

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Farydak 10 mg kova kapseli  
Farydak 15 mg kova kapseli  
Farydak 20 mg kova kapseli

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Farydak 10 mg kova kapseli

Yksi kova kapseli sisältää vedetöntä panobinostaattilaktaattia vastaten 10 mg panobinostaattia.

Farydak 15 mg kova kapseli

Yksi kova kapseli sisältää vedetöntä panobinostaattilaktaattia vastaten 15 mg panobinostaattia.

Farydak 20 mg kova kapseli

Yksi kova kapseli sisältää vedetöntä panobinostaattilaktaattia vastaten 20 mg panobinostaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Kapseli, kova (kapseli).

Farydak 10 mg kova kapseli

Vaaleanvihreä, läpinäkymätön, kova liivatekapseli (15,6 - 16,2 mm), jossa valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta; kapselin hattuosaa kiertää mustalla musteella painettu merkintä ”LBH 10 mg”, ja sen runko-osaa kiertää kaksi mustalla musteella painettua raitaa.

Farydak 15 mg kova kapseli

Oranssi, läpinäkymätön, kova liivatekapseli (19,1 - 19,7 mm), jossa valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta; kapselin hattuosaa kiertää mustalla musteella painettu merkintä ”LBH 15 mg”, ja sen runko-osaa kiertää kaksi mustalla musteella painettua raitaa.

Farydak 20 mg kova kapseli

Punainen, läpinäkymätön, kova liivatekapseli (19,1 - 19,7 mm), jossa valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta; kapselin hattuosaa kiertää mustalla musteella painettu merkintä ”LBH 20 mg”, ja sen runko-osaa kiertää kaksi mustalla musteella painettua raitaa.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Farydak on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa uusiutunutta ja/tai refraktorista multippelia myeloomaa sairastaville aikuispotilaille, jotka ovat saaneet ainakin kahta edeltävää hoitoa mukaan lukien bortetsomibi ja immunomodulaattori.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Farydak-hoidon aloittamisesta vastaa lääkäri, jolla on kokemusta syöpähoitojen toteuttamisesta.

### Annostus

Panobinostaatin suositeltava aloitusannos on 20 mg suun kautta kerran vuorokaudessa 21-päiväisen hoitojakson päivinä 1, 3, 5, 8, 10 ja 12. Potilaita hoidetaan aluksi 8 hoitojakson ajan. Jos potilas hyötyy kliinisesti hoidosta, on suositeltavaa jatkaa sitä vielä 8 hoitojakson ajan. Hoidon kokonaiskesto on enintään 16 hoitojaksoa (48 viikkoa).

Panobinostaatti annetaan yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa taulukoissa 1 ja 2 esitettävällä tavalla. Ennen yhdistelmähoidon aloittamista on tutustuttava bortetsomibin ja deksametasonin valmisteyhteenvetoihin ja selvítettävä, onko annoksen pienentäminen tarpeen.

Suosíteltava bortetsomibiannos on 1,3 mg/m<sup>2</sup> injektiona. Suosíteltava deksametasoniannos on 20 mg suun kautta täyteen vatsaan.

**Taulukko 1 Panobinostaatin, bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoidon annostelun suosíteltu aikataulu (hoitojaksot 1–8)**

Hoitojaksot 1–8 (3 viikon hoitojaksot)	Viikko 1 Päivät						Viikko 2 Päivät						Viikko 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Tauko
Bortetsomibi	1			4			8			11			Tauko
Deksametasoni	1	2		4	5		8	9		11	12		Tauko

**Taulukko 2 Panobinostaatin, bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoidon annostelun suosíteltu aikataulu (hoitojaksot 9–16)**

Hoitojaksot 9–16 (3 viikon hoitojaksot)	Viikko 1 Päivät						Viikko 2 Päivät						Viikko 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Tauko
Bortetsomibi	1						8						Tauko
Deksametasoni	1	2					8	9					Tauko

### Seurantasuosítukset

#### *Veriarvot*

Täydellinen verenkuvaa on määritettävä ennen panobinostaattihoidon aloittamista. Lähtötilanteessa trombosyyttiarvon on oltava  $\geq 100 \times 10^9/l$  ja absoluuttisen neutrofiiliarvon (ANC)  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ . Täydellistä verenkuvaa on seurattava tiheästi hoidon aikana (varsinkin ennen jokaista bortetsomibi-injektiota, eli hoitojaksojen 1 - 8 päivinä 1, 4, 8 ja 11 sekä hoitojaksojen 9 - 16 päivinä 1 ja 8), erityisesti trombosytopenian varalta (ks. kohta 4.4). Ennen jokaisen panobinostaatin, bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoidon alkua trombosyyttiarvon on oltava vähintään  $\geq 100 \times 10^9/l$  (ks. kohta 4.4). Tarvetta täydellisen verenkuvan lisämäärittelyyn taukojen aikana (esim. päivinä 15 ja/tai 18) on harkittava etenkin  $\geq 65$ -vuotiailla potilailla sekä potilailla, joiden trombosyyttiarvot lähtötilanteessa ovat alle  $150 \times 10^9/l$ .

#### *EKG*

Panobinostaatti saattaa pidentää QT<sub>c</sub>-aikaa (ks. kohta 4.4). Näin ollen potilaalle on tehtävä EKG-tutkimus ennen hoidon aloittamista ja se on toistettava säännöllisesti ennen jokaista hoitojaksoa. QT<sub>cf</sub>-ajan on oltava  $< 480$  ms ennen panobinostaattihoidon aloittamista (ks. jäljempänä oleva annosmuutoksia koskeva kohta ja kohta 4.4).

#### *Veren elektrolyyttipitoisuudet*

Veren elektrolyyttipitoisuudet, etenkin kalium-, magnesium- ja fosforipitoisuudet, on mitattava

lähtötilanteessa ja niitä on seurattava säännöllisesti kliinisen tarpeen mukaan etenkin, jos potilaalla on ripulia. Jos pitoisuudet ovat poikkeavat, ne on korjattava kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

#### *Maksan toimintakokeet*

Maksan toimintaa on seurattava ennen hoitoa ja säännöllisesti hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan; tämä koskee etenkin maksan vajaatoimintapotilaita (ks. kohta 4.4).

#### *Kilpirauhasen toimintakokeet*

Lievää kilpirauhasen vajaatoimintaa raportoitiin potilailla, jotka saivat panobinostaattia + bortetsomibia + deksametasonia tutkimuksessa D2308. Heistä muutama tarvitsi hoitoa (ks. kohta 4.4). Kilpirauhasen ja aivolisäkkeen toimintaa on seurattava hormonitasojen mittauksilla (esim. vapaa T4 ja TSH) kliinisen tarpeen mukaan.

#### Annosmuutokset

Hoitoannosta ja/tai -aikataulua voidaan joutua muuttamaan yksilöllisen siedettävyyden perusteella. Jos potilaalle kehittyi haittavaikutus, hoidon jatkaminen päätetään kliinisen harkinnan perusteella.

Jos annosvähennys on tarpeen, panobinostaattiannosta pienennetään 5 mg kerrallaan (eli 20 milligrammasta 15 milligrammaan tai 15 milligrammasta 10 milligrammaan). Annosta ei saa pienentää alle 10 milligrammaan, ja hoitoaikataulu on pidettävä ennallaan (3 viikon hoitajakso).

#### *Trombosytopenia*

Trombosyyttiarvoja on seurattava ennen kutakin bortetsomibiannosta (eli hoitajaksojen 1 - 8 päivinä 1, 4, 8 ja 11, ks. taulukko 1; sekä hoitajaksojen 9 - 16 päivinä 1 ja 8, ks. taulukko 2). Jos potilaalle kehittyi trombosytopenia, panobinostaatti voidaan joutua tilapäisesti tauottamaan ja myöhempiä annoksia täytyy mahdollisesti pienentää (ks. taulukko 3). Jos potilaan verihutalemäärä on  $< 50 \times 10^9/l$  (komplikaationa verenvuotoa) tai  $< 25 \times 10^9/l$ , Farydak-hoito tauotetaan ja aloitetaan uudelleen aiempaa pienemmällä annoksella, kunnes trombosyyttiarvo on korjautunut tasolle  $\geq 50 \times 10^9/l$ . Trombosyyttiarvoja on seurattava vähintään kaksi kertaa viikossa, kunnes ne ovat  $\geq 50 \times 10^9/l$ . Trombosyyttisiirrot voivat olla aiheellisia kliinisen harkinnan mukaan (ks. kohta 4.4). Hoidon lopettamista voidaan harkita, jos trombosytopenia ei korjaannu jäljempänä kuvatuista hoidon muutoksista huolimatta ja/tai potilas tarvitsee toistuvia trombosyyttisiirtoja. Myös bortetsomibiannoksen muuttamista voidaan harkita (ks. bortetsomibin valmisteyhtenveto sekä taulukko 3).

**Taulukko 3 Suositukset annosten muuttamiseen trombosytopeniatapauksissa**

Trombosytopenian aste hoitopäivänä	Panobinostaattialoitusannoksen muutos	Panobinostaattiannos, kun trombosytopenia korjaantunut asteeseen 2 ( $\geq 50 \times 10^9/l$ )	Bortetsomibi-aloitusannoksen muutos	Bortetsomibiannos, kun trombosytopenia korjaantunut asteeseen 2 ( $\geq 50 \times 10^9/l$ )	
				1 annos jäänyt väliin	Yli 1 annos jäänyt väliin
Aste 3: Trombosyytit $< 50 \times 10^9/l$ ja verenvuotoa	Annos jätetään väliin	Hoito aloitetaan uudestaan aiempaa pienemmällä annoksella	Annos jätetään väliin	Hoito aloitetaan uudestaan samalla annoksella kuin aiemmin	Hoito aloitetaan uudestaan aiempaa pienemmällä annoksella
Aste 4: Trombosyytit $< 25 \times 10^9/l$	Annos jätetään väliin	Hoito aloitetaan uudestaan aiempaa pienemmällä annoksella	Annos jätetään väliin	Hoito aloitetaan uudestaan samalla annok-	Hoito aloitetaan uudestaan aiempaa pienem-

				sella kuin aiemmin	mällä annoksella
--	--	--	--	-----------------------	---------------------

*Ruoansulatuskanavaan kohdistuva toksisuus*

Panobinostaattihoitoa saavilla potilailla esiintyy hyvin yleisesti ruoansulatuskanavaan kohdistuvaa toksisuutta. Jos potilaalla on ripulia ja pahoinvointia tai oksentelua, voi olla tarpeen tauottaa hoito tilapäisesti tai pienentää annosta taulukossa 4 esitettävällä tavalla.

