

1. HEITI LYFS

Farydak 10 mg hörð hylki
Farydak 15 mg hörð hylki
Farydak 20 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Farydak 10 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur vatnsfrítt panobinostat laktat sem jafngildir 10 mg af panobinostati.

Farydak 15 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur vatnsfrítt panobinostat laktat sem jafngildir 15 mg af panobinostati.

Farydak 20 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur vatnsfrítt panobinostat laktat sem jafngildir 20 mg af panobinostati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Farydak 10 mg hörð hylki

Ljósgræn, ógegnsæ, hörð gelatínuhlki (15,6-16,2 mm) sem innihalda hvítt eða því sem næst hvítt duft, auðkennd með textanum „LBH 10 mg“ prentuðum með svörtu bleki umhverfis hettuna og tveimur strikum prentuðum með svörtu bleki umhverfis bolinn.

Farydak 15 mg hörð hylki

Appelsínugul, ógegnsæ, hörð gelatínuhlki (19,1-19,7 mm) sem innihalda hvítt eða því sem næst hvítt duft, auðkennd með textanum „LBH 15 mg“ prentuðum með svörtu bleki umhverfis hettuna og tveimur strikum prentuðum með svörtu bleki umhverfis bolinn.

Farydak 20 mg hörð hylki

Rauð, ógegnsæ, hörð gelatínuhlki (19,1-19,7 mm) sem innihalda hvítt eða því sem næst hvítt duft, auðkennd með textanum „LBH 20 mg“ prentuðum með svörtu bleki umhverfis hettuna og tveimur strikum prentuðum með svörtu bleki umhverfis bolinn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Farydak, ásamt bortezomibi og dexametasoni, er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með mergæxlager sem hafa fengið bakslag og/eða eru með erfiðan sjúkdóm og hafa áður fengið að minnsta kosti tvær meðferðir sem fólu í sér bortezomib og ónæmistemprandi (immunomodulatory) lyf.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af krabbameinslyfjameðferð skal hefja meðferð með Farydak.

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur af panobinostati er 20 mg til inntöku einu sinni á sólarhring, á degi 1, 3, 5, 8, 10 og 12 í 21 dags meðferðarlotu. Sjúklingar eiga í upphafi að fá átta meðferðarlotur. Ráðlagt er að sjúklingar sem hafa klínískan ávinning haldi meðferðinni áfram í átta meðferðarlotur til viðbótar. Heildarmeðferðarlengdin er allt að 16 meðferðarlotur (48 vikur).

Panobinostat er gefið ásamt bortezumibi og dexametasoni, eins og sýnt er í töflum 1 og 2. Leita skal upplýsinga í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bortezumib og dexametason áður en samsett meðferð hefst til að meta hvort minnka þurfi skammta.

Ráðlagður skammtur af bortezumibi er 1,3 mg/m² til inndælingar. Ráðlagður skammtur af dexametasoni er 20 mg til inntöku á fullan maga.

Tafla 1 Yfirlit yfir ráðlagða skammta panobinostats ásamt bortezumibi og dexametasoni (meðferðarlotur 1-8)

Meðferðarlotur 1-8 (3-vikna meðferðarlotur)	Vika 1 Dagar						Vika 2 Dagar						Vika 3	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
Farydak														Hvíldar- tímabil
Bortezumib														Hvíldar- tímabil
Dexametason														Hvíldar- tímabil

Tafla 2 Yfirlit yfir ráðlagða skammta panobinostats ásamt bortezumibi og dexametasoni (meðferðarlotur 9-16)

Meðferðarlotur 9-16 (3-vikna meðferðarlotur)	Vika 1 Dagar						Vika 2 Dagar						Vika 3	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
Farydak														Hvíldar- tímabil
Bortezumib														Hvíldar- tímabil
Dexametason														Hvíldar- tímabil

Ráðleggingar um eftirlit

Blóðkornatalning

Framkvæma verður heildarblóðkornatalningu áður en meðferð með panobinostati er hafin. Blóðflagnafjöldi í upphafi skal vera $\geq 100 \times 10^9/l$ og heildarfjöldi daufkyrninga í upphafi $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Hafa skal títt eftirlit með heildarblóðkornafjölda meðan á meðferð stendur (sérstaklega fyrir hverja inndælingu bortezumibs, þ.e. á 1., 4., 8. og 11. degi í 1. til 8. meðferðarlotu og á 1. og 8. degi í 9. til 16. meðferðarlotu), sérstaklega hvað varðar blóðflagnafæð (sjá kafla 4.4). Áður en sérhver meðferðarlota með panobinostati ásamt bortezumibi og dexametasoni er hafin skal blóðflagnafjöldi vera að minnsta kosti $\geq 100 \times 10^9/l$ (sjá kafla 4.4). Íhuga skal að mæla að auki blóðflagnafjölda á „hvíldartímabilinu“ - þ.e. á 15. og/eða 18. degi, sérstaklega hjá sjúklingum ≥ 65 ára og sjúklingum með blóðflagnafjölda undir $150 \times 10^9/l$.

Hjartalínurit

Panobinostat getur lengt QTc bil (sjá kafla 4.4). Því skal taka hjartalínurit áður en meðferð hefst og það endurtekið reglulega fyrir hverja meðferðarlothu. QTcF skal vera <480 msek. áður en meðferð með panobinostati er hafin (sjá kafla hér fyrir neðan um breytingar á skömmtum og kafla 4.4).

Blóðsölt

Mæla skal blóðsölt, sérstaklega kalíum, magnesíum og fosfór, í upphafi og hafa reglulegt eftirlit með þeim eftir því sem klínískt ástand gefur tilefni til, sérstaklega hjá sjúklingum með niðurgang. Leiðréttá skal óeðlileg gildi eftir því sem klínískt ástand gefur tilefni til (sjá kafla 4.4).

Rannsóknir á lifrarstarfsemi

Hafa skal eftirlit með lifrarstarfsemi áður en meðferð hefst og reglulega meðan á meðferð stendur eftir því sem klínískt ástand gefur tilefni til, sérstaklega hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

Rannsóknir á virkni skjaldkirtils

Greint var frá vægri vanvirkni skjaldkirtils hjá sjúklingum á meðferð með panobinostati + bortezumibi + dexametasoni í rannsókn D2308. Sumir sjúklingar þurftu á meðferð að halda (sjá kafla 4.4). Hafa skal eftirlit með virkni skjaldkirtils og heiladinguls með því að mæla hormónamagn (t.d. frítt T4 og TSH) eftir því sem klínískt ástand gefur tilefni til.

