikke undersøgt hos patienter med nyresygdom i sidste stadie (ESRD) eller patienter i dialyse (se pkt. 5.2).

Patienter med leverinsufficiens

Et klinisk forsøg med patienter med nedsat leverfunktion viste, at plasmaeksposeringen for panobinostat steg med 43 % (1,4 gange) og 105 % (2 gange) hos patienter med henholdsvis mild og moderat nedsat leverfunktion. Patienter med mild nedsat leverfunktion skal startes med panobinostat på en nedsat dosis på 15 mg under den første behandlingscyklus. Det bør overvejes at foretage dosiseskalering fra 15 mg til 20 mg baseret på patient-tolerabilitet. Patienter med moderat nedsat leverfunktion skal startes på panobinostat med en nedsat dosis på 10 mg under den første behandlingscyklus. Dosiseskalering fra 10 mg til 15 mg kan overvejes baseret på patientens tolerabilitet. Disse patienter bør monitoreres hyppigere under behandling med panobinostat, særlig i dosiseskaleringsfasen. Panobinostat bør ikke administreres til patienter med svær leverinsufficiens, da der mangler erfaring og sikkerhedsdata for denne population. Justering af bortezomib-dosis skal også overvejes (se produktresuméet for bortezomib og tabel 6).

Tabel 6 Anbefalet justering af startdosis for patienter med leverinsufficiens

Leverinsufficiensgrad*	Bilirubin-niveau	SGOT (ASAT)-niveauer	Ændring af startdosis af panobinostat	Ændring af startdosis af bortezomib
Mild	≤1,0 x ULN	>ULN	Nedsæt panobinostatdosis til 15 mg i den første behandlingscyklus. Overvej dosiseskalering op til 20 mg i efterfølgende cyklusser baseret på patient-tolerabilitet.	Ingen.
	>1,0 x ULN og ≤1,5 x ULN	Alle		
Moderat	>1,5 x ULN og ≤3,0 x ULN	Alle	Nedsæt panobinostatdosis til 10 mg i den første behandlingscyklus. Overvej dosiseskalering op til 15 mg i efterfølgende cyklusser baseret på patient-tolerabilitet.	Nedsæt bortezomibdosis til 0,7 mg/m ² i den første behandlingscyklus. Overvej dosiseskalering til 1,0 mg/m ² eller yderligere dosisreduktion til 0,5 mg/m ² i efterfølgende cyklusser baseret på patient-tolerabilitet.
SGOT = serum glutamin-oksalsyre-transaminase (forhøjet ASAT); ASAT = aspartataminotransferase ULN = upper limit of the normal range (øvre normalgrænse) * Baseret på NCI-CTEP-klassificering				

Ældre mennesker

Patienter over 65 år havde en højere forekomst af udvalgte bivirkninger og af behandlings-seponering på grund af bivirkninger. Det anbefales at monitorere patienter over 65 år hyppigere, særlig for trombocytopeni og gastrointestinal toksicitet (se pkt. 4.4 og 4.8).

For patienter >75 år kan justering af startdosis eller af planen for kombinationsbehandlingens komponenter overvejes afhængig af patientens almentilstand og samtidige sygdomme. Panobinostat kan påbegyndes med en dosis på 15 mg, og, hvis det tåles i 1. cyklus, eskaleres til 20 mg i 2. cyklus. Bortezomib kan påbegyndes med 1,3 mg/m² én gang ugentligt på dag 1 og 8, og dexamethason med 20 mg på dag 1 og 8.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende panobinostat i den pædiatriske population under 18 år for indikationen myelomatose (se pkt. 5.2).

Stærke CYP3A4 hæmmere

Panobinostat-dosis skal reduceres til 10 mg hos patienter, der samtidigt tager lægemidler, som er stærke CYP3A- og/eller Pgp-hæmmere, inklusive, men ikke begrænset til, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telithromycin, posaconazol og nefazodon (se pkt. 4.5). Hvis det er nødvendigt med fortsat behandling med stærke CYP3A4-hæmmere, skal det overvejes at foretage dosiseskalering fra 10 mg til 15 mg panobinostat, baseret på patient-tolerabilitet.

Behandling med panobinostat bør undgås hos patienter med nedsat leverfunktion, der samtidigt er i behandling med lægemidler, som er stærke CYP3A4-hæmmere, på grund af manglende erfaring og sikkerhedsdata i denne patientgruppe.

Stærke CYP3A-hæmmere skal ikke opstartes hos patienter, der allerede modtager en nedsat dosis panobinostat på grund af bivirkninger. Hvis dette er uundgåeligt, skal patienter nøje monitoreres, og det bør overvejes at foretage yderligere dosisreduktion eller behandlingsophør, hvis det er klinisk indiceret (se pkt. 4.5).

Administration

Farydak skal administreres oralt én gang dagligt og kun på de planlagte dage på samme tidspunkt hver dag. Kapslerne skal sluges hele med indtagelse af vand med eller uden mad (se pkt. 5.2), og de må ikke åbnes, knuses eller tygges. Hvis en dosis springes over, kan den tages op til 12 timer efter det angivne doseringstidspunkt. Hvis der forekommer opkastning, må patienten ikke tage en yderligere dosis, men skal tage den næste ordinerede dosis som sædvanligt.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Panobinostat anvendes som kombinationsbehandling, og derfor skal produktresuméerne for bortezomib og dexamethason gennemses, før der initieres behandling med panobinostat.