**Taulukko 4 Suositellut annosmuutokset ruoansulatuskanavaan kohdistuvan toksisuuden yhteydessä**

<b>Haittavaikutus</b>	<b>Aste hoitopäivänä</b>	<b>Panobinostaatin aloitusannoksen muutos</b>	<b>Panobinostaatin annos, kun haittavaikutus korjautuu astetta <math>\leq 1</math> vastaavaksi</b>	<b>Bortetsomibin aloitusannoksen muutos</b>	<b>Bortetsomibin annos, kun haittavaikutus korjautuu astetta <math>\leq 1</math> vastaavaksi</b>
Ripuli	Aste 2 ripulilääkkeestä huolimatta	Annos jätetään väliin	Jatketaan samalla annoksella	Annos jätetään väliin	Jatketaan pienemmällä annoksella tai siirrytään kerran viikossa tapahtuvaan annosteluun
	Aste 3 ripulilääkkeestä huolimatta	Annos jätetään väliin	Jatketaan pienemmällä annoksella	Annos jätetään väliin	Jatketaan pienemmällä annoksella tai samalla annoksella, mutta kerran viikossa
	Aste 4 ripulilääkkeestä huolimatta	Lopetetaan pysyvästi		Lopetetaan pysyvästi	

On suositeltavaa antaa potilaalle ripulilääkettä (esim. loperamidia) heti, kun ensimerkkejä vatsan kouristuksista, ulosteiden löysyydestä tai ripulin alkamisesta ilmenee.

Jos potilaalla on asteen 3 pahoinvointia tai asteen 3 tai 4 oksentelua pahoinvointilääkkeestä huolimatta, panobinostaattihoito on tauotettava tilapäisesti. Sitä jatketaan pienemmällä annoksella, kun haittavaikutus lievittyy astetta 1 vastaavaksi.

Profylaktista pahoinvointilääkitystä annetaan lääkärin harkinnan mukaan ja paikallisten käytäntöjen mukaisesti (ks. kohta 4.4).

## Neutropenia

Neutropenia voi edellyttää annoksen pienentämistä tilapäisesti tai pysyvästi. Panobinostaatin tauottamista ja sen annoksen pienentämistä koskevat ohjeet esitetään taulukossa 5.

**Taulukko 5 Suositellut annosmuutokset neutropenian yhteydessä**

Neutropenian aste hoitopäivänä	Panobinostaatin aloitusannoksen muutos	Panobinostaattiannos, kun neutropenia korjautuu astetta 2 vastaavaksi (< 1,5–1,0 x 10 <sup>9</sup> /l)	Bortetsomibin aloitusannoksen muutos	Bortetsomibiannos, kun neutropenia korjautuu astetta 2 vastaavaksi (< 1,5–1,0 x 10 <sup>9</sup> /l)
Asteen 3 neutropenia (< 1,0–0,5 x 10 <sup>9</sup> /l)	Annos jätetään väliin	Jatketaan samalla annoksella	Annos jätetään väliin	Jatketaan samalla annoksella
Asteen 4 neutropenia (< 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l) tai kuumeinen neutropenia (< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l ja kuume ≥ 38,5 °C)	Annos jätetään väliin	Jatketaan pienemmällä annoksella	Annos jätetään väliin	Jatketaan samalla annoksella

Jos potilaalla on asteen 3 tai 4 neutropenia, lääkärin on harkittava kasvutekijähoidon (esim. G-CSF) käyttöä paikallisten ohjeiden mukaisesti. Hoidon lopettamista voidaan harkita, jos neutropenia ei lieviy annosmuutoksista ja/tai paikallisen hoitokäytännön ja hoitosuositusten mukaisen granulosityttikasvutekijähoidon aloittamisesta huolimatta ja/tai jos potilaalla on vaikeita sekundaari-infektioita.

### *QT<sub>c</sub>-ajan piteneminen*

Jos potilaan QT-aika on pitkä ennen panobinostaattihoidon aloittamista (QT<sub>CF</sub> ≥ 480 ms lähtötilanteessa), hoidon aloittamista on siirrettävä, kunnes lääkkeenottoa edeltävä keskimääräinen QT<sub>CF</sub>-aika on palautunut < 480 millisekuntiin. Lisäksi mahdolliset seerumin kalium-, magnesium- tai fosforipitoisuuksien poikkeavuudet on korjattava ennen Farydak-hoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

Jos QT-aika pitenee hoidon aikana:

- Annos jätetään väliin, jos QT<sub>CF</sub> on ≥ 480 ms tai yli 60 ms lähtötilanteen arvoa pidempi.
- Jos pidentynyt QT-aika korjautuu 7 päivän kuluessa, hoito aloitetaan uudelleen aiemmalla annoksella (QT-ajan ensimmäisellä pitenemiskerralla) tai aiempaa pienemmällä annoksella (QT-ajan pitenemisen uusiuduttua).
- Jos pidentynyt QT-aika ei korjaudu 7 päivän kuluessa, hoito on lopetettava.
- Jos QT<sub>CF</sub>-aika on milloin tahansa yli 500 ms, Farydak-hoito on lopetettava pysyvästi.

### *Muut haittavaikutukset*

Jos potilaalla on jokin vaikea haittavaikutus eikä kyseessä ole trombosytopenia, ruoansulatuskanavaan kohdistuva toksisuus, neutropenia eikä QT<sub>c</sub>-ajan piteneminen, noudatetaan seuraavaa suositusta:

- CTC-luokituksen asteen 2 mukaisen toksisuuden uusiutuessa tai CTC-luokituksen asteen 3 tai 4 mukaisen toksisuuden yhteydessä annokset jätetään väliin, kunnes haittavaikutus on lievittänyt CTC-luokituksen astetta ≤ 1 vastaavaksi. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan aiempaa pienemmällä annoksella.
- CTC-luokituksen asteen 3 tai 4 mukaisen toksisuuden uusiutuessa voidaan harkita annoksen pienentämistä uudelleen, kun haitallinen reaktio on lievittänyt CTC-luokituksen astetta ≤ 1 vastaavaksi.

### *Erityisryhmät*

#### *Munuaisten vajaatoimintapotilaat*

Panobinostaatin plasma-altistuksessa ei tapahdu muutoksia, jos syöpäpotilaalla on lievä–vaikea munuaisten vajaatoiminta. Aloitusannosta ei siis tarvitse muuttaa. Panobinostaattia ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD), eikä dialyysipotilailla (ks. kohta 5.2).

#### *Maksan vajaatoimintapotilaat*

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistuneilla syöpäpotilailla oli maksan vajaatoiminta, todettiin, että

panobinostaatin plasma-altistus suureni 43 % (1,4-kertaiseksi) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja 105 % (2-kertaiseksi) keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta, on panobinostaattihoito aloitettava pienennetyillä 15 mg:n annoksilla ensimmäisen hoitajakson ajan. Annoksen suurentamista 15 mg:sta 20 mg:aan voidaan harkita potilaan sietokyvyn mukaan. Jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta, hoidon alussa käytetään ensimmäisen hoitajakson ajan pienempää 10 mg:n panobinostaattiannosta. Annosta voidaan suurentaa 10 mg:sta 15 mg:aan potilaskohtaisen siedettävyyden perusteella. Näiden potilaiden kohdalla panobinostaattihoiton aikana tarvitaan tavallista tiheämpää seurantaa etenkin annosta suurennettaessa. Panobinostaattia ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, sillä tästä potilasryhmästä ei ole kokemusta eikä turvallisuustietoja. On myös harkittava bortetsomibiannoksen muuttamista (ks. bortetsomibin valmisteyhteenvedo ja taulukko 6).

**Taulukko 6 Suositeltava aloitusannoksen muutos maksan vajaatoimintapotilaille**

Maksan vajaatoiminnan aste*	Bilirubiinipitoisuus	ASAT-pitoisuus (SGOT)	Panobinostaatin aloitusannoksen muutos	Bortetsomibin aloitusannoksen muutos
Lievä	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	Panobinostaattiannos pienennetään ensimmäisellä hoitajaksoilla 15 mg:aan. Myöhemmillä hoitajaksoilla harkitaan annoksen suurentamista 20 mg:aan potilaskohtaisen siedettävyyden perusteella.	Ei muutosta
	$> 1,0 \times \text{ULN}$ ja $\leq 1,5 \times \text{ULN}$	Mikä tahansa		
Keskivaikea	$> 1,5 \times \text{ULN}$ ja $\leq 3,0 \times \text{ULN}$	Mikä tahansa	Panobinostaattiannos pienennetään ensimmäisellä hoitajaksoilla 10 mg:aan. Myöhemmillä hoitajaksoilla harkitaan annoksen suurentamista 15 mg:aan potilaskohtaisen siedettävyyden perusteella.	Bortetsomibiannos pienennetään ensimmäisellä hoitajaksoilla tasolle $0,7 \text{ mg/m}^2$ . Myöhemmillä hoitajaksoilla harkitaan annoksen suurentamista tasolle $1,0 \text{ mg/m}^2$ tai annoksen pienentämistä edelleen tasolle $0,5 \text{ mg/m}^2$ potilaskohtaisen siedettävyyden perusteella.
ASAT = aspartaattiaminotransferaasi SGOT = seerumin glutamaatti-oksaloasetaatti-transaminaasi ULN = viitealueen yläraja * Perustuu NCI:n CTEP-luokitukseen				

#### *Iäkkäät potilaat*

Yli 65-vuotiailla potilailla tiettyjen haitallisten reaktioiden esiintymistiheys oli suurempi kuin muilla, ja he lopettivat useammin hoidon haitallisten reaktioiden vuoksi. On suositeltavaa, että yli 65-vuotiaita potilaita seurataan tavallista tiheämmin etenkin trombosytopenian ja ruoansulatuskanavaan kohdistuvan toksisuuden varalta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Yli 75-vuotiaiden potilaiden kohdalla voidaan harkita yhdistelmähoidon eri lääkkeiden aloitusannosten tai antoaikataulun muuttamista potilaan yleisvoinnin ja muiden samanaikaisten sairauksien mukaisesti. Panobinostaatti voidaan aloittaa 15 mg:n annoksella, ja jos ensimmäinen hoitajakso on hyvin siedetty, annos voidaan suurentaa toisella hoitajaksolla 20 milligrammaan. Bortetsomibi voidaan aloittaa annoksella 1,3 mg/m<sup>2</sup> kerran viikossa päivinä 1 ja 8 ja deksametasoni 20 mg:n annoksella päivinä 1 ja 8.