Breytingar á skömmtum

Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum og/eða meðferðaráætlun í samræmi við þol hvers og eins sjúklings. Framkvæma skal klínískt mat á því hvernig skuli halda meðferð áfram þegar sjúklingur fær aukaverkun.

Ef nauðsynlegt er að minnka skammta, skal minnka skammtinn af panobinostati í 5 mg skerfum (þ.e. frá 20 mg í 15 mg eða frá 15 mg í 10 mg). Ekki skal minnka skammtinn niður fyrir 10 mg og halda skal sömu meðferðaráætlun (3 vikna meðferðarlothu).

Blóðflagnafæð

Fylgjast skal með blóðflagnafjölda fyrir hvern skammt af bortezumibi (þ.e. á 1., 4., 8. og 11. degi í 1.-8. meðferðarlothu, sjá töflu 1, og á 1. og 8. degi í 9.-16. meðferðarlothu, sjá töflu 2). Ef sjúklingar fá blóðflagnafæð getur þurft að gera tímabundið hlé á meðferð með panobinostati og minnka síðari skammta (sjá töflu 3). Hjá sjúklingum með blóðflagnafjölda $50 \times 10^9/l$ (með blæðingar sem fylgikvilla) eða $25 \times 10^9/l$, skal gera hlé á meðferð með Farydak og hún síðan hafin aftur með minni skammti þegar blóðflagnafjöldi er orðinn $50 \times 10^9/l$. Hafa skal eftirlit með blóðflagnafjölda að minnsta kosti tvisvar í viku þar til $50 \times 10^9/l$. Nauðsynlegt getur verið að gefa sjúklingnum blóðflögur ef klínískt ástand gefur tilefni til (sjá kafla 4.4). Íhuga má að hætta meðferð ef blóðflagnafæð gengur ekki til baka þrátt fyrir þær breytingar á meðferð sem lýst er hér fyrir neðan og/eða sjúklingurinn þarfnast endurtekinna blóðflagnagjafa. Að auki má íhuga að breyta skömmtum bortezumibs (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bortezumib og töflu 3).

Tafla 3 Ráðlagðar breytingar á skömmtum vegna blóðflagnafæðar

Alvarleikastig blóðflagnafæðar á meðferðardegi	Breyting á upphafs-skammti panobinostats	Skammtur panobinostats þegar blóðflagnafæðin er aftur orðin af 2. stigi ($\geq 50 \times 10^9/l$)	Breyting á upphafs-skammti bortezomibs	Skammtur bortezomibs þegar blóðflagnafæðin er aftur orðin af 2. stigi ($\geq 50 \times 10^9/l$)	
				1 skammti sleppt	Meira en 1 skammti sleppt
3. stig Blóðflögur $< 50 \times 10^9/l$ með blæðingu	Sleppa skammti	Halda áfram með minni skammt	Sleppa skammti	Halda áfram með sama skammt	Halda áfram með minni skammt
4. stig Blóðflögur $< 25 \times 10^9/l$	Sleppa skammti	Halda áfram með minni skammt	Sleppa skammti	Halda áfram með sama skammt	Halda áfram með minni skammt

Eiturverkanir á meltingarfæri

Eiturverkanir á meltingarfæri eru mjög algengar hjá sjúklingum á meðferð með panobinostati. Verið getur að gera þurfi tímabundið hlé á skömmtum eða minnka þurfi skammta eins og lýst er í töflu 4 hjá sjúklingum sem fá niðurgang og ógleði eða uppköst.

Tafla 4 Ráðlagðar breytingar á skömmtum vegna eiturverkana á meltingarfæri

Aukaverkun	Alvarleikastig á meðferðardegi	Breytingar á upphafsskammti panobinostats	Skammtur panobinostats þegar alvarleikastig er aftur orðið ≤ 1	Breytingar á upphafsskammti bortezomibs	Skammtur bortezomibs þegar alvarleikastig er aftur orðið ≤ 1
Niðurgangur	2. stig þrátt fyrir lyfjagjöf gegn niðurgangi	Sleppa skammti	Halda áfram með sama skammt	Sleppa skammti	Halda áfram með minni skammt eða breyta yfir í vikulega skammta
	3. stig þrátt fyrir lyfjagjöf gegn niðurgangi	Sleppa skammti	Halda áfram með sama skammt	Sleppa skammti	Halda áfram með minni skammt eða með sama skammt en með lyfjagjöf vikulega
	4. stig þrátt fyrir lyfjagjöf gegn niðurgangi	Hætta meðferð endanlega		Hætta meðferð endanlega	

Við fyrstu merki um kviðverki, lausar hægðir eða niðurgang er ráðlagt að meðhöndla sjúklinginn með lyfjum við niðurgangi (t.d. loperamíði).

Ef fram kemur ógleði af 3. stigi eða uppköst af 3. eða 4. stigi þrátt fyrir ógleðistillandi lyf skal gera tímabundið hlé á meðferð og meðferð síðan haldið áfram með minni skammt þegar ógleði eða uppköst eru aftur orðin af 1. stigi.

Gefa skal fyrirbyggjandi meðferð með ógleðistillandi lyfjum eftir ákvörðun læknisins og í samræmi við staðbundnar verklagsreglur (sjá kafla 4.4).

Daufkyrningafæð

Við daufkyrningafæð getur þurft að minnka skammta tímabundið eða varanlega. Leiðbeiningar um hlé á skömmtum og minnkun á skömmtum panobinostats eru settar fram í töflu 5.