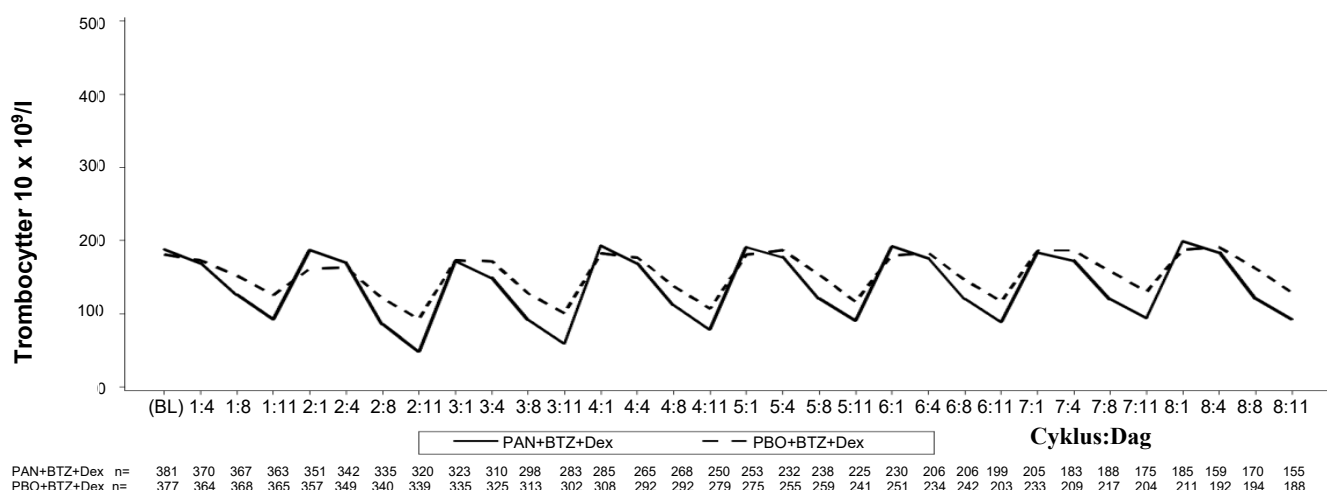
Fald i blodcelletal

Hæmatologiske bivirkninger, herunder svær trombocytopeni, neutropeni og anæmi (CTC-grad 3 til 4) er blevet indberettet hos patienter, der blev behandlet med panobinostat. Der skal derfor udføres en komplet blodcelletælling, før opstart af behandlingen med panobinostat, med hyppig monitorering under behandlingen (særlig før hver injektion med bortezomib som angivet i produktresuméet for bortezomib).

Trombocytallet bør være $\geq 100 \times 10^9/l$ og det absolutte neutrofilantal $\geq 1,0 \times 10^9/l$ før behandlingsinitiering. Trombocytallet bør være $\geq 100 \times 10^9/l$, før der initieres en given behandlingscyklus (se pkt. 4.2).

I fase III-forsøget bedredes trombocytopenien typisk til baseline-niveau inden starten på den næste 21-dages cyklus (se figur 1). Mediantiden til start for grad 3 og 4 trombocytopeni var en måned, og mediantiden til bedring var 12 dage.

Figur 1 Median trombocytter over tid (Studie D2308, sikkerhed, cyklus 1-8)



PAN=panobinostat
BTZ= bortezomib
Dex = dexamethason

Hos patienter med trombocytopeni CTC-grad 3 (trombocytaltal $<50 \times 10^9/l$ med blødning) skal panobinostat eventuelt stoppes midlertidigt, og/eller den efterfølgende dosis skal eventuelt nedsættes. Trombocyttransfusioner kan være nødvendige som klinisk indiceret (se pkt. 4.2 og 4.8).

Blødning

Blødning er blevet indberettet hos patienter, der var i behandling med panobinostat. Blødning i CTC-grad 3 eller 4 blev indberettet hos 4,2 % af patienterne, herunder tilfælde af gastrointestinal og pulmonal blødning med fatal udgang. Derfor bør læger og patienter være opmærksomme på den øgede risiko for trombocytopeni og muligheden for blødninger, særlig hos patienter med koagulations sygdomme eller hos dem, som får fast antikoagulerende behandling.

Infektioner

Lokaliserede og systemiske infektioner, herunder pneumoni, andre bakterieinfektioner, invasive svampeinfektioner, såsom aspergillose eller candidiasis, og virusinfektioner, inklusive hepatitis B-virus og herpes simplex, er blevet indberettet hos patienter, der tog panobinostat. Nogle af disse infektioner (f.eks. pneumoni) har været svære (f.eks. medført sepsis eller respirations- eller multiorgansvigt) og har haft fatale følger (se pkt. 4.8). Det skal især bemærkes, at mens neutropeni grad 3 og grad 4 blev observeret hos henholdsvis 28 % og 7 % af patienterne, blev febril neutropeni observeret hos 1 % af patienterne (se pkt. 4.8). Læger og patienter skal være opmærksomme på den øgede infektionsrisiko med panobinostat.

Behandling med Farydak bør ikke indledes hos patienter med aktive infektioner. Før behandlingen påbegyndes skal eksisterende infektioner behandles. Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på infektion under behandlingen med panobinostat. Hvis der konstateres en infektion, skal der omgående iværksættes relevant anti-infektionsbehandling, og det skal overvejes at afbryde eller seponere Farydak.

Hvis diagnosen invasiv systemisk svampeinfektion stilles, skal panobinostat omgående seponeres, og der skal iværksættes relevant antimykotisk behandling.

Gastrointestinale symptomer

Svær kvalme, diarré, obstipation og opkastning, som undertiden nødvendiggjorde brug af antiemetika eller lægemidler mod diarré, er blevet indberettet hos patienter, der blev behandlet med Farydak (se pkt. 4.8). Væske- og elektrolytniveauer i blodet, særlig kalium, magnesium og fosfat, bør monitoreres periodisk under behandlingen og korrigeres ifølge klinisk indikation for at forebygge potentiel dehydrering og elektrolytforstyrrelse (se pkt. 4.2).

Profylaktiske antiemetika (f.eks. prochlorperazin) kan overvejes ifølge lægens skøn og i overensstemmelse med lokal lægelig praksis. Antiemetika med kendt risiko for QT-forlængelse, såsom dolasetron, granisetron, ondansetron og tropisetron bør anvendes med forsigtighed (se pkt. 4.5).

Ved første tegn på mavekramper, løs afføring eller begyndende diarré anbefales det, at patienten behandles med et lægemiddel mod diarré (f.eks. loperamid) eller en anden behandling i overensstemmelse med lokale behandlingsguidelines. Intravenøs væske- og elektrolyterstatning kan anvendes efter behov. Laksantia skal anvendes med forsigtighed på grund af muligheden for forværring af diarréen. Patienterne skal rådes til at kontakte deres læge for at drøfte brugen af eventuelle laksantia.

Elektrokardiografiske forandringer

Panobinostat kan forlænge hjertets ventrikulære repolarisering (QT-interval).

Der blev ikke indberettet episoder med QTcF-forlængelse >500 msek. ved dosis på 20 mg Farydak i det kliniske fase III-forsøg i kombination med bortezomib og dexamethason. Poolede kliniske data fra over 500 patienter, der blev behandlet med panobinostat alene mod flere indikationer og med forskellige dosisniveauer, har vist, at forekomsten af CTC-grad 3 QTc-forlængelse (QTcF >500 msek.) var ca. 1 % samlet set og 5 % eller derover ved en dosis på 60 mg eller mere. Der blev ikke observeret episoder med torsades de pointes.

Yderligere analyse tyder på, at risikoen for QTc-forlængelse ikke øges over tid (se pkt. 4.2).

QTcF bør være <480 msek., før behandling med Farydak initieres.

Der skal udføres relevant monitorering af elektrolytter (f.eks. kalium, magnesium og fosfor) og EKG ved baseline og periodisk under behandlingen, særlig hos patienter med svære gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.2).