#### *Pediatriset potilaat*

Panobinostaattia ei ole asianmukaista käyttää alle 18 vuoden ikäisten lasten multippelin myelooman hoitoon (ks. kohta 5.2).

#### *Voimakkaat CYP3A4:n estäjät*

Panobinostaattiannosta on pienennettävä 10 mg:aan potilaille, jotka samanaikaisesti käyttävät voimakkaita CYP3A:n ja/tai P-gp:n estäjiä, kuten ketokonatsolia, itrakonatsolia, vorikonatsolia, ritonaviiria, sakinaviiria, telitromysiiniä, posakonatsolia ja nefatsodonia (ks. kohta 4.5). Mikäli potilas tarvitsee jatkuvaa hoitoa voimakkaalla CYP3A4:n estäjällä, voidaan harkita panobinostaattiannoksen suurentamista 10 mg:sta 15 mg:aan potilaan sietokyvyn mukaan.

Panobinostaattihoitoa ei pidä antaa potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta ja samanaikainen lääkitys voimakkaalla CYP3A4:n estäjällä, sillä kokemus ja turvallisuustiedot tällaisten potilaiden hoidosta puuttuvat.

Hoitoa voimakkailla CYP3A:n estäjillä ei pidä aloittaa potilaille, joiden panobinostaattiannosta on jo pienennetty haitallisten reaktioiden vuoksi. Jos edellä mainitun kaltaista hoitotilannetta ei voida välttää, on potilasta seurattava huolellisesti ja annosten pienentämistä edelleen tai hoidon keskeyttämistä on harkittava kliinisen tilanteen mukaan (ks. kohta 4.5).

#### Antotapa

Farydak otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa ainoastaan hoitoaikataulun mukaisina päivinä, kunakin päivänä samaan aikaan. Kapselit nielaistaan kokonaisina veden kera, ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2). Kapseleita ei saa avata, murskata tai pureskella. Jos annos jää väliin, se voidaan ottaa enintään 12 tunnin kuluttua määrätystä lääkkeenottoajankohdasta. Jos potilas oksentaa, hänen ei pidä ottaa ylimääräistä annosta, vaan seuraava annos otetaan tavanomaiseen tapaan lääkemääräyksen mukaan.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.  
Imetys (ks. kohta 4.6).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Panobinostaattia käytetään yhdistelmähoidon osana, joten ennen panobinostaattihoitoa on tutustuttava myös bortetsomibin ja deksametasonin valmisteyhteenvetoihin.

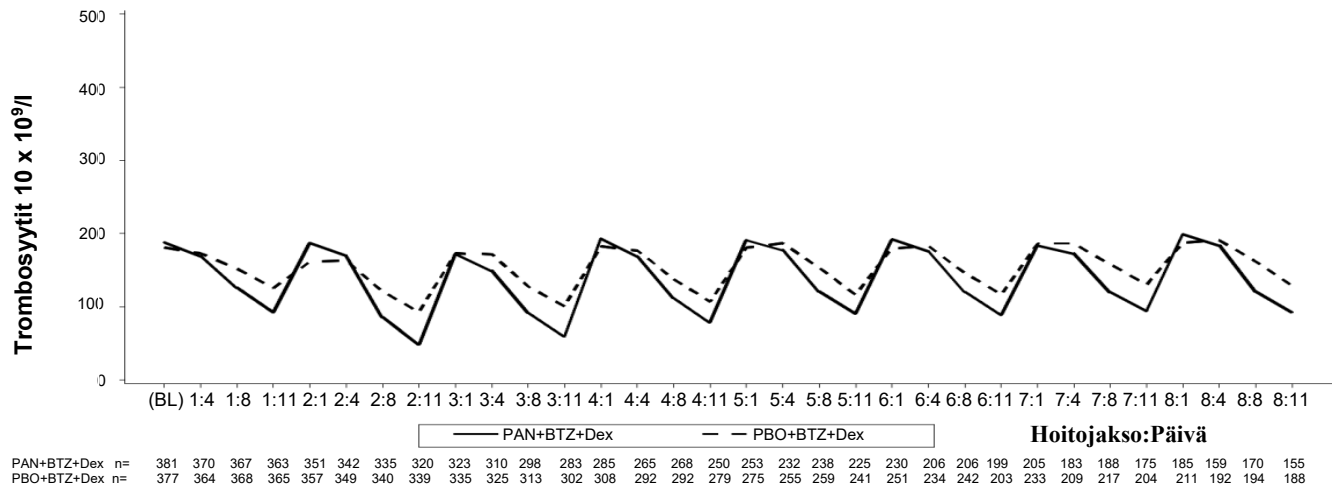
#### Verisolumäärien väheneminen

Panobinostaattihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu hematologisia haittavaikutuksia, mm. vaikeaa trombositopeniaa, neutropeniaa ja anemiaa (CTC-luokituksen asteet 3 ja 4). Näin ollen ennen panobinostaattihoitoa on määritettävä täydellinen verenkuvaa, ja tiheä seuranta on tarpeen hoidon aikana (etenkin ennen kutakin bortetsomibi-injektiota bortetsomibin valmisteyhteenvetossa kuvattuun tapaan).

Trombosyyttiarvon on oltava  $\geq 100 \times 10^9/l$  ja absoluuttisen neutrofiiliarvon  $\geq 1,0 \times 10^9/l$  ennen hoidon aloittamista. Ennen kunkin hoitajakson alkua trombosyyttiarvon on oltava  $\geq 100 \times 10^9/l$  (ks. kohta 4.2).

Vaiheen III tutkimuksessa trombosytopenia korjautui yleensä lähtötasolle seuraavan 21-päiväisen hoitajakson alkuun mennessä (ks. kuva 1). Asteiden 3 ja 4 trombosytopenian alkamiseen kulunut mediaaniaika oli yksi kuukausi ja korjautumiseen kulunut mediaaniaika 12 vrk.

**Kuva 1 Mediaanitrombosyyttiärvot ajan kuluessa (Tutkimus D2308, turvallisuuspopulaatio, hoitajakset 1 - 8)**



PAN = panobinostaatti  
 BTZ = bortetsomibi  
 Dex = deksametasoni

Jos potilaalla on CTC-luokituksen asteen 3 trombosytopenia (trombosyyttiärvot <math> < 50 \times 10^9/l </math> ja verenvuotoa), panobinostaattihoidon on ehkä tauotettava tilapäisesti ja/tai myöhempiä annoksia on ehkä pienennettävä. Trombosyyttisiirrot voivat olla aiheellisia kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

### Verenvuoto

Panobinostaattihoidon aikana on ilmoitettu verenvuotoa. CTC-luokituksen asteen 3 tai 4 verenvuotoa ilmoitettiin 4,2 %:lla potilaista. Mukana oli kuolemaan johtaneita verenvuotoja ruoansulatuskanavaan ja keuhkoihin. Lääkärien ja potilaiden on siis oltava tietoinen suurentuneesta trombosytopenian riskistä ja verenvuodon mahdollisuudesta etenkin, jos potilaalla on hyytymishäiriö tai hän saa pitkäaikaista antikoagulanttihoitoa.

### Infektiot

Panobinostaattia käyttävillä potilailla on ilmoitettu paikallisia ja systeemisiä infektioita, mm. keuhkokuumetta, muita bakteeri-infektioita, invasiivisia sieni-infektioita kuten aspergilloosia ja kandidiaasia sekä virusinfektioita kuten hepatiitti B -infektioita ja herpes simplex -infektioita. Jotkin näistä infektioista (esim. keuhkokuume) ovat olleet vaikeita (esim. johtaneet sepsikseen, hengitysvajaukseen tai monielinvaurioon) ja johtaneet kuolemaan (ks. kohta 4.8). On huomattava, että asteen 3 neutropeniaa todettiin 28 %:lla ja asteen 4 neutropeniaa 7 %:lla potilaista, mutta kuumeista neutropeniaa 1 %:lla (ks. kohta 4.8). Lääkärien ja potilaiden on oltava tietoinen panobinostaattihoidon liittyvästä suurentuneesta infektioriskistä.

Farydak-hoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaalla on aktiivinen infektio. Aiemmat infektiot on hoidettava ennen lääkityksen aloittamista. Potilaita on seurattava infektioiden oireiden ja löydösten varalta panobinostaattihoidon aikana. Jos potilaalla todetaan infektio, asianmukainen infektiolääkitys on aloitettava ripeästi ja Farydak-hoidon tauottamista tai lopettamista on harkittava.

Jos potilaalla todetaan invasiivinen systeminen sieni-infektio, panobinostaattihoidon on lopetettava ja



asianmukainen sienilääkitys on aloitettava.

### Ruoansulatuskanavan häiriöt

Farydak-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu vaikeaa pahoinvointia, ripulia, ummetusta ja oksentelua, jotka ovat joskus vaatineet pahoinvointi- ja ripulilääkitystä (ks. kohta 4.8). Nestetasapainoa ja veren elektrolyyttipitoisuuksia, etenkin kalium-, magnesium- ja fosfaattipitoisuuksia, on seurattava säännöllisesti hoidon aikana ja ne on korjattava kliinisen harkinnan mukaan, jotta mahdolliselta nestehukalta ja elektrolyyttihäiriöiltä vältytään (ks. kohta 4.2).