Tafla 5 Ráðlagðar breytingar á skömmtum vegna daufkyrningafæðar

Alvarleikastig daufkyrningafæðar á meðferðardeggi	Breytingar á upphafsskammti panobinostats	Skammtur panobinostats þegar daufkyrningafæð er aftur orðin 2. stigs (<1,5-1,0 x 10 ⁹ /l)	Breytingar á upphafsskammti bortezomibs	Skammtur bortezomibs þegar daufkyrningafæð er aftur orðin 2. stigs (<1,5-1,0 x 10 ⁹ /l)
3. stigs daufkyrningafæð (<1,0-0,5 x 10 ⁹ /l)	Sleppa skammti	Halda áfram með sama skammt	Sleppa skammti	Halda áfram með sama skammt
4. stigs daufkyrningafæð (<0,5 x 10 ⁹ /l) eða daufkyrningafæð með hita (<1,0 x 10 ⁹ /l og hiti ≥38,5°C)	Sleppa skammti	Halda áfram með minni skammt	Sleppa skammti	Halda áfram með sama skammt

Ef fram kemur daufkyrningafæð af 3. eða 4. stigi skulu læknar íhuga að nota vaxtarþætti (t.d. G-CSF) samkvæmt vinnureglum á hverjum stað fyrir sig. Íhuga má að hætta meðferð ef ekki verður bæting á daufkyrningafæð þrátt fyrir breytingar á skömmtum og/eða þrátt fyrir að meðferð með G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) hafi verið bætt við samkvæmt staðbundnum verklagsreglum og leiðbeiningum um meðferð og/eða ef fram koma alvarlegar afleiddar sýkingar.

Lenging QTc bils

Ef QT bil er langt áður en meðferð með panobinostati er hafin (QTcF ≥480 msek. í upphafi) skal fresta því að hefja meðferð þar til QTcF fyrir meðferð er að meðaltali orðið <480 msek. Að auki skal leiðrétta öll óeðlileg gildi kalíums, magnesíums eða fosförs í sermi áður en meðferð með Farydak er hafin (sjá kafla 4.4). Ef fram kemur lenging á QT bili meðan á meðferð stendur:

- Sleppa skal skammtinum ef QTcF er ≥480 msek. eða 60 msek. lengra en upphafsgildi.
- Ef lenging á QT bili gengur til baka innan 7 daga skal halda meðferð áfram með fyrri skammti í fyrsta skipti sem þetta gerist eða með minni skammti ef lenging á QT bili kemur endurtekið fram.
- Ef lenging á QT bili hefur ekki gengið til baka innan 7 daga skal stöðva meðferð.
- Ef eitthvert gildi QTcF er lengra en 500 msek. skal stöðva meðferð með Farydak endanlega.

Aðrar aukaverkanir

Hjá sjúklingum sem fá alvarlegar aukaverkanir aðrar en blóðflagnafæð, eiturverkanir á meltingarfæri, daufkyrningafæð eða lengingu QT bils gilda eftirfarandi ráðleggingar:

- Eiturverkanir af 2. stigi samkvæmt CTC koma endurtekið fram eða af 3. og 4. stigi - sleppa skal skammti þar til eiturverkanirnar eru orðnar af ≤1 stigi samkvæmt CTC og halda meðferð áfram með minni skammt.
- Eiturverkanir af 3. eða 4. stigi samkvæmt CTC koma endurtekið fram - íhuga má að minnka skammta enn frekar þegar aukaverkanirnar eru orðnar af ≤1 stigi samkvæmt CTC.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Útsetning panobinostats í plasma breytist ekki hjá krabbameinssjúklingum með væga til verulega

skerðingu á nýrnastarfsemi. Því er ekki nauðsynlegt að breyta upphafsskömmtum. Panobinostat hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða sjúklingum á skilunarmeðferð (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Klínísk rannsókn hjá krabbameinssjúklingum með skerta lifrarstarfsemi sýndi að útsetning panobinostats í plasma jókst um 43% (1,4 falt) hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og um 105% (2 falt) hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi skal hefja meðferð með panobinostati með minnkuðum 15 mg skammti fyrstu meðferðarlotuna. Íhuga má að auka skammtinn úr 15 mg í 20 mg í samræmi við þol sjúklingins. Hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi á að hefja meðferð með panobinostati með minnkuðum 10 mg skammti fyrstu meðferðarlotuna. Íhuga má að auka skammtinn úr 10 mg í 15 mg í samræmi við þol sjúklingins. Auka skal tíðni eftirlits með þessum sjúklingum meðan á meðferð með panobinostati stendur, sérstaklega á tímabilinu sem skammtaaukningin er gerð. Sjúklingar með verulega skerta lifrarstarfsemi eiga ekki að fá meðferð með panobinostati vegna skorts á reynslu og upplýsingum um öryggi hjá þessum sjúklingum. Einnig skal íhuga að breyta skömmtum bortezomibs (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bortezomib og töflu 6).

Tafla 6 Ráðlagðar breytingar á upphafsskammti hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi

Alvarleikastig skerðingar á lifrarstarfsemi*	Þéttni bilirúbíns	Þéttni SGOT (AST)	Breytingar á upphafsskammti panobinostats	Breytingar á upphafsskammti bortezomibs
Væg	≤1,0 x ULN >1,0 x ULN og ≤1,5 x ULN	>ULN Einhver	Minnka skammt panobinostats í 15 mg í fyrstu meðferðarlotunni. Íhuga að auka skammtinn í 20 mg í síðari meðferðarlotum í samræmi við þol sjúklingsins.	Engar
Miðlungsmikil	>1,5 x ULN og ≤3,0 x ULN	Einhver	Minnka skammt panobinostats í 10 mg í fyrstu meðferðarlotunni. Íhuga að auka skammtinn í 15 mg í síðari meðferðarlotum í samræmi við þol sjúklingsins.	Minnka skammt bortezomibs í 0,7 mg/m ² í fyrstu meðferðarlotunni. Íhuga að auka skammtinn í 1,0 mg/m ² eða minnka hann enn frekar í 0,5 mg/m ² í síðari meðferðarlotum í samræmi við þol sjúklingsins.
SGOT = serum glutamic oxaloacetic transamínasi; AST = aspartat amínótransferasi ULN = efri mörk eðlilegra gilda * Samkvæmt NCI-CTEP flokkun				

Aldraðir

Tíðni ákveðinna aukaverkana var meiri hjá sjúklingum eldri en 65 ára og þeir hættu meðferð oftar vegna aukaverkana. Ráðlagt er að hafa tíðara eftirlit með sjúklingum eldri en 65 ára, einkum hvað varðar blóðflagnafæð og eiturverkanir á meltingarfæri (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Íhuga má að breyta upphafsskömmtum eða meðferðaráætlun lyfjanna í samsettu meðferðinni hjá sjúklingum >75 ára, háð almennu ástandi sjúklingsins og öðrum samhliða sjúkdómum. Hefja má meðferð með 15 mg skammti af panobinostati og ef hann þolist í fyrstu meðferðarlotunni má auka skammtinn í 20 mg í annarri meðferðarlotu. Hefja má meðferð með bortezomibi með 1,3 mg/m² skammti einu sinni í viku á 1. og 8. degi og dexametasoni með 20 mg skammti á 1. og 8. degi.