Farydak skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der allerede har eller har betydelig risiko for at udvikle forlængelse af QTc. Det omfatter patienter med:

- langt QT syndrom.
- ukontrolleret eller signifikant hjertesygdom, herunder nylig myokardieinfarkt, kongestiv hjerteinsufficiens, ustabil angina pectoris eller klinisk signifikant bradykardi.

Samtidig administration af lægemidler, der vides at forårsage QTc-forlængelse, skal anvendes med forsigtighed (se pkt. 4.5).

Der kræves dosisjusteringer i tilfælde af samtidig brug af stoffer, der kan øge plasmakoncentrationer af panobinostat såsom CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.5 og 4.2).

Hepatotoksicitet

Leverdysfunktion, primært milde forbigående forhøjelser af aminotransferaser og totalbilirubin er blevet indberettet hos patienter under behandling med panobinostat.

Leverfunktionen bør monitoreres før behandlingen og regelmæssigt under behandlingen. Hvis resultaterne af leverfunktionstest viser abnormiteter ifølge NCI-CTEP-klassificeringen, anbefales det

at justere dosis for patienter med mild og moderat nedsat leverfunktion, og patienten skal følges, indtil værdierne vender tilbage til de normale eller til niveauerne før behandling. Panobinostat bør ikke administreres til patienter med svær leverinsufficiens, da der mangler erfaring og sikkerhedsdata for denne population. Justering af bortezomib-dosis skal også overvejes (se produktresuméet for bortezomib og tabel 6).

Ældre patienter

Det anbefales at monitorere patienter over 65 år hyppigere, særlig for trombocytopeni og gastrointestinal toksicitet (se pkt. 4.8 og pkt. 4.2).

For patienter >75 år kan justering af startdosis eller af planen for kombinationsbehandlingens komponenter overvejes afhængig af patientens almentilstand og samtidige sygdomme (se pkt. 4.2).

Stærke CYP3A4 inducere

Stærke inducere kan reducere effekten af panobinostat. Derfor skal samtidig administration af stærke CYP3A4 inducere undgås, inklusive men ikke begrænset til, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin og prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*) (se pkt. 4.5).

Kvinder i den fødedygtige alder

Kvinder i den fødedygtige alder, der tager panobinostat i kombination med bortezomib og dexamethason, skal anvende yderst effektiv kontrception i tre måneder efter behandlingsophør (se pkt. 4.5 og 4.6 samt bortezomib og dexamethason produktresumé). Kvinder, der anvender hormonelle kontrceptiva skal derudover anvende en kontrceptiv barrieremetode.

Hypothyroidisme

Der er blevet rapporteret tilfælde af hypothyroidisme hos 8 ud af 381 patienter behandlet med panobinostat + bortezomib + dexamethason i studie D2308, hvoraf to krævede behandling. Thyroid- og hypofyse-funktionen skal monitoreres ved at måle hormonniveauer (fx frit T4 og TSH) som klinisk indiceret (se pkt 4.2).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farydak metaboliseres både gennem ikke-CYP- og CYP-medierede veje. Ca. 40 % af panobinostat metaboliseres gennem CYP3A4. Metabolismen fandt sted i mindre grad via CYP2D6 og 2C19. Lægemidler, der kan påvirke CYP3A4-enzymaktiviteten, kan derfor ændre panobinostats farmakokinetik. Panobinostat er et P-gp-substrat.

Midler, der kan øge plasmakoncentrationen af panobinostat

Samtidig administration af en enkelt dosis på 20 mg panobinostat med ketoconazol, en stærk CYP3A-hæmmer, øgede panobinostats C_{max} og AUC henholdsvis 1,6 og 1,8 gange sammenlignet med administration af panobinostat alene.

Hos patienter, der tager samtidige lægemidler, som er stærke CYP3A- og/eller Pgp-hæmmere, herunder, men ikke begrænset til ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telithromycin, posaconazol og nefazodon, bør panobinostat-dosis nedsættes (se pkt. 4.2).

Patienterne skal instrueres i at undgå carambol (stjernefrugt), grapefrugt, grapefrugtjuice, granatæbler og granatæblejuice, da disse vides at hæmme CYP3A-enzymet og kan øge biotilgængeligheden af panobinostat.

Lægemidler, der forventes at nedsætte koncentrationen af panobinostat

Panobinostat-fraktionen, der metaboliseres gennem CYP3A4 er ca. 40 %. I kliniske forsøg med myelomatose blev eksponeringen for panobinostat nedsat med ca. 20 % af samtidig brug af dexamethason, som er en dosisafhængig mild/moderat CYP3A4-inducer. Stærke inducere forventes at have en større virkning og kan nedsætte panobinostats effekt, hvorfor samtidig brug af stærke CYP3A4-inducere, herunder, men ikke begrænset til carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin og prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*), skal undgås.

Lægemidler, hvis plasmakoncentrationer kan forøges af panobinostat

Panobinostat øgede C_{max} og AUC for dextromethorphan (et substrat for CYP2D6) henholdsvis 1,8 og 1,6 gange, og det kan ikke udelukkes, at effekten kan blive større med et mere sensitiv CYP2D6 substrat. Undgå brug af panobinostat hos patienter, der tager CYP2D6 substrater med et snævert terapeutisk indeks (inklusive, men ikke begrænset til pimozid). Når Farydak er administreret samtidig med sensitive CYP2D6-substrater (f.eks. atomoxetin, dextromethorphan, metoprolol, nebivolol, perphenazin og pimozid), skal der foretages individuel dosistitrering af CYP2D6-substrater baseret på tolerabilitet og patienten skal hyppigt monitoreres for bivirkninger.

Lægemidler, hvis plasmaeksposering kan nedsættes af panobinostat

Hormonale kontrceptiva

Det er på nuværende tidspunkt uvist om panobinostat kan reducere effekten af hormonale kontrceptiva. Derudover skal risikoen for nedsat effekt af kontrceptiva overvejes, når panobinostat er administreret sammen med dexamethason, der er kendt for at være en mild til moderat inducer af CYP3A4 såvel som andre enzymer og transportere. Kvinder, der anvender hormonelle kontrceptiva skal derudover anvende en kontrceptiv barrieremetode.

Der er ingen tilgængelige data, der kan bruges til at udelukke risikoen for, at panobinostat kan være en mild inducer af enzym CYP3A4 i mavetarmkanalen. Dette kan potentielt føre til let nedsat eksponering af sensitive CYP3A4 substrater.