Profylaktista pahoinvointilääkitystä (esim. proklooriperatsiini) voidaan harkita lääkärin päätöksellä ja paikallisten käytäntöjen mukaisesti. Pahoinvointilääkkeitä, joihin tiedetään liittyvän QT-ajan pitenemisen riski (esim. dolasetroni, granisetroni, ondansetroni ja tropisetroni), on käytettävä varoen (ks. kohta 4.5).

On suositeltavaa antaa potilaalle ripulilääkettä (esim. loperamidia) tai muuta lisähoitoa paikallisten hoitosuositusten mukaisesti heti, kun ensimerkkejä vatsan kouristuksista, ulosteiden löysyydestä tai ripulin alkamisesta ilmenee. Neste- ja elektrolyyttihukkaa voidaan korvata antamalla asianmukaisia valmisteita laskimoon. Laksatiivisesti vaikuttavien lääkevalmisteiden käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä ne saattavat pahentaa ripulia. Potilaita on kehoitettava keskustelemaan lääkärinsä kanssa kaikkien laksatiivisten valmisteiden käytöstä.

### EKG-muutokset

Panobinostaatti saattaa hidastaa sydämen kammioiden repolarisaatiota (pidentää QT-aikaa).

Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa, jossa potilaat saivat 20 mg:n Farydak-annoksia yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa, ei ilmoitettu yhtään tapausta, jossa QTcF-aika olisi pidentynyt yli 500 ms pituiseksi. Yhdistetyt kliiniset tiedot yli 500 potilaasta, jotka saivat panobinostaattia yksinään eri käyttöaiheiden hoitoon ja eri annostasoilla, ovat osoittaneet, että CTC-luokituksen asteen 3 mukaisen QTc-ajan pitenemisen (QTcF > 500 ms) ilmaantuvuus oli yhteensä noin 1 % ja vähintään 60 mg annoksia saaneilla vähintään 5 %; kääntyvien kärkien takykardiaa ei todettu.

Lisäanalyysin tulokset viittaavat siihen, että riski QTc-ajan pitenemiselle ei suurene ajan mittaan (ks. kohta 4.2).

QTcF-ajan on oltava < 480 ms ennen Farydak-hoidon aloittamista.

Elektrolyyttipitoisuuksien (esim. kalium, magnesium ja fosfori) ja EKG:n asianmukainen seuranta on tarpeen lähtötilanteessa ja säännöllisesti hoidon aikana etenkin, jos potilaalla on vaikea ruoansulatuskanavaan kohdistuva haittavaikutus (ks. kohta 4.2).

Farydak-hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on pitkä QTc-aika tai riski QTc-ajan pitenemiselle on merkittävä. Tämä koskee seuraavia potilasryhmiä:

- potilaat, joilla on pitkä QT -oireyhtymä
- potilaat, joilla on huonossa hoitotasapainossa oleva tai merkittävä sydänsairaus, esim. tuore sydäninfarkti, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, epästabili angina pectoris tai kliinisesti merkittävä bradykardia.

Jos samanaikaisesti käytetään tunnetusti QTc-aikaa pidentäviä lääkevalmisteita, niiden käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.5).

Jos samanaikaisesti käytetään lääkeaineita, jotka saattavat suurentaa panobinostaatin pitoisuutta plasmassa (esim. voimakkaat CYP3A4:n estäjät), on annoksia säädettävä (ks. kohdat 4.5 ja 4.2).

## Maksatoksisuus

Panobinostaattihoidon aikana on ilmoitettu maksan toimintahäiriöitä, etenkin lievää, ohimenevää aminotransferaasiarvojen ja kokonaisbilirubiinipitoisuuden suurenemista.

Maksan toimintaa on seurattava ennen hoitoa ja säännöllisesti hoidon aikana. Jos maksan toimintakokeissa todetaan poikkeavuuksia (NCI:n CTEP-luokituksen mukaan), on suositeltavaa toteuttaa lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ehdotetut annosmuutokset ja seurata potilaan vointia, kunnes arvot normalisoituvat tai palaavat hoitoa edeltäneelle tasolle. Panobinostaattia ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, sillä tästä potilasryhmästä ei ole kokemusta eikä turvallisuustietoja. On myös harkittava bortetsomibiannoksen muuttamista (ks. bortetsomibin valmisteyhtenveto ja taulukko 6).

## Läkkäät potilaat

On suositeltavaa, että yli 65-vuotiaita potilaita seurataan tavallista tiheämmin etenkin trombosytopenian ja ruoansulatuskanavaan kohdistuvan toksisuuden varalta (ks. kohdat 4.8 ja 4.2).

Yli 75-vuotiaiden potilaiden kohdalla voidaan harkita yhdistelmähoidon eri lääkkeiden aloitusannosten tai antoaikataulun muuttamista potilaan yleisvoinnin ja muiden samanaikaisten sairauksien mukaisesti (ks. kohta 4.2).

## Voimakkaat CYP3A4:n indusoijat

Voimakkaat indusoijat saattavat heikentää panobinostaatin tehoa, joten samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4:n indusoiden, kuten esim. karbamatsepiinin, fenobarbitaalin, fenytoiinin, rifabutiinin, rifampisiinin ja mäkikuisman (*Hypericum perforatum*) kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5).

## Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten, jotka käyttävät panobinostaattia yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä vielä kolmen kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.5 ja 4.6 sekä bortetsomibi- ja deksametasonilääkkeiden valmisteyhtenvedot). Hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten on lisäksi käytettävä lääkkeitöntä lisäehkäisyä.

## Kilpirauhasen vajaatoiminta

Kilpirauhasen vajaatoimintaa raportoitiin kahdeksalla 381 potilaasta, jotka saivat panobinostaattia + bortetsomibia + deksametasonia tutkimuksessa D2308. Heistä kaksi tarvitsi hoitoa. Kilpirauhasen ja aivolisäkkeen toimintaa on seurattava hormonitasojen mittauksilla (esim. vapaa T4 ja TSH) kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Farydak metaboloituu sekä ei-CYP- että CYP-välitteisesti. Noin 40 % panobinostaatista metaboloituu CYP3A4-välitteisesti. CYP2D6- ja 2C19-välitteisesti tapahtuva metabolia oli vähäistä. CYP3A4-entsyymitoimintaan vaikuttavat lääkevalmisteet saattavat siis muuttaa panobinostaatin farmakokinetiikkaa. Panobinostaatti on P-gp:n substraatti.

## Aineet, jotka saattavat suurentaa plasman panobinostaattipitoisuuksia

Kun 20 mg:n panobinostaattikerta-annos annettiin yhdessä ketokonatsolin (vahva CYP3A:n estäjä) kanssa, panobinostaatin  $C_{max}$  suureni 1,6-kertaiseksi ja sen AUC 1,8-kertaiseksi verrattuna tilanteeseen, jossa panobinostaatti annettiin yksinään.

Panobinostaattiannosta on pienennettävä, jos potilas käyttää samanaikaisesti lääkevalmisteita, jotka ovat voimakkaita CYP3A4:n ja/tai P-gp:n estäjiä. Näitä ovat esimerkiksi ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, ritonaviiri, sakinaviiri, telitromysiini, posakonatsoli ja nefatsodoni (ks. kohta 4.2).

Potilaita on kehoitettava välttämään karambolaa, greippiä, greippimehua, granaattiomenaa ja granaattiomenamehua, sillä näiden tiedetään estävän sytokromi P450 3A4 -entsyymitoimintaa ja ne saattavat suurentaa panobinostaatin biologista hyötyosuutta.

#### Aineet, joiden oletetaan pienentävän panobinostaattipitoisuuksia

Noin 40 % panobinostaatista metaboloituu CYP3A4-välitteisesti. Multipppelin myelooman kliinisissä tutkimuksissa panobinostaattialtistus pieneni noin 20 %, kun samanaikaisesti käytettiin deksametasonia, joka on annosriippuvaisesti heikko/kohtalainen CYP3A4:n indusoija. Voimakkailla indusoijilla on oletettavasti voimakkaampi vaikutus, ja ne saattavat heikentää panobinostaatin tehoa. Näin ollen voimakkaiden CYP3A4:n indusoijien samanaikaista käyttöä on vältettävä. Niitä ovat esimerkiksi karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifabutiini, rifampisiini ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*).

#### Aineet, joiden pitoisuutta plasmassa panobinostaatti saattaa suurentaa

Panobinostaatti suurensi deksstrometorfaanin (CYP2D6:n substraatti)  $C_{max}$ -arvoa 1,8-kertaiseksi ja sen AUC-arvoa 1,6-kertaiseksi, eikä ole poissuljettua että vaikutus olisi tätäkin suurempi jonkin deksstrometorfaania herkemman CYP2D6-substraatin kanssa. Panobinostaatin käyttöä on vältettävä hoidettaessa potilaita, jotka käyttävät kapean terapeuttisen leveyden omaavia CYP2D6:n substraatteja (esim. pimotsidia ja muita vastaavia lääkkeitä). Kun Farydakia käytetään samanaikaisesti herkkien CYP2D6:n substraattien kanssa (esim. atomoksetiini, deksstrometorfaani, metoprololi, nebivololi, perfenatsiini ja pimotsidi), on CYP2D6-substraattien annosta titrattava yksilöllisesti potilaan sietokyvyn mukaan, ja potilaan tilaa on seurattava tiheästi mahdollisten haittavaikutusten varalta.

#### Aineet, joiden pitoisuutta plasmassa panobinostaatti saattaa pienentää

##### Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Tällä hetkellä ei tiedetä, voiko panobinostaatti mahdollisesti heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Lisäksi tilanteissa, joissa panobinostaattia annetaan yhdessä tunnetusti heikosta kohtalaiseen CYP3A4:n ja muiden entsyymien sekä kuljettajaproteiinien indusoijan deksametasonin kanssa, on huomioitava ehkäisyvalmisteiden mahdollisen tehon heikkenemisen riski. Hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten on lisäksi käytettävä lääkkeitöntä lisäehkäisyä.