Börn

Notkun panobinostats á ekki við hjá börnum yngri en 18 ára við ábendingunni mergæxlageri (sjá kafla 5.2).

Öflugir CYP3A4 hemlar

Hjá sjúklingum á samhliðameðferð með lyfjum sem eru öflugir CYP3A og/eða Pgp hemlar, þar með talið en ekki takmarkað við ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telithromycin, posaconazol og nefazodon, skal minnka skammt panobinostats í 10 mg (sjá kafla 4.5). Ef nauðsynlegt er að halda meðferð með öflugum CYP3A4 hemli áfram má íhuga að auka skammt panobinostats úr 10 mg í 15 mg í samræmi við þol sjúklingsins.

Forðast skal meðferð með panobinostati hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi á samhliðameðferð með lyfjum sem eru öflugir CYP3A4 hemlar vegna skorts á reynslu og upplýsingum um öryggi hjá þessum sjúklingum.

Ekki skal hefja meðferð með öflugum CYP3A hemlum hjá sjúklingum sem hafa þegar fengið minni skammt af panobinostati vegna aukaverkana. Ef ekki er hægt að komast hjá þessu skal hafa náð eftirlit með sjúklingunum og íhuga má frekari skammtaminnkun eða stöðvun meðferðar eftir því sem klínískt ástand gefur tilefni til (sjá kafla 4.5).

Lyfjagjöf

Farydak er ætlað til inntöku einu sinni á sólarhring, einungis á fyrirfram ákveðnum dögum, á sama tíma á hverjum degi. Gleypa skal hylkin í heilu lagi með vatni, með mat eða án (sjá kafla 5.2), og þau skal ekki opna, mylja eða tyggja. Ef skammtur gleymist má taka hann allt að 12 klst. eftir ákveðna skammtatímamann. Ef sjúklingur kastar upp á sjúklingurinn ekki að taka viðbótarskammt heldur taka næsta ávísaðan skammt samkvæmt áætlun.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Panobinostat er notað í samsettri meðferð, því skal leita upplýsinga í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bortezomib og dexametason áður en meðferð með panobinostati er hafin.

Fækkun blóðkorna

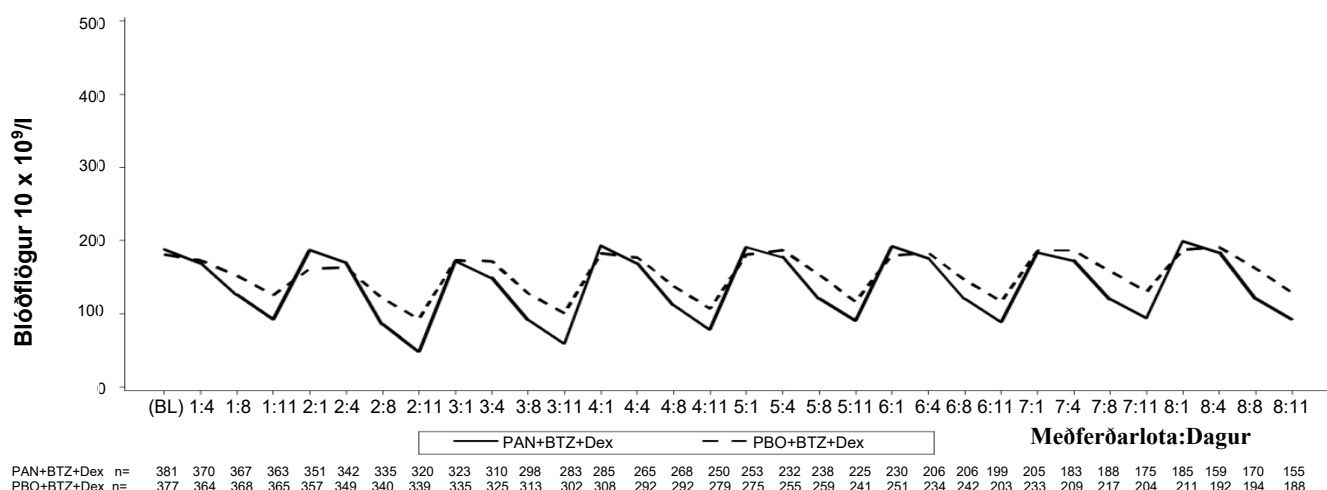
Greint var frá aukaverkunum á blóðmynd, þar með talið alvarlegri blóðflagnafæð, daufkyrningafæð og blóðleysi (3. til 4. stig samkvæmt CTC) hjá sjúklingum á meðferð með panobinostati. Því skal framkvæma heildarblóðkornatalningu áður en meðferð með panobinostati er hafin, með tíðu eftirliti meðan á meðferð stendur (sérstaklega fyrir hverja inndælingu bortezomibs, samkvæmt samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bortezomib).

Blóðflagnafjöldi skal vera $\geq 100 \times 10^9/l$ og heildarfjöldi daufkyrninga $\geq 1,0 \times 10^9/l$ áður en meðferð er hafin. Blóðflagnafjöldi skal vera $\geq 100 \times 10^9/l$ áður en hver meðferðarlota er hafin (sjá kafla 4.2).

Í III. stigs rannsókninni gekk blóðflagnafæð yfirleitt til baka að upphafsgildi fyrir upphaf næstu 21 dags meðferðarlotu (sjá mynd 1). Miðgildi tíma þar til blóðflagnafæð varð af 3. og 4. stigi var einn mánuður og miðgildi tíma þar til hún gekk til baka var 12 dagar.

Mynd 1 Miðgildi blóðflagnafjölda yfir tíma (rannsókn D2308, öryggismengi,

meðferðarlotur 1-8)



PAN=panobinostat
BTZ= bortezomib
Dex = dexametason

Hjá sjúklingum með blóðflagnafæð af 3. stigi samkvæmt CTC (blóðflagnafjöldi $<50 \times 10^9/l$ með blæðingu) getur þurft að gera tímabundið hlé á meðferð með panobinostati og/eða minnka síðari skammta. Nauðsynlegt getur verið að gefa blóðflögur ef klínískt ástand gefur tilefni til (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Blæðingar

Greint hefur verið frá blæðingum hjá sjúklingum á meðferð með panobinostati. Greint var frá blæðingum af 3. eða 4. stigi samkvæmt CTC hjá 4,2% sjúklinga, þar með talin tilvik banvænna blæðinga í meltingarfærum og lungum. Því skulu lækna og sjúklingar vera meðvitaðir um aukna hættu á blóðflagnafæð og möguleika á blæðingum, sérstaklega hjá sjúklingum með blóðstorkukvilla og hjá þeim sem eru á langvarandi segavarnandi meðferð.