Forventede farmakodynamiske interaktioner

Forlængelse af QT-interval

Baseret på prækliniske og kliniske data kan panobinostat potentielt forlænge QT-intervallet. Samtidig brug af antiarytmisk medicin (herunder, men ikke begrænset til amiodaron, disopyramid, procainamid, quinidin og sotalol) og andre stoffer, der vides at forlænge QT-intervallet (herunder, men ikke begrænset til chloroquin, halofantrin, clarithromycin, methadon, moxifloxacin, bepridil og pimozid) frarådes. Antiemetisk medicin med en kendt risiko for QT-forlængelse, såsom dolasetron, granisetron, ondansetron og tropisetron, skal anvendes med forsigtighed (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/Kontrception hos mænd og kvinder

Baseret på resultater fra dyr forventes det, at der er stor sandsynlighed for, at panobinostat øger risikoen for både fosterdød og unormal skeletudvikling, når det administreres til gravide kvinder. Der skal udføres en graviditetstest på kvinder i den fertile alder før opstart af behandling med Farydak, og kvinden skal anvende yderst effektiv kontrception under behandlingen og i tre måneder efter den sidste dosis Farydak. Kvinder, der anvender hormonelle kontrceptiva, skal derudover anvende en kontrceptiv barrieremetode.

På grund af dets cytostatiske/cytotoksiske virkning kan Farydak påvirke kvaliteten af den sæd, der dannes under behandlingen. Seksuelt aktive mænd, der tager panobinostat, og deres kvindelige partnere skal anvende yderst effektiv kontrception under mandens behandling og i seks måneder efter hans sidste dosis Farydak.

Når panobinostat administreres sammen med dexamethason, som vides at være en svag til moderat inducer af CYP3A4 samt andre enzymer og transportere, skal risikoen for nedsættelse af hormonale kontræptivas virkning tages i betragtning. Desuden er det i øjeblikket uvist, om panobinostat kan nedsætte virkningen af hormonale kontræptiva, og kvinder, der bruger hormonale kontræptiva skal derfor tillige anvende en kontræptiv barrieremetode.

Graviditet

Der foreligger ingen kliniske studier af brug af Farydak hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet og embryo-føtal toksicitet (se pkt. 5.3). I betragtning af panobinostat's cytostatiske/cytotoksiske virkning er den potentielle risiko for fosteret høj. Farydak bør kun anvendes under graviditet, hvis de forventede fordele opvejer den potentielle risiko for fosteret. Hvis det anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun tager det, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om panobinostat udskilles i human mælk. Amning er kontraindiceret under behandling med Farydak på grund af den cytostatiske/cytotoksiske virkningsmekanisme (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Ud fra ikke-kliniske fund kan hanlig fertilitet kompromitteres af behandling med Farydak (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Farydak påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed kan opstå efter administration af Farydak (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsdata for panobinostat er blevet vurderet fra i alt 451 patienter med myelomatose, der blev behandlet med panobinostat i kombination med bortezomib og dexamethason, og fra i alt 278 patienter, der blev behandlet med panobinostat som enkeltmiddel.

De sikkerhedsdata, der gengives herunder, er baseret på det kliniske fase III-forsøg (Panorama 1) hos 381 patienter med myelomatose, der blev behandlet med 20 mg panobinostat én gang dagligt tre gange om ugen i et doseringsregime med 2 uger med behandling og 1 uge uden behandling i kombination med bortezomib og dexamethason.

Eksposeringens mediane varighed i forsøget var 5,0 måneder. 15,7 % af patienterne blev eksponeret for forsøgsbehandling i ≥ 48 uger.

De mest almindelige ikke-hæmatologiske bivirkninger var diarré, træthed, kvalme og opkastning.

Hæmatologiske toksiske virkninger, der opstod under behandlingen, var trombocytopeni, anæmi, neutropeni og lymfopeni.

QTcF >480 og <500 msek. blev registreret hos 1,3 % af patienterne, og ændring fra baseline på >60 msek. blev observeret hos 0,8 % af patienterne. Der var ingen patienter med et absolut QTcF >500 msek.

Hjertetilfælde (oftest atrieflimren, takykardi, palpitation og sinustakykardi) blev rapporteret hos 17,6% af panobinostat + bortezomib + dexamethason-behandlede patienter versus 9,8% af placebo + bortezomib + dexamethason-behandlede patienter og synkope tilfælde blev rapporteret hos

henholdsvis 6,0% versus 2,4%.

Seponering som følge af bivirkninger uanset causalitet blev observeret hos 36,2 % af patienterne. De mest almindelige uønskede hændelser (bivirkninger), der medførte seponering af behandlingen, var diarré (4,5 %), asteni og træthed (begge 2,9 %) og pneumoni (1,3 %).

Dødsfald under behandlingen, som ikke skyldtes forsøgets indikation (myelomatose), blev indberettet hos 6,8 % af de patienter, der fik panobinostat + bortezomib + dexamethason, versus 3,2 % af de patienter, der fik placebo + bortezomib + dexamethason.

Tabuleret liste af lægemiddelbivirkninger fra kliniske forsøg.

Bivirkninger fra fase III-forsøget (Panorama 1) er vist i tabel 7. Bivirkningerne er anført efter systemorganklasserne i MedDRA. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne ordnet efter frekvens med de hyppigste bivirkninger først. Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. Derudover er den tilsvarende frekvenskategori for hver bivirkning baseret på følgende konvention (CIOMS III): meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 7 indeholder bivirkninger, som opstår på grund af tilføjelsen af panobinostat til kombinationen af bortezomib og dexamethason. Frekvenskategorien afspejler kombinationen af alle lægemidlerne, dvs. panobinostat + bortezomib + dexamethason. For bivirkninger, som er relateret til bortezomib eller dexamethason, se venligst det relevante produktresumé.

Tabel 7 Panobinostat bivirkninger observeret hos patienter med myelomatose i fase III-forsøget

Systemorganklasse	Hypighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Infektion i øvre luftveje, pneumoni
	Almindelig	Septisk shock, urinvejsinfektion, virusinfektion, oral herpes, <i>Clostridium difficile</i> -colitis, otitis media, cellulitis, sepsis, gastroenteritis, nedre luftvejsinfektion, candidiasis
	Ikke almindelig	Mykotisk pneumoni, hepatitis B, aspergillosis
Blod og lymfesystem ^a	Meget almindelig	Pancytopeni, trombocytopeni, anæmi, leukopeni, neutropeni, lymfopeni
Det endokrine system	Almindelig	Hypothyroidisme
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit, hypofosfatæmi ^a , hyponatriæmi ^a , hypokaliæmi ^a
	Almindelig	Hyperglykæmi, dehydrering, hypoalbuminæmi, væskeretention, hyperurikæmi, hypokalciæmi, hypomagnesæmi
Psykkiske forstyrrelser	Meget almindelig	Søvnløshed
Nervesystemet	Meget almindelig	Svimmelhed, hovedpine
	Almindelig	Intrakraniel blødning, synkope, tremor, dysgeusi
Øjne	Almindelig	Konjunktival blødning
Hjerte	Almindelig	Bradykardi, atrieflimren, sinustakykardi, takykardi, palpitation
	Ikke almindelig	Myokardieinfarkt
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Hypotension
	Almindelig	Hypertension, hæmatom, ortostatisk hypotension
	Ikke almindelig	Hæmoragisk shock

Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Hoste, dyspnø
	Almindelig	Respirationssvigt, rhonchi, hvæsende vejrtrækning, epistaxis
	Ikke almindelig	Pulmonal hæmoragi, hæmoptyse
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré, kvalme, opkastning, mavesmerter, dyspepsi
	Almindelig	Gastrointestinal hæmoragi, hæmatokesi, gastritis, cheilitis, abdominal distension, tør mund, flatulens
	Ikke almindelig	Colitis, hæmatemese, gastrointestinal smerte
Lever og galdeveje	Almindelig	Leverfunktion abnorm, hyperbilirubinæmi ^a
Hud og subkutane væv	Almindelig	Hudlæsioner, udslæt, erytem
	Ikke almindelig	Petekier
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Hævede led
Nyrer og urinveje	Almindelig	Nyresvigt, hæmaturi, urininkontinens
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Træthed, perifert ødem, pyreksi, asteni
	Almindelig	Kulderystelser, malaise
Undersøgelser	Meget almindelig	Vægttab
	Almindelig	Bloodurea forhøjet, glomerulær filtrationsrate nedsat, blod-alkalisk fosfatase forhøjet, QT forlænget på elektrokardiogram, blodkreatinin forhøjet ^a , SGPT-alaninaminotransaminase (ALAT) forhøjet ^a , SGOT-aspartataminotransaminase (ASAT) forhøjet ^a

^a Hyppigheden er baseret på laboratorieværdier

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Gastrointestinal

Gastrointestinal toksicitet, primært diarré, kvalme og opkastning, er blandt de hyppigst indberettede bivirkninger. Behandlingsseponering som følge af disse reaktioner er dog blevet indberettet hos en relativt lille andel patienter, med henholdsvis diarré på 4,5 % og kvalme og opkastning på 0,5 %. Patienter skal rådes til at kontakte deres læge, hvis der opstår svær gastrointestinal toksicitet, og dosisjustering eller seponering kan være nødvendigt (se pkt. 4.4).

Trombocytopeni

Der er hyppigt observeret, ofte svær, trombocytopeni på baggrund af myelomatosens patogenese og den velkendte hæmatotoksicitet af panobinostat og dets kombinationsstof bortezomib. Trombocytopeni i CTC-grad 3 eller 4 forekom hos 256 patienter med en median debuttid på en måned. Trombocytopeni er imidlertid reversibel (mediantid til bedring på 12 dage) og kan som regel håndteres med dosisjustering og -afbrydelse med eller uden trombocyttransfusion (se pkt. 4.4). Der var 33,3% patienter i panobinostat + bortezomib + dexamethason armen og 10,3% patienter i placebo + bortezomib + dexamethason armen, der fik trombocyttransfusion under behandling.

Trombocytopeni medfører sjældent behandlingsseponering (1,6 % af patienterne). De fleste patienter med trombocytopeni oplevede ikke hæmoragi. 20,7 % af patienterne oplevede hæmoragi, som oftest epistaxis (4,7 %), hæmatom (2,6 %) og konjunktival hæmoragi (2,1 %). Hæmoragi i CTC-grad 3 eller 4 blev indberettet hos 4,2 % af patienterne og for det meste gastrointestinal hæmoragi. Fem patienter (1,3%) døde af tilfælde forbundet med hæmoragi. Blandt de patienter, der døde af hæmoragi, havde en patient trombocytopeni grad 4, tre patienter havde trombocytopeni grad 3 og 1 patient havde trombocytopeni grad 1.

Neutropeni

Neutropeni blev indberettet hyppigt på baggrund af laboratorieresultater bestemt under forsøget (alle

grader: 75 %). De fleste tilfælde af nyopstået neutropeni var af grad 3 (28 %), med væsentligt færre tilfælde af grad 4 (6,6 %). Mens mange patienter udviklede neutropeni, forekom febril neutropeni kun hos en brøkdel af de behandlede patienter (1,0 %, både for alle CTC-grader og for grad 3 og 4). Patienter med neutropeni er modtagelige over for infektioner og for det meste infektion i de øvre luftveje eller pneumoni. Kun 0,3 % af patienterne fik seponeret behandlingen på grund af neutropeni.

Træthed og asteni

Træthed og asteni blev indberettet hos henholdsvis 41,2 % og 22,0 % af patienterne. Træthed i CTC-grad 3 blev indberettet hos 15,7 % af patienterne og grad 4 hos 1,3 %. Asteni grad 3 blev observeret hos 9,4 % af patienterne, og ingen patienter oplevede asteni i CTC-grad 4. Behandlingen blev seponeret hos 2,9% af patienter på grund af træthed og asteni.

Infektioner

Patienter med recidiverende eller behandlingsrefraktær myelomatose har risiko for infektion. Potentielle bidragende faktorer kan omfatte tidligere kemoterapi i anamnesen, stamcelletransplantation, sygdommens beskaffenhed og neutropeni eller lymfopeni i forbindelse med Farydak-behandlingen. De hyppigst indberettede infektioner omfattede infektion i de øvre luftveje, pneumoni og nasopharyngitis. Der blev indberettet fatale tilfælde i forbindelse med pneumoni eller sepsis. Behandlingsseponering som følge af infektioner blev indberettet hos 5 % af patienterne.

QT-forlængelse og EKG-abnormiteter

QTc-forlængelse blev observeret og var som regel af mild grad: QTcF-interval >450 msek. og ≤480 msek. blev indberettet hos 10,8 % af patienterne med maksimal stigning fra baseline >30 msek. og ≤60 msek. hos 14,5 % af patienterne. QTcF >500 msek. blev ikke indberettet hos nogen patienter.

Der er blevet indberettet EKG- (elektrokardiogram) afvigelser hos patienter behandlet med panobinostat + bortezomib + dexamethason, der hovedsageligt involverer nedsat ST-T (21,7%) og T-bølge ændringer (39,6%). Uanset rækkefølgen af tilfældene, blev synkope rapporteret hos 9% af patienter med nedsat ST-T og 7,2% af patienter med T-bølge ændringer og 4,9% af patienter uden nogle af disse EKG-afvigelser. Tilsvarende blev iskæmisk hjertelidelse (inklusive myokardieinfarkt og iskæmi) indrapporteret for 4,5% af patienter med nedsat ST-T og 4,8% af patienter med T-bølge ændringer og 2,7% af patienter uden nogle af disse EKG-afvigelser.