Ei ole olemassa tietoja, jotka sulkisivat pois riskin sille, että panobinostaatti voisi toimia heikkona CYP3A4-entsyymien indusoijana ruoansulatuskanavassa. Tämä voisi mahdollisesti johtaa lievästi alentuneeseen altistukseen herkille CYP3A4:n substraateille.

#### Odotettavissa olevat farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

##### QT-ajan piteneminen

Prekliinisten ja kliinisten tietojen perusteella panobinostaatti voi pidentää QT-aikaa. Rytmihäiriölääkkeiden (esim. amiodaroni, disopyramidi, prokaiiniamidi, kinidiini ja sotaloli) ja muiden tunnetusti QT-aikaa pidentävien aineiden (esim. klorokiini, halofantriini, klaritromysiini, metadoni, moksifloksasiini, bepridiili ja pimotsidi) samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Pahoinvointilääkkeitä, joihin tiedetään liittyvän QT-ajan pitenemisen riski (esim. dolasetroni, granisetroni, ondansetroni ja tropisetroni), on käytettävä varoen (ks. kohta 4.4).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Naisten ja miesten ehkäisy

Eläinkoelöydösten perusteella todennäköisyys sille, että panobinostaatin anto raskaana oleville naisille

suurentaa sekä sikiökuoleman että luuston kehityshäiriöiden riskiä, on oletettavasti suuri. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on tehtävä raskaustesti ennen Farydak-hoidon aloitusta ja käytettävä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan viimeisen Farydak-annoksen jälkeen. Hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten on lisäksi käytettävä lääkkeitöntä lisäehkäisyä.

Panobinostaatilla on sytostaattinen/sytotoksinen vaikutus, joten se voi vaikuttaa hoidon aikana kehittyvien siittiöiden laatuun. Farydak-valmistetta käyttävien, seksuaalisesti aktiivisten miesten ja heidän naispuolisten kumppaneidensa on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää miehen hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan hänen viimeisen Farydak-annoksensa jälkeen.

Deksametasonin tiedetään olevan heikko tai kohtalainen CYP3A4:n ja muiden entsyymien ja kuljettajaproteiinien indusoija. Kun panobinostaatti annetaan yhdessä deksametasonin kanssa, on otettava huomioon, että hormonaalisen ehkäisyn teho voi heikentyä. Toistaiseksi ei tiedetä, heikentääkö panobinostaatti hormonaalisten ehkäisymenetelmien tehoa. Näin ollen hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten on käytettävä lisäksi lääkkeitöntä lisäehkäisyä.

### Raskaus

Farydak-valmisteen käyttöä raskauden aikana ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta ja alkio- ja sikiötoksisuutta (ks. kohta 5.3). Panobinostaatilla on sytostaattinen/sytotoksinen vaikutus, joten sikiöön mahdollisesti kohdistuva riski on suuri. Farydak-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoidon oletettu hyöty ylittää sikiöön mahdollisesti kohdistuvat riskit. Jos valmistetta käytetään raskauden aikana tai potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, potilaille on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö panobinostaatti ihmisen rintamaitoon. Lääkkeen sytostaattisen/sytotoksisen vaikutustavan vuoksi imetys on vasta-aiheista Farydak-hoidon aikana (ks. kohta 4.3).

### Hedelmällisyys

Ei-kliinisten löydösten perusteella Farydak-hoito saattaa heikentää miehen hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Farydak-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Huimausta voi esiintyä Farydak-valmisteen oton jälkeen (ks. kohta 4.8).

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Panobinostaatin turvallisuustietojen arviointi perustuu yhteensä 451 potilaaseen, joiden multippelia myeloomaa hoidettiin panobinostaatilla yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa, ja yhteensä 278 potilaaseen, joita hoidettiin panobinostaattimonoterapialla.

Jäljempänä kuvattavat turvallisuustiedot perustuvat vaiheen III kliniseen tutkimukseen (Panorama 1), jossa 381 potilasta sai multippelin myelooman hoitoon 20 mg panobinostaattia kerran vuorokaudessa kolme kertaa viikossa. Hoitoa annettiin 2 perättäisellä viikolla, minkä jälkeen oli 1 viikon tauko. Panobinostaattia käytettiin yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa. Tutkimuksessa altistuksen mediaanikesto oli 5,0 kk. 15,7 % potilaista altistui tutkimushoidolle  $\geq$  48 viikon ajan.

Yleisimpiä ei-hematologisia haittavaikutuksia olivat ripuli, uupumus, pahoinvointi ja oksentelu.

Hoidon aikana ilmenneitä hematologisia haittavaikutuksia olivat trombosytopenia, anemia, neutropenia ja lymfopenia.

1,3 %:lla potilaista QTcF-aika oli > 480 ms, mutta < 500 ms. 0,8 %:lla potilaista QTcF-aika muuttui > 60 ms lähtötasosta. Absoluuttinen QTcF-aika ei ollut yhdelläkään potilaalla yli 500 ms.

Sydäntapahtumia (useimpina eteisvärinää, takykardiaa, sydämentykytyksiä ja sinustakyardiaa) raportoitiin 17,6 %:lla ja pyörtymistä 6,0 %:lla panobinostaatti + bortetsomibi + deksametasoni -hoitoa saaneilla potilailla. Vastaavat luvut lumelääke + bortetsomibi + deksametasoni -hoitoa saaneiden ryhmässä olivat 9,8 % ja 2,4 %.

36,2 % potilaista lopetti hoidon haittatapahtumien takia syy-yhteydestä riippumatta. Yleisimpiä hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia olivat ripuli (4,5 %), voimattomuus ja uupumus (molemmat 2,9 %) ja keuhkokuume (1,3 %).

Hoidon aikana tapahtuneita muusta kuin tutkimuksen käyttöaiheesta (muita myeloomasta) johtuneita kuolemantapauksia ilmoitettiin 6,8 %:lla potilaista, jotka saivat panobinostaattia, bortetsomibia ja deksametasonia, ja 3,2 %:lla potilaista, jotka saivat lumetta, bortetsomibia ja deksametasonia.

#### Taulukko kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetuista haittavaikutuksista

Taulukossa 7 esitetään vaiheen III tutkimuksessa (Panorama 1) todetut haittavaikutukset. Haittavaikutukset esitetään MedDRA-luokituksen elinjärjestelmäluokittain. Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset on esitetty yleisyysjärjestyksessä yleisimmästä alkaen. Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset on esitetty vakavuusjärjestyksessä vakavimmasta alkaen. Lisäksi kunkin haittavaikutuksen yleisyysluokka perustuu seuraavaan luokitukseen (CIOMS III): hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\,000$ ) ja yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukossa 7 ilmoitetaan haittavaikutukset, joiden esiintyminen johtuu panobinostaatin lisäämisestä bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmään. Yleisyysluokka liittyy kaikkien näiden lääkevalmisteiden (panobinostaatti, bortetsomibi ja deksametasoni) yhdistelmään. Bortetsomibi- tai deksametasonihoitoon liittyvät haittavaikutukset, ks. kyseisen valmisteen valmisteyhteenveto.

#### **Taulukko 7 Multipplelia myeloomaa sairastavilla potilailla vaiheen III tutkimuksessa havaitut panobinostaatin haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Infektiot	Hyvin yleiset	Ylähengitystieinfektio, keuhkokuume
	Yleiset	Septinen sokki, virtsatieinfektio, virusinfektio, huuliherpes, <i>Clostridium difficile</i> -koliitti, välikorvatulehdus, selluliitti, sepsis, gastroenteriitti, alahengitystieinfektio, kandidiaasi
	Melko harvinaiset	Sienen aiheuttama keuhkokuume, B-hepatiitti, aspergilloosi
Veri ja imukudos <sup>a</sup>	Hyvin yleiset	Pansytopenia, trombosytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia, lymfopenia
Umpieritys	Yleiset	Hypotyreoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleiset	Ruokahalun heikkeneminen, hypofosfatemia <sup>a</sup> , hyponatremia <sup>a</sup> , hypokalemia <sup>a</sup>
	Yleiset	Hyperglykemia, nestehukka, hypoalbuminemia, nesteretentio, hyperurikemia, hypokalsemia, hypomagnesemia

Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleiset	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleiset	Huimaus, päänsärky
	Yleiset	Kallonsisäinen verenvuoto, pyörtyminen, vapina, makuaistin häiriöt
Silmät	Yleiset	Sidekalvon verenvuoto
Sydän	Yleiset	Bradykardia, eteisvärinä, sinustakykardia, takykardia, sydämentykytys
	Melko harvinaiset	Sydäninfarkti
Verisuonisto	Hyvin yleiset	Hypotensio
	Yleiset	Hypertensio, hematooma, ortostaattinen hypotensio
	Melko harvinaiset	Hemorraginen sokki
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleiset	Yskä, hengenahdistus
	Yleiset	Hengitysvajaus, rahinat, hengityksen vinkuminen, nenäverenvuoto
	Melko harvinaiset	Keuhkoverenvuoto, veriyskökset
Ruoansulatuskanavan häiriöt	Hyvin yleiset	Ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, dyspepsia
	Yleiset	Ruoansulatuskanavan verenvuoto, veri ulosteessa, gastriitti, huulitulehdus, vatsan pullotus, suun kuivuus, ilmavaivat
	Melko harvinaiset	Koliitti, verioksennus, ruoansulatuskanavan kipu
Maksa ja sappi	Yleiset	Maksan toiminnan poikkeavuus, hyperbilirubinemia <sup>a</sup>
Iho ja ihonalainen kudος	Yleiset	Ihomuutokset, ihottuma, punoitus
	Melko harvinaiset	Petekiat
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset	Nivelten turvotus
Munuaiset ja virtsatiet	Yleiset	Munuaisten vajaatoiminta, verivirtsaisuus, virtsainkontinenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Uupumus, ääreisosien turvotus, kuume, voimattomuus
	Yleiset	Vilunväristykset, yleinen sairaudentunne
Tutkimukset	Hyvin yleiset	Painon lasku
	Yleiset	Veren ureapitoisuuden suureneminen, glomerulusten suodatusnopeuden pieneneminen, veren alkalisen fosfataasipitoisuuden suureneminen, QT-ajan piteneminen EKG-tutkimuksessa, veren kreatiinipitoisuuden suureneminen <sup>a</sup> , ALAT-pitoisuuden (SGPT) suureneminen <sup>a</sup> , ASAT-pitoisuuden (SGOT) suureneminen <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Esiintymistiheys perustuu laboratorioarvoihin

### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

#### Ruoansulatuselimistö

Ruoansulatuskanavaan kohdistuva toksisuus, etenkin ripuli, pahoinvointi ja oksentelu, kuuluu yleisimmin raportoituihin haittavaikutuksiin. Kuitenkin vain suhteellisen pieni osa potilaista ilmoitti lopettaneensa hoidon näiden tapahtumien vuoksi; 4,5 % lopetti hoidon ripulin vuoksi ja 0,5 % pahoinvoinnin ja 0,5 % oksentelun vuoksi. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriinsä, jos heillä on vaikeaa ruoansulatuskanavaan kohdistuvaa toksisuutta. Annoksen muuttaminen tai hoidon lopettaminen voi olla tarpeen (ks. kohta 4.4).