Sýking

Greint hefur verið frá staðbundnum og altækum sýkingum, þar með talið lungnabólgu, öðrum bakteríusýkingum, ífarandi sveppasýkingum svo sem aspergillussveppasýkingu eða hvítsveppasýkingu, og veirusýkingum þar með talið lifrabólgu B veiru og herpes simplex hjá sjúklingum á meðferð með panobinostati. Sumar þessara sýkinga (t.d. lungnabólga) hafa verið alvarlegar (t.d. leitt til sýklasóttar, öndunarbílunar eða fjöllíffærabilunar) og banvænar (sjá kafla 4.8). Athyglisvert er að daufkyrningafæð af 3. stigi kom fram hjá 28% sjúklinga og af 4. stigi hjá 7% sjúklinga en daufkyrningafæð með hita hjá 1% sjúklinga (sjá kafla 4.8). Lækna og sjúklingar skulu vera meðvitaðir um aukna hættu á sýkingum í tengslum við meðferð með panobinostati.

Ekki skal hefja meðferð með Farydak hjá sjúklingum með virkar sýkingar. Meðhöndla skal sýkingar sem eru til staðar áður en meðferð er hafin. Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til einkenna sýkinga meðan á meðferð með panobinostati stendur. Ef sýking greinist skal hefja viðeigandi meðferð við sýkingunni sem fyrst og íhuga að gera hlé á eða stöðva meðferðina með Farydak.

Ef ífarandi altæk sveppasýking greinist skal stöðva meðferðina með panobinostati og hefja viðeigandi meðferð við sveppasýkingunni.

Meltingarfærakvillar

Greint hefur verið frá verulegri ógleði, niðurgangi, hægðatregðu og uppköstum, þar sem stundum þarf að nota ógleðistillandi lyf og lyf við niðurgangi, hjá sjúklingum á meðferð með Farydak (sjá

kafla 4.8). Hafa skal reglulegt eftirlit með vökva- og blóðsaltamagni, sérstaklega kalíum, magnesíum og fosfati, meðan á meðferðinni stendur og það leiðrétt eftir því sem klínískt ástand gefur tilefni til, til að koma í veg fyrir hugsanlegan vökvaskort og röskun á blóðsaltajafnvægi (sjá kafla 4.2).

Íhuga má að gefa fyrirbyggjandi meðferð með ógleðistillandi lyfjum (t.d. proclorperazin) að ákvörðun læknisins og í samræmi við staðbundnar verklagsreglur. Gæta skal varúðar við notkun ógleðistillandi lyfja sem vitað er að auka líkur á lengingu QT bils, svo sem dolasetron, granisetron, ondansetron og tropisetron (sjá kafla 4.5).

Við fyrstu merki um kviðverki, lausar hægðir eða niðurgang er ráðlagt að meðhöndla sjúklinginn með lyfjum við niðurgangi (t.d. loperamíði) eða einhverri viðbótarmeðferð í samræmi við staðbundnar verklagsreglur. Gefa má innrennslisvökva í bláæð og blóðsölt eftir því sem við á. Gæta skal varúðar við notkun lyfja með hægðalosandi eiginleika því þau geta valdið því að niðurgangur versni. Ráðleggja skal sjúklingum að ráðfæra sig við lækinn varðandi alla notkun hægðalosandi lyfja.

Breytingar á hjartalínuriti

Panobinostat getur lengt endurskautun slegla í hjarta (QT bil).

Ekki var greint frá neinu tilviki QTcF lengingar >500 msek. í tengslum við 20 mg skammt af Farydak í klínisku III. stigs rannsókninni, sem var gefinn ásamt bortezumíbi og dexametasoni. Samanteknar klínískar niðurstöður frá meira en 500 sjúklingum á meðferð með panobinostati einu sér við ýmsum ábendingum og í mismunandi skömmtum hafa sýnt að tíðni QTc lengingar (QTcF >500 msek.) af 3. stigi samkvæmt CTC var um það bil 1% í heildina og 5% eða hærri við 60 mg skammt eða hærri. Engin tilvik margbreytilegs sleglahraðtakts (torsades de pointes) komu fram.

Viðbótargreiningar benda til þess að hætta á lengingu QTc bils aukist ekki með tímanum (sjá kafla 4.2).

QTcF bil á að vera <480 msek. áður en meðferð með Farydak er hafin.

Hafa skal viðeigandi eftirlit með blóðsöltum (t.d. kalíum, magnesíum og fosfór) og taka hjartalínurit í upphafi og reglulega meðan á meðferð stendur, sérstaklega hjá sjúklingum með verulega aukaverkun frá meltingarfærum (sjá kafla 4.2).

Gæta skal varúðar við notkun Farydak hjá sjúklingum sem eru með eða eru í marktækri hættu á að fá lengingu QT bils. Þetta á við um sjúklinga:

- með heilkenni lengds QT bils
- með hjartasjúkdóm sem ekki hefur náðst stjórn á eða verulegan hjartasjúkdóm, þar með talið nýlegt hjartadrep, hjartabilun, óstöðuga hjartaöng eða klínískt marktækan hægtakt.

Gæta skal varúðar við samhliða notkun lyfja sem þekkt er að valda lengingu QTc bils (sjá kafla 4.5).

Þegar notuð eru samhliða lyf sem geta aukið plasmáþéttni panobinostats, svo sem öflugir CYP3A4 hemlar, þarf að breyta skömmtum (sjá kafla 4.5 og 4.2).

Eiturverkanir á lifur

Greint hefur verið frá vanstarfsemi lifrar, einkum vægri tímabundinni hækkun á aminótransferasa og heildarbilirúbíni, hjá sjúklingum á meðferð með panobinostati.