Særlige populationer

Eldre patienter

Forekomsten af dødsfald uden sammenhæng med forsøgets indikation var 8,8 % hos patienter ≥65 år sammenlignet med 5,4 % hos patienter <65 år.

Bivirkninger, som førte til permanent seponering af behandlingen forekom hos henholdsvis 30 %, 44 % og 47 % af patienterne i alderen <65 år, 65-75 år og ≥75 år. Hændelser af grad 3-4, som hyppigst blev observeret hos patienterne, var følgende (procentdele angivet for patienter på henholdsvis <65 år, 65-75 år og ≥75 år): trombocytopeni (60 %, 74 % og 91 %), anæmi (16 %, 17 % og 29 %), diarré (21 %, 27 % og 47 %) og træthed (18 %, 28 % og 47 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via de oplysninger, der fremgår herunder.

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er indberettet begrænsede erfaringer med overdosering i kliniske forsøg. De observerede bivirkninger stemte overens med sikkerhedsprofilen, idet hændelserne primært drejede sig om hæmatologiske og gastrointestinale lidelser, såsom trombocytopeni, pancytopeni, diarré, kvalme, opkastning og anoreksi. Hjertemonitorering og vurdering af elektrolyt- og trombocytal bør foretages, og understøttende pleje gives efter behov i tilfælde af overdosering. Det vides ikke, om panobinostat kan fjernes ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antineoplastiske midler, histon-deacetylase (HDAC)-hæmmer, ATC-kode: L01XH03

Virkningsmekanisme

Farydak er en histon-deacetylase (HDAC)-hæmmer, der hæmmer den enzymatiske aktivitet af HDAC'er ved nanomolære koncentrationer. HDAC'er katalyserer fjernelse af acetylgrupper fra lysinresterne af histoner og nogle ikke-histonproteiner. Hæmning af HDAC-aktivitet resulterer i øget acetylering af histonproteiner, en epigenetisk modifikation, der resulterer i løsere kromatin førende til transkriptionel aktivering. *In vitro* forårsagede panobinostat akkumulering af acetylerede histoner og andre proteiner, hvilket inducerede standsning af cellecyklus og/eller apoptose af nogle transformerede celler. Der blev observeret øgede niveauer af acetylerede histoner i xenografter fra mus, der blev behandlet med panobinostat. Panobinostat viser mere cytotoxicitet over for tumorceller sammenlignet med normale celler.

Farmakodynamisk virkning

Behandling af tumorceller med panobinostat medførte en dosisafhængig stigning i acetyleringen af histonerne H3 og H4 både *in vitro* og i prækliniske dyre-xenograftmodeller, hvilket viser en hæmning af målet. Panobinostat eksponering udløste desuden en øget ekspresion af tumorsuppressorgenet p21CDKN1A (cyklinafhængig kinasehæmmer 1/p21)-gen, en vigtig mediator af G1-standsning og -differentiering.

Klinisk virkning og sikkerhed

Klinisk virkning hos patienter med recidiverende og recidiverende og behandlingsrefraktær myelomatose (Forsøg D2308 – Panorama 1)

Panobinostats virkning og sikkerhed i kombination med bortezomib og dexamethason blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase III-multicenterforsøg hos patienter med recidiverende eller recidiverende og behandlingsrefraktær myelomatose, som havde fået 1-3 tidligere behandlingslinjer.

Patienterne fik panobinostat (20 mg indtaget oralt én gang dagligt tre gange om ugen i et doseringsregime med 2 uger med behandling og 1 uge uden behandling), i kombination med bortezomib (1,3 mg/m² injiceret intravenøst) og dexamethason (20 mg). Behandlingen blev administreret i højst 16 cyklusser (se tabel 1 og 2).

I alt 768 patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til enten behandlingsarmen med panobinostat + bortezomib + dexamethason (n=387) eller med placebo + bortezomib + dexamethason (n=381), stratificeret efter tidligere brug af bortezomib [Ja (n=336 (43,8 %)), Nej (n=432 (56,3 %))] og antal tidligere anti-myelombehandlingslinjer [1 tidligere linje (n=352 (45,8 %)), 2 til 3 tidligere linjer (n=416 (54,2 %))]. Demografi og sygdomskaraktistika ved baseline var afbalancerede og sammenlignelige mellem forsøgsarmene.

Medianalderen var 63 år, spredning 28-84; 42,1 % af patienterne var ældre end 65 år. I alt 53,0 % af patienterne var mænd. Kaukasider udgjorde 65,0 % af forsøgspopulationen, asiater 30,2 % og sorte 2,9 %. ECOG-performancestatus var 0-1 hos 93 % af patienterne. Det mediane antal tidligere behandlinger var 1,0. Over halvdelen (57,2 %) af patienterne havde fået foretaget forudgående stamcelletransplantation, og 62,8 % havde recidiv efter tidligere antineoplastiske behandlinger (f.eks. melphalan 79,6 %, dexamethason 81,1 %, thalidomid 51,2 %, cyclophosphamid 45,3 %, bortezomib 43,0 %, kombineret bortezomib og dexamethason 37,8 %, lenalidomid 20,4 %). Over en tredjedel (35,8 %) af patienterne var recidive og behandlingsrefraktære over for den forudgående behandling.

Opfølgningens mediane varighed var 28,75 måneder i behandlingsarmen med panobinostat + bortezomib + dexamethason og 29,04 måneder i behandlingsarmen med placebo + bortezomib + dexamethason.

Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS) ifølge kriterierne fra European Bone Marrow Transplant Group (mEBMT) og ifølge investigators vurdering. PFS baseret på *full analysis set* (FAS) var statistisk signifikant forskellig i de to behandlingsarme (stratificeret log-rank-test $p < 0,0001$, med en estimeret risikoreduktion på 37 % i behandlingsarmen med panobinostat + bortezomib + dexamethason sammenlignet med behandlingsarmen med placebo + bortezomib + dexamethason (*hazard ratio*: 0,63 (95 % CI: 0,52; 0,76)), i den overordnede patientpopulation. Median PFS (95 % CI) var henholdsvis 12,0 måneder (10,3; 12,9) og 8,1 måneder (7,6; 9,2).

Det vigtigste sekundære endepunkt var *overall survival* (OS). Der var ikke statistisk signifikant forskel på OS mellem de to behandlingsgrupper. Den mediane OS var henholdsvis 40,3 måneder i panobinostat + bortezomib + dexamethason-armen og 35,8 måneder i placebo + bortezomib + dexamethason-armen (*hazard ratio*: 0,94 (95 % CI: 0,78; 1,14)).