### Trombosytopenia

Multipplel myelooman luonteen ja panobinostaatin ja sen kanssa käytettävän bortetsomibin tunnetun hematologisen toksisuuden vuoksi potilailla on usein todettu trombosytopeniaa, joka on usein ollut vaikeaa. CTC-luokituksen asteen 3 tai 4 trombosytopeniaa esiintyi 256 potilaalla, ja sen alkamiseen kulunut mediaaniaika oli yksi kuukausi. Trombosytopenia on kuitenkin korjautuvaa (korjautumiseen kulunut mediaaniaika 12 vrk), ja se yleensä hoituu annosmuutoksilla, hoidon tauottamisella ja mahdollisesti myös trombosyyttisiirroilla (ks. kohta 4.4). 33,3 % panobinostaatti + bortetsomibi + deksametasoni -lääkitystä saaneista potilaista ja 10,3 % lumelääke + bortetsomibi + deksametasoni -lääkitystä saaneista potilaista sai trombosyyttisiirtoja hoidon aikana.

Trombosytopenia johtaa harvoin hoidon lopettamiseen (1,6 % potilaista). Useimmilla potilailla, joilla oli trombosytopeniaa, ei ollut verenvuotoa. 20,7 %:lla potilaista oli verenvuotoa. Yleisimmin kyseessä oli nenäverenvuoto (4,7 %), hematooma (2,6 %) ja sidekalvon verenvuoto (2,1 %). CTC-luokituksen asteen 3 tai 4 verenvuotoa ilmoitettiin 4,2 %:lla potilaista. Yleisimmin kyseessä oli ruoansulatuskanavan verenvuoto. Viisi potilasta (1,3 %) kuoli verenvuototapauksiin liittyvien tapahtumien seurauksena. Verenvuotoihin kuolleista potilaista yhdellä oli asteen 4 trombosytopenia, kolmella asteen 3 trombosytopenia ja yhdellä asteen 1 trombosytopenia.

### Neutropenia

Tutkimuksen aikana määritettyjen laboratorioarvojen perusteella ilmoitettiin usein neutropeniaa (kaikki vaikeusasteet: 75 %). Uusi, vaikea neutropenia oli useimmiten astetta 3 (28 %), ja astetta 4 esiintyi huomattavasti harvemmin (6,6 %). Monille potilaille kehittyi neutropeniaa, mutta kuumeista neutropeniaa esiintyi vain pienellä osuudella hoidetuista potilaista (1,0 %, sekä CTC-luokituksen kaikki asteet että asteet 3 ja 4). Neutropeniapotilaat ovat alttiita infektioille. Useimmiten kyseessä on ylähengitystieinfektio tai keuhkokuume. Vain 0,3 %:lla potilaista hoito lopetettiin neutropenian vuoksi.

### Uupumus ja voimattomuus

Uupumusta esiintyi 41,2 %:lla potilaista ja voimattomuutta 22,0 %:lla. CTC-luokituksen asteen 3 uupumusta ilmoitettiin 15,7 %:lla potilaista ja asteen 4 uupumusta 1,3 %:lla. Asteen 3 voimattomuutta todettiin 9,4 %:lla potilaista. Kenelläkään potilaalla ei esiintynyt CTC-luokituksen asteen 4 voimattomuutta. Uupumus ja voimattomuus johtivat hoidon keskeyttämiseen 2,9 %:lla potilaista.

### Infektiot

Uusiutunutta tai refraktaaria multipplel myeloomaa sairastavat potilaat ovat alttiina infektioille. Asiaan mahdollisesti vaikuttavia tekijöitä voivat olla mm. aiempi kemoterapia, kantasolusiirto, taudin luonne ja Farydak-hoitoon liittyvä neutropenia tai lymfopenia. Yleisimmin ilmoitettuja infektioita ovat ylähengitystieinfektiot, keuhkokuume ja nenänielutulehdus. Keuhkokuumeesta tai sepsiksestä johtuvia kuolemantapauksia ilmoitettiin. Ilmoitusten mukaan 5 % potilaista lopetti hoidon infektioiden vuoksi.

### QT-ajan piteneminen ja poikkeavat EKG-löydökset

QT<sub>c</sub>-ajan pitenemistä todettiin, ja se oli useimmiten lievää: ilmoitusten mukaan 10,8 %:lla potilaista QT<sub>cf</sub>-aika oli > 450 ms, mutta ≤ 480 ms. 14,5 %:lla potilaista QT<sub>cf</sub>-aika piteni lähtötasosta enintään > 30 ms, mutta ≤ 60 ms. Yhdenkään potilaan QT<sub>cf</sub>-ajan ei ilmoitettu olleen > 500 ms.

EKG:n (elektrokardiogrammi) poikkeavuuksia on raportoitu panobinostaatti + bortetsomibi + deksametasoni -hoitoa saaneilla potilailla; pääosin ST-T-segmentin laskua (21,7 %) ja T-aallon muutoksia (39,6 %). Riippumatta tapahtumien kronologisesta järjestyksestä, pyörtymistä raportoitiin 9 %:lla potilaista, joilla ilmeni ST-T-segmentin laskua; 7,2 %:lla potilaista, joilla esiintyi T-aallon muutoksia ja 4,9 %:lla potilaista, joilla ei esiintynyt kumpaakaan näistä em. EKG-poikkeavuuksista. Samaten iskeemistä sydänsairautta (mukaan lukien sydäninfarkti ja sydänlihasiskemia) raportoitiin 4,5 %:lla potilaista, joilla ilmeni ST-T-segmentin laskua; 4,8 %:lla potilaista, joilla oli T-aallon muutoksia ja 2,7 %:lla potilaista, joilla ei ilmennyt kumpaakaan näistä EKG-poikkeavuuksista.

## Erityisryhmät

### Iäkkäät potilaat

Tutkimuksen käyttöaiheeseen liittymättömien kuolemantapausten ilmaantuvuus oli  $\geq 65$ -vuotiailla potilailla 8,8 % ja alle 65-vuotiailla 5,4 %.

Hoidon pysyvään lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia esiintyi 30 %:lla alle 65-vuotiaista, 44 %:lla 65–75-vuotiaista ja 47 %:lla  $\geq 75$ -vuotiaista. Potilailla yleisimmin todettuja asteen 3–4 tapahtumia olivat trombosytopenia ( $< 65$ -vuotiailla 60 %, 65–75-vuotiailla 74 % ja  $\geq 75$ -vuotiailla 91 %), anemia (16 %, 17 % ja 29 %), ripuli (21 %, 27 % ja 47 %) ja uupumus (18 %, 28 % ja 47 %).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu vain vähän kokemuksia yliannostuksista. Todetut haittavaikutukset vastasivat valmisteen turvallisuusprofiilia, ja kyseessä olivat lähinnä hematologiset tai ruoansulatuskanavaan kohdistuvat haitat kuten trombosytopenia, pansytopenia, ripuli, pahoinvointi, oksentelu ja ruokahaluttomuus. Yliannostustapauksessa on aiheellista seurata sydäntoimintaa, arvioida elektrolyytti- ja trombosyyttiarvot ja tarjota elintoimintoja tukevaa hoitoa tarpeen mukaan. Ei tiedetä, poistuuko panobinostaatti dialyysin avulla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut syöpälääkkeet, histonideasetyylaasin (HDAC) estäjät, ATC-koodi: L01XH03

#### Vaikutusmekanismi

Farydak on histonideasetyylaasin (HDAC:n) estäjä, joka estää HDAC:n entsyymaattista toimintaa jo nanomolaarisina pitoisuuksina. HDAC:t katalysoivat asetyyliryhmien poistamista histonien ja joidenkin ei-histoniproteiinien lysiinitähteistä. HDAC:n aktiivisuuden esto johtaa histoniproteiinien lisääntyneeseen asetyloitumiseen, mikä on epigeneettinen muutos, joka puolestaan johtaa kromatiinikierteen avautumiseen ja sitä kautta transkription aktivoitumiseen. *In vitro* -tutkimuksissa panobinostaatti johti asetyloitujen histonien ja muiden asetyloitujen proteiinien kertymiseen, mikä aikaansai solusyklin pysähtymisen ja/tai tiettyjen muuntuneiden solujen apoptoosin. Suurentuneita määriä asetyloituja histoneja todettiin panobinostaattihoitoa saaneista hiiristä otetuissa ksenografeissa. Panobinostaatti on sytotoksisempi kasvainsoluja kuin normaalisoluja kohtaan.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Kasvainsolujen hoito panobinostaatilla johti H3- ja H4-histonien asetylaation lisääntymiseen annosriippuvaisesti sekä *in vitro* että prekliinisissä ksenograftieläinmalleissa, joissa todettiin estovaikutus. Lisäksi panobinostaattialtistus johti p21CDKN1A-kasvunrajoitegeenin (sykliiniriippuvainen kinaasin estäjä 1/p21) ilmentymisen lisääntymiseen. Kyseinen geeni on keskeisen tärkeä G1-vaiheeseen pysäyttämisen ja erilaistumisen välittäjä.