Hafa skal eftirlit með lifrarstarfsemi áður en meðferð hefst og reglulega meðan á meðferð stendur. Ef niðurstöður prófana á lifrarstarfsemi eru óeðlilegar samkvæmt flokkun NCI-CTEP, er ráðlagt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi og hafa skal eftirlit með sjúklingunum þar til gildin eru aftur orðin eðlileg eða eins og þau voru áður en meðferðin hófst. Sjúklingar með verulega skerta lifrarstarfsemi eiga ekki að fá meðferð með panobinostati vegna skorts á reynslu og upplýsingum um öryggi hjá þessum sjúklingum. Einnig skal íhuga að breyta

skömmtum bortezumibs (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bortezumib og töflu 6).

Aldraðir

Ráðlagt er að hafa tíðara eftirlit með sjúklingum eldri en 65 ára, einkum hvað varðar blóðflagnafæð og eiturverkanir á meltingarfæri (sjá kafla 4.8 og kafla 4.2).

Íhuga má að breyta upphafsskömmtum eða meðferðaráætlun lyfjanna í samsettu meðferðinni hjá sjúklingum >75 ára, háð almennu ástandi sjúklingsins og öðrum samhliða sjúkdómum (sjá kafla 4.2).

Öflugir CYP3A4 virkjar

Öflugir virkjar geta dregið úr verkun panobinostats og því skal forðast samhliða notkun öflugra CYP3A4 virkja, þar með talið en ekki takmarkað við carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin og jóhannesarjurt (St. John's Wort, *Hypericum perforatum*) (sjá kafla 4.5).

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri sem eru á meðferð með panobinostati ásamt bortezumibi og dexametasoni verða að nota mjög virka getnaðarvörn í þrjá mánuði eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.5 og 4.6 og samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bortezumib og dexametason). Konur sem nota hormónagetnaðarvarnarlyf þurfa einnig að nota hindrandi getnaðarvörn.

Vanvirkni skjaldkirtils

Greint var frá vanvirkni skjaldkirtils hjá 8 af 381 sjúklingi á meðferð með panobinostati + bortezumibi + dexametasoni í rannsókn D2308. Af þeim þurftu 2 á meðferð að halda. Hafa skal eftirlit með virkni skjaldkirtils og heiladinguls með því að mæla hormónamagn (t.d. frítt T4 og TSH) eftir því sem klínískt ástand gefur tilefni til (sjá kafla 4.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Umbrot Farydak verða bæði fyrir tilstilli CYP og eftir ferlum sem ekki fela í sér CYP. Um það bil 40% af panobinostati umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4. Umbrot fyrir tilstilli CYP2D6 og 2C19 voru minniháttar. Því geta lyf sem geta haft áhrif á ensímvirkni CYP3A4 haft áhrif á lyfjahvörf panobinostats. Panobinostat er hvarfefni P-gp.

Lyf sem geta aukið plasmabéttni panobinostats

Samhliða notkun staks 20 mg skammts af panobinostati og ketoconazols, sem er öflugur CYP3A hemill, jók C_{max} fyrir panobinostat 1,6 falt og AUC fyrir panobinostat 1,8 falt, samanborið við panobinostat gefið eitt sér.

Hjá sjúklingum sem nota samhliða lyf sem eru öflugir CYP3A og/eða Pgp hemlar, þar með talið en ekki takmarkað við, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telitromycin, posaconazol og nefazodon, skal minnka skammtinn af panobinostati (sjá kafla 4.2).

Ráðleggja skal sjúklingum að forðast neyslu stjörnuávaxtar, greipaldins, greipaldinsafa, granatepla og granateplasafa því vitað er að þetta hamlar cytochróm P450 3A ensínum og getur aukið aðgengi panobinostats.

Lyf sem búist er við að dragi úr þéttni panobinostats

Hluti panobinostats sem umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4 er um það bil 40%. Í klínískum rannsóknum á mergæxlagri minnkaði útsetning fyrir panobinostati um u.þ.b. 20% við samhliða notkun með dexametasoni, sem er skammtaháður, vægur/miðlungsmikill virkir CYP3A4. Búist er við að öflugir virkjar hafi meiri áhrif og geti dregið úr verkun panobinostats. Því skal forðast samhliða notkun með

öflugum CYP3A4 virkjum, þar með talið en ekki takmarkað við, carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin og jóhannesarjurt (St. John's Wort, *Hypericum perforatum*).

Lyf sem panobinostat getur aukið plasmabéttni hjá

Panobinostat jók C_{max} og AUC fyrir dextrometorphan (hvarfefni CYP2D6) 1,8 falt og 1,6 falt, tilgreint í sömu röð, og ekki er hægt að útiloka að áhrifin séu meiri á næmari hvarfefni CYP2D6. Forðast skal notkun panobinostats hjá sjúklingum á meðferð með CYP2D6 hvarfefnum með þröngan lækningalegan stuðul (þar með talið en ekki takmarkað við pimozid) Þegar Farydak er notað samhliða næmum CYP2D6 hvarfefnum (t.d. atomoxetin, dextrometorphan, metoprolol, nebivolol, perphenazin og pimozid) skal stilla skammta fyrir hvert og eitt CYP2D6 hvarfefni samkvæmt þoli og hafa títt eftirlit með sjúklingunum með tilliti til aukaverkana.

Lyf sem panobinostat getur dregið úr útsetningu fyrir í plasma

Hormónagetnaðarvarnarlyf

Ekki er vitað hvort panobinostat geti dregið úr verkun hormónagetnaðarvarnarlyfja. Þegar panobinostat er gefið ásamt dexametasoni, sem er þekktur vægur til miðlungsmikill virkir CYP3A4 sem og annarra ensíma og flutningspróteina, þarf að auki að hafa í huga hættu á minni verkun getnaðarvarna. Konur sem nota hormónagetnaðarvarnarlyf skulu einnig nota hindrandi getnaðarvörn.