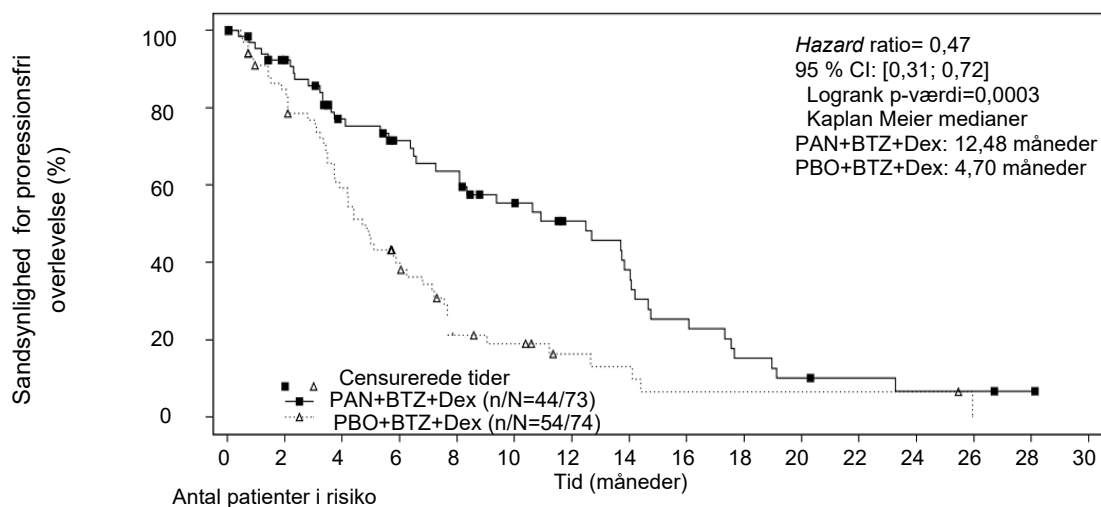
Ud fra den præspecificerede undergruppe af patienter, med forudgående behandling med bortezomib og en immunmodulator (N=193), har 76 % af patienterne modtaget mindst 2 behandlingsregimer forinden. I denne undergruppe af patienter (N=147) var den mediane behandlingstid 4,5 måneder i panobinostat + bortezomib + dexamethason-armen og 4,8 måneder i placebo + bortezomib + dexamethason-armen. Den mediane PFS (95 % CI) var 12,5 måneder (7,26, 14,03) i panobinostat + bortezomib + dexamethason-armen og 4,7 måneder (3,71, 6,05) i placebo + bortezomib + dexamethason-armen [HR: 0,47 (0,31, 0,72)]. Disse patienter havde en median på 3 tidligere behandlinger. Effekteresultaterne er opsummeret i tabel 8 og Kaplan-Meier graferne for PFS er vist i figur 2.

Tabel 8 Progressionsfri overlevelse hos patienter, der tidligere har modtaget mindst 2 forudgående behandlingsregimer, herunder med bortezomib og en immunmodulator

	Farydak bortezomib og dexamethason N=73	Placebo bortezomib og dexamethason N=74
Progressionsfri overlevelse		
Median, måneder [95 % CI]	12,5 [7,26, 14,03]	4,7 [3,71, 6,05]
<i>Hazard ratio</i> [95 % CI] ¹		0,47 (0,31, 0,72)

¹ *Hazard ratio* opnået fra stratificeret Cox model

Figur 2 Kaplan-Meier plot for progressionsfri overlevelse hos patienter med myelomatose, der tidligere har modtaget mindst 2 forudgående behandlingsregimer, herunder med bortezomib og en immunmodulator



PAN= panobinostat
 PBO= placebo
 BTZ= bortezomib
 Dex = dexamethason

Den overordnede responsrate ved brug af modificerede EBMT –kriterier var 59 % i panobinostat + bortezomib + dexamethason-armen og 39 % i placebo + bortezomib + dexamethason-armen i undergruppen af patienter, der tidligere har modtaget mindst 2 forudgående behandlingsregimer, herunder med bortezomib og en immunmodulator (N=147). Responsrate er opsummeret i tabel 9.

Tabel 9: Responsrater hos patienter med myelomatose, der tidligere har modtaget mindst 2 behandlingsregimer, herunder med bortezomib og en immunmodulator.

	Farydak bortezomib og dexamethason N=73	Placebo bortezomib og dexamethason N=74
Overordnet respons [95 % CI]	43 (59 %) (46,8, 70,3)	29 (39 %) (28, 51,2)
Fuldstændigt respons	6 (8 %)	0
Næsten fuldstændigt respons	10 (14 %)	6 (8 %)
Delvist respons	27 (37 %)	23 (31 %)

Klinisk effekt hos patienter med bortezomib-refraktær myelomatose (Forsøg DUS71 – Panorama 2)

Forsøg DUS71 var et enkeltarmet, ublindet, fase II-multicenterforsøg i to faser med oral panobinostat (20 mg) i kombination med bortezomib (1,3 mg/m²) og dexamethason (20 mg) hos 55 patienter med recidiverende og behandlingsrefraktær myelomatose, som var bortezomib-refraktære og havde modtaget mindst to forudgående behandlingslinjer. Patienterne skulle være eksponeret for et IMiD (lenalidomid eller thalidomid). Tilstanden behandlingsrefraktær over for bortezomib blev defineret som sygdomsprogression på eller inden for 60 dage efter sidste bortezomib-indeholdende behandlingslinje.

Forsøgets primære endepunkt var vurdering af den overordnede responsrate (ORR) efter 8 behandlingscykluser ifølge mEBMT-kriterierne.

Patienterne havde modtaget massiv forudgående behandling og havde fået flere forudgående regimer (median: 4; spredning: 2-11). Alle 55 patienter havde tidligere fået behandling med bortezomib og mindst et IMiD (lenalidomid: 98,2 %, thalidomid: 69,1 %). Størstedelen af patienterne havde tidligere fået foretaget stamcelletransplantation (63,6 %).

Den mediane varighed af eksponering for forsøgsbehandlingen var 4,6 måneder (spredning: 0,1-24,1 måneder). Patienterne opnåede en ORR (\geq PR (partielt respons)) på 34,5 % og 52,7 % (\geq MR (minimalt respons)). Den mediane tid til respons var 1,4 måneder, og responsets mediane varighed var 6,0 måneder. Median OS var 17,5 måneder.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Farydak i alle undergrupper af den pædiatriske population med myelomatose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Panobinostat absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt, og T_{max} opnås inden for 2 timer efter oral administration hos patienter med fremskreden cancer. Panobinostats absolutte orale biotilgængelighed var ca. 21 %. Efter oral administration synes panobinostats farmakokinetik at være lineær i dosisområdet 10-30 mg, men AUC stiger mindre end proportionalt med dosis ved højere doser.