## Kliininen teho ja turvallisuus

### Kliininen teho potilailla, joilla on uusiutunut tai uusiutunut ja refraktaari multippeli myelooma (tutkimus D2308 – Panorama 1)

Yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa käytetyn panobinostaatin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen III monikeskus-tutkimuksessa potilailla, joilla oli uusiutunut tai uusiutunut ja refraktaari multippeli myelooma ja jotka olivat saaneet aiemmin 1–3 hoitolinjaa.

Potilaat saivat panobinostaattia (20 mg suun kautta kerran vuorokaudessa kolme kertaa viikossa; 2 hoitoviikon ja 1 taukoviikon antoaikataulu) ja yhdessä sen kanssa bortetsomibia (1,3 mg/m<sup>2</sup> injektiona laskimoon) ja deksametasonia (20 mg). Hoitoa annettiin enintään 16 hoitojakson ajan (ks. taulukot 1 ja 2).

Yhteensä 768 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko panobinostaattia + bortetsomibia + deksametasonia (n = 387) tai lumetta + bortetsomibia + deksametasonia (n = 381). Heidät stratifioitiin aiemman bortetsomibihoidon [Kyllä (n = 336 [43,8 %]), Ei (n = 432 [56,3 %])] ja aiempien myeloomahoitolinjojen määrän perusteella [1 aiempi hoitolinja (n = 352 [45,8 %]), 2–3 aiempaa hoitolinjaa (n = 416 [54,2 %])]. Ryhmien demografiset tiedot ja taudin lähtötietotiedot olivat tasapainossa ja verrattavissa.

Mediaani-ikä oli 63 vuotta ja vaihteluväli 28–84 vuotta. 42,1 % potilaista oli yli 65-vuotiaita. Yhteensä 53,0 % potilaista oli miehiä. Tutkimuspopulaatiosta 65,0 % oli valkoihoisia, 30,2 % aasialaisia ja 2,9 % mustia. ECOG-toimintakykyluokka oli 93 %:lla potilaista 0–1. Aiempien hoitojen mediaanimäärä oli 1,0. Yli puolet (57,2 %) potilaista oli saanut aiemmin kantasolusiirron, ja 62,8 %:lla tauti oli uusiutunut aiempien syöpähoitojen jälkeen (esim. melfalaani 79,6 %, deksametasoni 81,1 %, talidomidi 51,2 %, syklofosfamidi 45,3 %, bortetsomibi 43,0 %, bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmä 37,8 %, lenalidomidi 20,4 %). Yli kolmanneksella potilaista (35,8 %) tauti oli uusiutunut ja resistentti aiemmille hoidoille.

Seurannan mediaanikesto oli 28,75 kk panobinostaatin + bortetsomibin + deksametasonin ryhmässä ja 29,04 kk lumelääkkeen + bortetsomibin + deksametasonin ryhmässä.

Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemättömyysaika (PFS) European Bone Marrow Transplant Group -ryhmän muokattujen kriteerien (mEBMT) perusteella ja tutkijan arvion mukaan. Koko analyysipopulaation (FAS) tietojen perusteella lasketussa kokonaispotilaspopulaation etenemättömyysajassa oli merkitsevä ero hoitoryhmien välillä (stratifioidun log-rank-testin  $p < 0,0001$ , riskin pienenemä arviolta 37 % panobinostaatin + bortetsomibin + deksametasonin ryhmässä verrattuna lumeen + bortetsomibin + deksametasonin ryhmään (riskisuhde [HR]: 0,63 [95 % lv: 0,52–0,76]). Etenemättömyysajan mediaani (95 % lv) oli 12,0 kk (10,3–12,9) panobinostaatin, bortetsomibin ja deksametasonin ryhmässä ja 8,1 kk (7,6–9,2) lumeen, bortetsomibin ja deksametasonin ryhmässä.

Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli kokonaisuolossaoloaika. Kokonaisuolossaoloajassa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa hoitoryhmien välillä. Kokonaisuolossaoloajan mediaani oli 40,3 kk panobinostaatti + bortetsomibi + deksametasoniryhmässä ja 35,8 kk lumelääke + bortetsomibi + deksametasoniryhmässä (riskisuhde: 0,94 (95 % luottamusväli: 0,78 – 1,14)).

Etukäteen määritellyssä alaryhmässä, jonka potilaat olivat saaneet bortetsomibia ja immunomodulatorista hoitoa (n = 193) ennen osallistumistaan tutkimukseen, 76 % potilaista oli saanut vähintään kaksi tällaista hoitoa. Tässä potilaiden alaryhmässä (n = 147) hoidon mediaanikesto oli 4,5 kuukautta panobinostaattia + bortetsomibia + deksametasonia saaneiden potilaiden ryhmässä ja 4,8 kuukautta lumelääkettä + bortetsomibia + deksametasonia saaneiden ryhmässä. Mediaani-PFS (95 % luottamusväli) panobinostaatti + bortetsomibi + deksametasoni -ryhmässä oli 12,5 kuukautta (7,26 - 14,03) ja vastaava luku lumelääke + bortetsomibi + deksametasoni -ryhmässä oli 4,7 kuukautta (3,71 - 6,05) [riskisuhde HR: 0,47 (0,31 - 0,72)]. Näiden potilaiden aiempien hoitojen lukumäärän mediaani oli 3. Tehoa koskevien tulosten yhteenveto esitetään taulukossa 8 ja Kaplan-Meier-käyrät

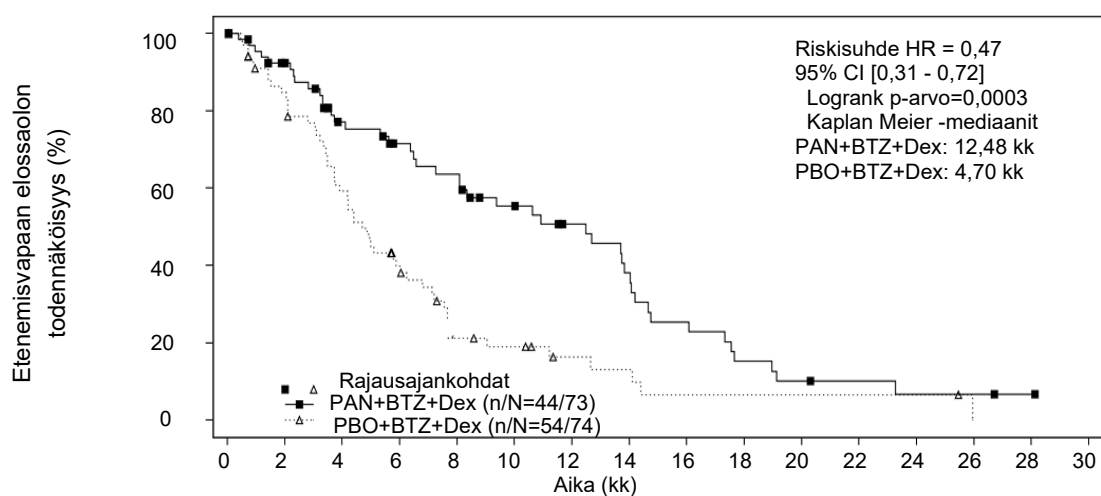
PFS:n osalta esitetään kuvassa 2.

**Taulukko 8 Etenemättömyysaika potilailla, jotka olivat saaneet ainakin kahta edeltävää hoitoa mukaan lukien bortetsomibi ja immunomodulaattori ennen tutkimukseen osallistumista**

	Farydak bortetsomibi ja deksametasoni n = 73	Lumelääke bortetsomibi ja deksametasoni n = 74
Etenemättömyysaika		
Mediaani, kk [95 % CI]	12,5 [7,26 - 14,03]	4,7 [3,71 - 6,05]
Riskisuhde HR [95% CI] <sup>1</sup>	0,47 (0,31 - 0,72)	

<sup>1</sup> Riskisuhde laskettu stratifioidun Cox'in mallin mukaan

**Kuva 2 Kaplan-Meier-käyrä sellaisten multipplelia myeloomaa sairastavien potilaiden etenemättömyysajasta, jotka olivat saaneet ainakin kahta edeltävää hoitoa mukaan lukien bortetsomibi ja immunomodulaattori ennen tutkimukseen osallistumista**



Aika (kk)	Potilaiden lkm, joilla riski taudin etenemiselle															
	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 = panobinostaatti  
 PBO = lumelääke  
 BTZ = bortetsomibi  
 Dex = deksametasoni

Muokattujen EBMT-kriteerien mukaiset kokonaisvasteet sen potilasalaryhmän osalta, joka oli saanut ainakin kahta edeltävää hoitoa mukaan lukien bortetsomibi ja immunomodulaattori (n = 147), olivat 59 % panobinostaatti + bortetsomibi + deksametasoni -ryhmässä ja 39 % lumelääke + bortetsomibi + deksametasoni -ryhmässä. Hoitovasteiden yhteenvedot on esitetty taulukossa 9.

**Taulukko 9** Multipplel myeloomaa sairastavien potilaiden, jotka olivat saaneet ainakin kahta edeltävää hoitoa mukaan lukien bortetsomibi ja immunomodulaattori, hoitovasteet

	Farydak bortetsomibi ja deksametasoni n = 73	Lumelääke bortetsomibi ja deksametasoni n = 74
Kokonaisvaste [95% CI]	43 (59 %) (46,8 - 70,3)	29 (39 %) (28 - 51,2)
Täydellinen vaste	6 (8 %)	0
Lähes täydellinen vaste	10 (14 %)	6 (8 %)
Osittainen vaste	27 (37 %)	23 (31 %)

Kliininen teho potilailla, joilla on bortetsomibille refraktaari multipplel myelooma (tutkimus DUS71 – Panorama 2)

DUS71 oli kaksivaiheinen, yksiryhmäinen, avoin vaiheen II monikeskustutkimus, jossa hoitona oli suun kautta otettava panobinostaatti (20 mg) yhdessä bortetsomibin (1,3 mg/m<sup>2</sup>) ja deksametasonin (20 mg) kanssa. Tutkimukseen osallistui 55 potilasta, joilla oli uusiutunut ja resistentti multipplel myelooma, jotka olivat bortetsomibille resistenttejä ja jotka olivat saaneet aiemmin ainakin kahta eri hoitolinjaa. Potilailla täytyi olla anamneesissa altistus jollekin immunomodulaattorille (lenalidomidille tai talidomidille). Hoitovasteettomuus bortetsomibille määriteltiin tilanteeksi, jossa tauti eteni viimeisen bortetsomibia sisältävän hoitolinjan aikana tai 60 päivän kuluessa sen jälkeen.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaishoitovasteen (ORR) arviointi 8 hoitajakson jälkeen mEBMT-kriteerien mukaisesti.