Engar upplýsingar liggja fyrir sem hægt er að nota til að útiloka hættu á að panobinostat geti verið vægur virkir ensímsins CYP3A4 í meltingarvegi. Þetta getur hugsanlega valdið lítilliga minni útsetningu fyrir næmum CYP3A4 hvarfefnum

Lyfhrifamilliverkanir sem búist er við

Lenging QT bils

Samkvæmt forklínískum og klínískum upplýsingum getur panobinostat hugsanlega lengt QT bil. Ekki er ráðlagt að nota samhliða lyf við hjartsláttartruflunum (þar með talið, en ekki takmarkað við, amiodaron, disopyramid, procainamid, quinidin og sotalol) og önnur lyf sem vitað er að lengja QT bil (þar með talið, en ekki takmarkað við, chloroquin, halofantrin, claritromycin, metadon, moxifloxacin, bepridil og pimozid). Gæta skal varúðar við notkun ógleðistillandi lyfja sem vitað er að fylgir hætta á lengingu QT bils, svo sem dolasetron, granisetron, ondansetron og tropisetron (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Byggt á niðurstöðum hjá dýrum eru líkur á því að panobinostat auki hættu á bæði fösturdaða og afbrigðileika í myndun beinagrindar (developmental skeletal abnormalities) þegar það er gefið þunguðum konum taldar miklar. Konur á barneignaraldri eiga að framkvæma þungunarpróf áður en meðferð með Farydak er hafin og verða að nota mjög virka getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í þrjá mánuði eftir síðasta skammt af Farydak. Konur sem nota hormónagetnaðarvarnarlyf skulu einnig nota hindrandi getnaðarvörn.

Vegna frumuhemjandi/frumuskemmandi verkunarmáta síns getur panobinostat haft áhrif á gæði sáðfrumna sem myndast meðan á meðferð stendur. Kynferðislega virkir karlar á meðferð með Farydak og kvenkyns bólfélagar þeirra eiga að nota mjög virka getnaðarvörn meðan á meðferð stendur hjá karlinum og í sex mánuði eftir að hann fær síðasta skammtinn af Farydak.

Þegar panobinostat er gefið ásamt dexametasoni, sem vitað er að er vægur til miðlungsmikill virkir CYP3A4 sem og annarra ensíma og flutningspróteina, þarf að hafa í huga hættu á minnkaðri virkni hormónagetnaðarvarnarlyfja. Að auki er nú sem stendur ekki vitað hvort panobinostat geti dregið úr virkni hormónagetnaðarvarnarlyfja og því skulu konur sem nota hormónagetnaðarvarnarlyf einnig nota hindrandi getnaðarvörn.

Meðganga

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun Farydak hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun og fósturvísi-fóstur (sjá kafla 5.3). Möguleg áhætta fyrir fóstur er mikil miðað við frumuhemjandi/frumuskemmandi verkunarmáta Farydak. Einungis skal nota Farydak á meðgöngu ef væntanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið. Ef það er notað á meðgöngu eða ef sjúklingurinn verður þungaður meðan á meðferðinni stendur verður að upplýsa sjúklinginn um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort panobinostat skilst út í brjóstamjólki. Vegna frumuhemjandi/frumuskemmandi verkunarmáta má ekki vera með barn á brjósti meðan á meðferð með Farydak stendur (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Samkvæmt forklínískum niðurstöðum getur meðferð með Farydak haft áhrif á frjósemi hjá körlum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Farydak hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sundl getur komið fram eftir notkun Farydak (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Upplýsingar um öryggi panobinostats hafa verið metnar hjá samtals 451 sjúklingi með mergæxlager á meðferð með panobinostati ásamt bortezomibi og dexametasoni og hjá samtals 278 sjúklingum sem fengu meðferð með panobinostati einu sér.

Upplýsingar um öryggi sem greint er frá hér fyrir neðan byggjast á klínísku III. stigs rannsókninni (Panorama 1) hjá 381 sjúklingi með mergæxlager á meðferð með 20 mg af panobinostati einu sinni á sólarhring þrisvar í viku, á skammtaáætlun sem felur í sér 2 vikur á meðferð og 1 viku án meðferðar, ásamt bortezomibi og dexametasoni.

Miðgildi lengdar útsetningar í rannsókninni var 5,0 mánuðir. 15,7% sjúklinganna fengu rannsóknarmeðferð í ≥ 48 vikur.

Algengustu aukaverkanirnar sem ekki voru á blóðmynd voru niðurgangur, þreyta, ógleði og uppköst.

Eiturvekanir á blóðmynd sem komu fram meðan á meðferðinni stóð voru blóðflagnafæð, blóðleysi, daufkyrningafæð og eitilfrumnafæð.

QTcF >480 og <500 msek. var skráð hjá 1,3% sjúklinga og breyting frá upphafsgildi um >60 msek. kom fram hjá 0,8% sjúklinga. Enginn sjúklingur var með algilt QTcF >500 msek.

Greint var frá aukaverkunum á hjarta (oftast gáttatífi, hraðtaki, hjartsláttarónotum og skútahraðtaki) hjá 17,6% sjúklinga á meðferð með panobinostati + bortezomibi + dexametasoni samanborið við 9,8% sjúklinga á meðferð með lyfleysu + bortezomibi + dexametasoni, og greint var frá yfirliði hjá 6,0% samanborið við 2,4%, tilgreint í sömu röð.

Hjá 36,2% sjúklinga var meðferð hætt vegna aukaverkana, óháð orsök. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að meðferð var hætt voru niðurgangur (4,5%), þröttleysi og þreyta (2,9% hvor) og lungnabólga (1,3%).

Greint var frá dauðsföllum meðan á meðferð stóð af öðrum orsökum en ábendingu rannsóknarinnar

(mergæxlager) hjá 6,8% sjúklinga á meðferð með panobinostati + bortezumibi + dexametasoni samanbrið við 3,2% hjá sjúklingum á meðferð með lyfleysu + bortezumibi + dexametasoni.

Tafla yfir aukaverkanir úr klínískum rannsóknum

Aukaverkanir úr III. stigs rannsókninni (Panorama 1) eru tilgreindar í töflu 7. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir MedDRA líffæraflokkun. Innan hvers líffæraflokks er aukaverkununum raðað eftir tíðni, þær algengustu fyrst. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Að auki eru tíðniflokkarnir fyrir hverja aukaverkun skilgreindir á eftirfarandi hátt (CIOMS III): Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum.

Í töflu 7 eru tilgreindar aukaverkanir sem koma fram vegna þess að panobinostati er bætt við samsetningu bortezumibs og dexametasons. Tíðniflokkunin gefur til kynna samhliðameðferð með öllum lyfjunum þ.e. panobinostat + bortezumib + dexametason. Fyrir aukaverkanir sem tengjast meðferð með bortezumibi eða dexametasoni er vísað í viðkomandi samantekt á eiginleikum lyfs.