Den samlede eksponering for panobinostat og variabiliteten fra patient til patient forblev uændret med eller uden mad, mens C_{max} faldt med <45 %, og T_{max} blev forlænget med 1 til 2,5 timer med mad (dvs. både normale og fedtrige morgenmåltider). Da mad ikke ændrede den samlede biotilgængelighed (AUC), kan panobinostat administreres uden hensyntagen til mad hos cancerpatienter.

Fordeling

Panobinostat bindes i moderat grad (ca. 90 %) til humane plasmaproteiner. Fraktionen af det i erythrocytter er 0,60 *in vitro* uanset koncentration. Panobinostats fordelingsvolumen i steady state (V_{ss}) er ca. 1.000 liter baseret på endelige parameterestimater i den farmakokinetiske populationsanalyse.

Biotransformation

Panobinostat metaboliseres i udstrakt grad, og en stor fraktion af dosis metaboliseres, før den når den systemiske cirkulation. Relevante metaboliske signalveje, der indgår i biotransformationen af panobinostat, er reduktions-, hydrolyse-, oxidations- og glucuronidationsprocesser. Oxidativ metabolisme af panobinostat spillede en mindre fremtrædende rolle, idet ca. 40 % af dosis blev elimineret via denne signalvej. Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) er det vigtigste oxidationsenzym, og CYP2D6 og 2C19 indgår eventuelt i mindre grad.

Panobinostat repræsenterede 6 til 9 % af den lægemiddelrelaterede eksponering i plasma. Moderstoffet menes at være ansvarlig for den overordnede farmakologiske aktivitet af panobinostat.

Elimination

Efter en enkelt dosis [14 C] panobinostat hos patienter udskilles 29 til 51 % af den administrerede radioaktivitet i urinen og 44 til 77 % i fæces. Uændret panobinostat udgjorde $<2,5$ % af dosis i urinen og $<3,5$ % af dosis i fæces. Resten er metabolitter. Panobinostats tilsyneladende renale clearance ($CL_{R/F}$) blev målt til mellem 2,4 og 5,5 l/h. Panobinostat har en halveringstid på ca. 37 timer baseret på endelige parameterestimater i den farmakokinetiske populationsanalyse.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Panobinostat er ikke blevet evalueret hos patienter under 18 år med myelomatose.

Ældre patienter

I det kliniske fase III-forsøg var 162 ud af 387 patienter 65 år gamle eller ældre. Plasmaeksposeringen for panobinostat hos patienter på 65 år eller derunder var omtrent den samme som hos patienter på over 65 år ved pooling af forsøg med panobinostat som enkeltmiddel i dosisområdet 10 mg til 80 mg.

Patienter med leverinsufficiens

Virksomheden af leverinsufficiens på farmakokinetikken af panobinostat blev evalueret i et fase I-forsøg hos 24 patienter med solide tumorer og varierende grader af leverinsufficiens. Mild og moderat leverinsufficiens ifølge NCI-CTEP-klassificeringen øgede plasmaeksposeringen for panobinostat med henholdsvis 43 % og 105 %. Der foreligger ingen data om farmakokinetik hos patienter med svær leverinsufficiens.

Patienter med nyreinsufficiens

Virksomheden af nyreinsufficiens på panobinostats farmakokinetik blev vurderet i et fase I-forsøg hos 37 patienter med fremskredne solide tumorer og med varierende grader af nyreinsufficiens. Mild, moderat og svær nyreinsufficiens baseret på urinkreatininclearance ved baseline øgede ikke plasmaeksposeringen for panobinostat i grupperne mild, moderat og svær.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Toksicitetsstudier med gentagne doser

De erythropoietiske, myelopoietiske og lymfatiske systemer blev identificeret som primære målorganer for toksicitet efter administration af panobinostat hos rotter og hunde. Der blev observeret thyroidændringer inklusive hormoner hos hunde (nedsat triiodothyronin (T3)) og rotter (nedsat triiodothyronin (T3), tetraiodothyronin (T4) (hanner) og thyroidstimulerende hormon (TSH)) ved eksponering svarende til 0,07-2,2 af det humane klinisk observerede AUC.

Karcinogenese og mutagenese

Der er ikke udført karcinogenitetsstudier med panobinostat. Panobinostat har udvist mutagent potentiale i Ames-assayet, endo-reduplikationsvirkninger i humane perifere blodlymfocytter in vitro. Derudover blev der in vivo observeret DNA-skader i et COMET-studie med muselymfom L5178Y-celler og i et dosisafhængigt studie af molekylære mekanismer i murine knoglemarvsceller. In vitro og in vivo fundene tilskrives den farmakologiske virkningsmekanisme.

Reproduktionstoksicitet

Der blev observeret en stigning i tidlig resorption hos hunrotter (dosis \geq 30 mg/kg). Prostataatrofi ledsaget af nedsat sekretionsgranulat, testikulær degeneration, oligospermi og øget epididymis debris blev observeret hos hunde ved eksponering svarende til 0,41-0,69 af det humane kliniske AUC og var ikke fuldstændigt reversibelt efter en 4 ugers restitutionsperiode.

Sandsynligheden for at panobinostat øgede risikoen for føtal død og udvikling af skeletale anomalier forudsiges at være høj baseret på dyredata. Der sås embryo-føtal letalitet og stigning i skeletalanomalier (ekstra sternumled, ekstra ribben, stigning i mindre skeletvariationer, forsinket ossifikation og variationer af sternumled) ved højere eksponering svarende til 0,25 af det humane kliniske AUC.

Panobinostats virkninger på fødslen og den postnatale udvikling og modning er ikke blevet evalueret i dyreforsøg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Kapselindhold

Magnesiumstearat
Mannitol
Mikrokrystallinsk cellulose
Prægelatiniseret stivelse (majs)

Kapslen

Farydak 10 mg hårde kapsler

Gelatine
Titandioxid (E171)
Brilliant blue FCF (E133)
Jernoxid, gul (E172)

Farydak 15 mg hårde kapsler

Gelatine
Titandioxid (E171)
Jernoxid, gul (E172)
Jernoxid, rød (E172)

Farydak 20 mg hårde kapsler

Gelatine
Titandioxid (E171)
Jernoxid, rød (E172)

Trykfarve

Jernoxid, sort (E172)
Propylenglycol (E1520)
Schellak-glasur

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PCTFE/Alu-bliester med 6 kapsler.

Pakninger med 6, 12 eller 24 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Wien
Østrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Farydak 10 mg hårde kapsler

EU/1/15/1023/001-003

Farydak 15 mg hårde kapsler

EU/1/15/1023/004-006

Farydak 20 mg hårde kapsler

EU/1/15/1023/007-009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 28. august 2015

Dato for den seneste fornyelse: 28. april 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

24/04/2023

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.