Potilaat olivat saaneet runsaasti aiempia hoitoja ja useita eri hoito-ohjelmia (mediaani: 4; vaihteluväli: 2–11). Kaikki 55 potilasta olivat saaneet aiemmin bortetsomibia ja ainakin yhtä immunomodulaattoria (lenalidomidi: 98,2 %, talidomidi: 69,1 %). Valtaosa potilaista oli saanut aiemmin siirteen (63,6 %).

Tutkimuksessa altistuksen mediaanikesto tutkimuslääkkeille oli 4,6 kk (vaihteluväli: 0,1–24,1 kk). Potilaiden ORR-arvo oli (≥ PR [osittainen vaste]) 34,5 % ja 52,7 % (≥ MR [minimaalinen vaste]). Vasteen saavuttamiseen kulunut mediaaniaika oli 1,4 kk ja vasteen mediaanikesto 6,0 kk. Kokonaiselinajan mediaani oli 17,5 kk.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Farydakin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa multipplelissa myeloomassa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

**5.2 Farmakokinetiikka**

Imeytyminen

Panobinostaatti imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti ja sen T<sub>max</sub> saavutetaan 2 tunnissa peroraalisesta annosta potilailla, joilla on pitkälle edennyt syöpä. Suun kautta annetun panobinostaatin absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli noin 21 %. Suun kautta annetun panobinostaatin farmakokinetiikka vaikuttaa olevan lineaarinen 10–30 mg annoksilla, mutta suuremmilla annoksilla AUC suurenee vähemmän kuin suhteessa annokseen.

Kokonaisaltistus panobinostaatille ja potilaiden välinen vaihtelu olivat samat riippumatta siitä, otettiinko lääke ruoan kanssa vai ilman. Ruoan nauttiminen (sekä normaalin että runsasrasvaisen aamiaisen nauttiminen) pienensi kuitenkin C<sub>max</sub>-arvoa < 45 % ja pidensi T<sub>max</sub>-aikaa 1–2,5 h. Ruoka ei vaikuttanut biologiseen kokonaishyötyosuuteen (AUC), joten panobinostaattia voidaan antaa

syöpäpotilaille aterioista riippumatta.

### Jakautuminen

Panobinostaatti sitoutuu kohtalaisesti (noin 90-prosenttisesti) ihmisen plasman proteiineihin. Sen fraktio erytrosyyteissä on 0,60 *in vitro* pitoisuudesta riippumatta. Panobinostaatin vakaan tilan jakautumistilavuus ( $V_{ss}$ ) on noin 1 000 litraa populaatiofarmakokinetiikan analyysin lopullisten parametristimaattien perusteella.

### Biotransformaatio

Panobinostaatti metaboloituu tehokkaasti, ja suuri osa annoksesta metaboloituu ennen pääsyään systeemiseen verenkiertoon. Panobinostaatin biotransformaatioon osallistuvia merkittäviä metaboliareittejä ovat pelkistyminen, hydrolyysi, oksidaatio ja glukuronidaatio. Panobinostaatin oksidatiivisella metabolialla oli vähäisempi merkitys; noin 40 % annoksesta eliminoituu tämän reitin kautta. Sytokromi P450 3A4 (CYP3A4) on tärkein oksidaatioentsyymi, ja CYP2D6 ja 2C19 osallistuvat mahdollisesti vähäisemmässä määrin.

Panobinostaatti tuotti 6–9 % lääkkeeseen liittyvästä altistuksesta plasmassa. Panobinostaatin farmakologisen kokonaisvaikutuksen katsotaan johtuvan kanta-aineesta.

### Eliminaatio

Potilaille annetun peroraalisen [ $^{14}\text{C}$ ]-panobinostaattikerta-annoksen jälkeen 29–51 % annetusta radioaktiivisuudesta erittyy virtsaan ja 44–77 % ulosteeseen. Muuttumatonta panobinostaattia oli < 2,5 % annoksesta virtsassa ja < 3,5 % annoksesta ulosteessa. Loppuosa oli metaboliitteja. Panobinostaatin näennäinen munuaispuhdistuma ( $\text{CL}_R/\text{F}$ ) vaihteli välillä 2,4–5,5 l/h. Panobinostaatin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 37 h populaatiofarmakokinetiikan lopullisten parametristimaattien perusteella.

### Erytisyryhmät

#### *Pediatriset potilaat*

Panobinostaattia ei arvioitu alle 18-vuotiailla multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla.

#### *Läkkäät potilaat*

Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa 162 potilasta 387:stä oli vähintään 65-vuotiaita. Panobinostaatin plasma-altistus oli samanlainen enintään 65-vuotiailla ja yli 65-vuotiailla, kun tulokset monoterapiatutkimuksista, joissa panobinostaatin annos oli 10 mg - 80 mg, yhdistettiin.

#### *Maksan vajaatoimintapotilaat*

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta panobinostaatin farmakokinetiikkaan arvioitiin vaiheen I tutkimuksessa 24 potilaalla, joilla oli kiinteitä kasvaimia ja eriasteista maksan vajaatoimintaa. NCI:n CTEP-luokituksen mukainen lievä maksan vajaatoiminta suurensi plasman panobinostaattialtistusta 43 % ja keskivaikea maksan vajaatoiminta 105 %. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole farmakokinetiikkaa koskevia tietoja.

#### *Munuaisten vajaatoimintapotilaat*

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta panobinostaatin farmakokinetiikkaan arvioitiin vaiheen I tutkimuksessa 37 potilaalla, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia ja eriasteista munuaisten vajaatoimintaa. Lähtötilanteen virtsan kreatiniinipuhdistuman perusteella arvioitu lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta ei suurentanut plasman panobinostaattialtistusta lievää, keskivaikeaa eikä vaikeaa vajaatoimintaa sairastavilla.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevat tutkimukset

Rotilla ja koirilla panobinostaatin toksisuuden ensisijaisten kohde-elinten on todettu olevan erytropoieettiset, myelopoieettiset ja lymfaattiset järjestelmät. Kilpirauhasmuutoksia, kuten koirien ja rottien hormonaalisia muutoksia [trijodotyroniinipitoisuuden (T3) pieneneminen koirilla ja rotilla; tetrajodotyroniiniin (T4) pieneneminen urosrotilla ja tyreotropiinipitoisuuden (TSH) pieneneminen rotilla], todettiin altistustasoilla, jotka olivat 0,07–2,2-kertaiset suhteessa ihmisillä kliinisessä käytössä todettuihin AUC-arvoihin.

#### Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Panobinostaatin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu. Panobinostaatti on osoittautunut mutageeniseksi Amesin testissä, eli sillä on vaikutuksia endoreduplikaatioon ihmisen ääreisveren lymfosyyteissä *in vitro*. Lisäksi on havaittu DNA-vaurioita *in vivo* COMET-tutkimuksessa hiiren L5178Y-lymfoomasoluissa sekä annosriippuvaisessa molekyyliemekanikaattutkimuksessa hiiren luuydinsoluissa. *In vitro*- ja *in vivo* -löydösten katsotaan johtuvan sen farmakologisesta vaikutusmekanismista.

#### Lisääntymistoksisuus

Varhaisten resorptioiden määrän lisääntymistä todettiin naarasrotilla (annostasolla  $\geq 30$  mg/kg). Eturauhasen atrofiaa ja siihen liittyvää sekretoristen rakkuloiden määrän pienenemistä, kivesten degeneraatiota, oligospermiaa ja lisääntynyttä lisäkivesjäänteen esiintymistä todettiin koirilla altistustasoilla, jotka olivat 0,41–0,69-kertaiset ihmisten kliinisiin AUC-tasoihin nähden. Nämä muutokset eivät korjaantuneet täysin 4 viikon toipumisajan kuluessa.

Eläinkokeiden perusteella todennäköisyyttä sille, että panobinostaatti lisääisi sikiökuolemien ja luuston kehityshäiriöiden riskiä, pidetään suurena. Alkio- ja sikiökuolleisuuden sekä luuston kehityshäiriöiden (ylimääräiset rintalastan jaokkeet, ylimääräiset kylkiluut, tavallista runsaammat vähäiset luustomuutokset, luutumisen viivästyminen ja rintalastan jaokkeiden muutokset) lisääntymistä todettiin altistustasoilla, jotka olivat  $> 0,25$ -kertaiset ihmisten kliiniseen AUC-tasoon nähden.

Panobinostaatin vaikutusta synnytykseen ja syntymänjälkeiseen kehittymiseen ja kasvuun ei ole arvioitu eläintutkimuksin.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Kapselin sisältö

Magnesiumstearaatti  
Mannitoli  
Mikrokiteinen selluloosa  
Esigelatinoitu (maissi) tärkkelys

#### Kapselin kuori

##### *Farydak 10 mg kova kapseli*

Liivate  
Titaanidioksidi (E171)  
Briljanttisinen FCF (E133)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

Farydak 15 mg kova kapseli

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Farydak 20 mg kova kapseli

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172)

Painomuste

Musta rautaoksidi (E172)

Propyleeniglykoli (E1520)

Shellakkakiille

**6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

**6.3 Kestoaika**

4 vuotta.

**6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

PVC/PCTFE/Alu-läpipainolevy, jossa 6 kapselia.

Pakkauksissa 6, 12 tai 24 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

zr pharma& GmbH

Hietzinger Hauptstrasse 37

1130 Wien

Itävalta

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Farydak 10 mg kovat kapselit

EU/1/15/1023/001-003

Farydak 15 mg kovat kapselit

EU/1/15/1023/004-006

Farydak 20 mg kovat kapselit

EU/1/15/1023/007-009

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 28. elokuuta 2015

Viimeinen uudistamispäivämäärä: 28. huhtikuuta 2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24/04/2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>