Tafla 7 Aukaverkanir panobinostats sem komu fram hjá sjúklingum með mergæxlager í III. stigs rannsókninni

Líffærakerfi	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Sýking í efri öndunarvegi, lungnabólga
	Algengar	Sýklasóttarlost, þvagsfærasýking, veirusýking, herpessýking í munni, ristilbólga af völdum <i>Clostridium difficile</i> , miðeyrnabólga, húðbeðsbólga, sýklasótt, maga- og garnabólga, sýking í neðri öndunarvegi, hvítsveppasýking
	Sjaldgæfar	Sveppalungnabólga, lifrabólga B, aspergillussýking
Blóð og eitlar ^a	Mjög algengar	Blóðfrumnafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi, hvítornafæð, daufkyrningafæð, eitilfrumnafæð
Innkirtlar	Algengar	Vanvirgni skjaldkirtils
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Minnkuð matarlyst, blóðfosfatsskortur ^a , blóðnatríumskortur ^a , blóðkalíumskortur ^a
	Algengar	Blóðsykurshækkun, vökvaskortur, albúmínskortur í blóði, vökvæsöfnun, þvagsýrublaði, blóðkalsíumskortur, blóðmagnesíumskortur
Geðræn vandamál	Mjög algengar	Svefnleysi
Taugakerfi	Mjög algengar	Sundl, höfuðverkur
	Algengar	Innankúpublæðingar, yfirlið, skjálfti, bragðskynstruflun
Augu	Algengar	Blæðing í augnslímhúð
Hjarta	Algengar	Hægtaktur, gáttatif, skútahraðaktur, hraðaktur, hjartsláttarónot
	Sjaldgæfar	Hjartadrep
Æðar	Mjög algengar	Lágþrýstingur
	Algengar	Háþrýstingur, margúll, réttstöðuþrýstingsfall
	Sjaldgæfar	Blæðingalost
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Hósti, mæði
	Algengar	Öndunarbílun, brakhljóð, hvæsandi öndun, blóðnasir
	Sjaldgæfar	Lungnablæðing, blóðugur uppgangur

Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur, ógleði, uppköst, kviðverkur, meltingartruflanir
	Algengar	Blæðing í meltingarfærum, ferskt blóð í hægðum (haematochezia), magabólga, varabólga, þaninn kviður, munnþurrkur, vindgangur
	Sjaldgæfar	Ristilbólga, blóðug uppköst, maga- og garna-verkur
Lifur og gall	Algengar	Óeðlileg lifrarstarfsemi, gallrauðadreyri ^a
Húð og undirhúð	Algengar	Sár á húð, útbrot, roðapöt
	Sjaldgæfar	Depilblæðingar
Stoðkerfi og stoðvefur	Algengar	Þroti í liðum
Nýru og þvaggfæri	Algengar	Nýrnabilun, blóð í þvagi, þvagleki
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta, bjúgur á útlimum, hiti, þröttleysi
	Algengar	Kuldahrollur, lasleiki
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Þyngdartap
	Algengar	Aukið þvagefni í blóði, minnkaður nýrahnoðrasíunarhraði, aukinn alkalískur fosfatasi í blóði, lenging á QT bili á hjartalínuriti, aukið kreatínín í blóði ^a , hækkun á ALT (SGPT alanine transaminase) ^a , hækkun á AST (SGOT aspartate transaminase) ^a

^a Tíðni byggist á rannsóknastofugildum

Lýsing á völdum aukaverkunum

Meltingarfæri

Á meðal algengustu aukaverkana sem greint hefur verið frá eru eiturverkanir á meltingarfæri, einkum niðurgangur, ógleði og uppköst. Hins vegar var einungis greint frá því að meðferð hafi verið hætt vegna þessara aukaverkana hjá tiltölulega fáum sjúklingum, vegna niðurgangs hjá 4,5% og vegna ógleði og uppkasta hjá 0,5%, hvorri fyrir sig. Ráðleggja skal sjúklingum að hafa samband við lækinn ef alvarlegar eiturverkanir á meltingarfæri koma fram og nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum eða hætta meðferð (sjá kafla 4.4).

Blóðflagnafæð

Vegna eðlis sjúkdómsins mergæxlagers og þekktra eiturverkana á blóðmynd af völdum panobinostats og lyfsins bortezomibs sem notað er samhliða, er blóðflagnafæð algeng og oft alvarleg. Blóðflagnafæð af 3. eða 4. stigi samkvæmt CTC kom fram hjá 256 sjúklingum eftir að miðgildi einn mánuð. Hins vegar gengur blóðflagnafæð til baka (miðgildi tíma þar til bata er náð er 12 dagar) og yfirleitt er hægt að meðhöndla hana með því að breyta skömmtum og gera hlé á meðferð með eða án blóðflagnagjafar (sjá kafla 4.4). 33,3% sjúklinga í panobinostat + bortezomib + dexametason arminum og 10,3% sjúklinga í lyfleysu + bortezomib + dexametason arminum fengu blóðflagnagjöf meðan á meðferðinni stóð.

Blóðflagnafæð leiðir mjög sjaldan til þess að meðferð sé hætt (1,6% sjúklinga). Fæstir sjúklinga með blóðflagnafæð fengu blæðingar. 20,7% sjúklinga fengu blæðingar, algengastar voru blóðnasir (4,7%), margúll (2,6%) og blæðing í augnslímhúð (2,1%). Greint var frá blæðingum af 3. eða 4. stigi samkvæmt CTC hjá 4,2% sjúklinga, algengast var að það fæli í sér blæðingar í meltingarfærum. Fimm sjúklingar (1,3%) létust vegna aukaverkana sem tengdust blæðingum. Meðal sjúklinganna sem létust vegna blæðinga var einn sjúklingur með blóðflagnafæð af 4. stigi, þrír sjúklingar voru með blóðflagnafæð af 3. stigi og 1 sjúklingur var með blóðflagnafæð af 1. stigi.

Daufkyrningafæð

Algennt var að greint væri frá daufkyrningafæð á grundvelli rannsóknaniðurstaða meðan á rannsókninni stóð (öll stig: 75%). Flest nýtilkomin tilvik verulegrar daufkyrningafæðar voru 3. stigs (28%) en umtalsvert færri tilvik af 4. stigi (6,6%). Þrátt fyrir að margir sjúklingar fengu daufkyrningafæð kom daufkyrningafæð með hita einungis fram hjá broti af sjúklingum sem fengu

meðferð (1,0% fyrir öll stig samkvæmt CTC og fyrir 3. og 4. stig). Sjúklingar með daufkyrningafæð eru útsettir fyrir sýkingum, aðallega sýkingum í efri öndunarvegi og lungnabólgu. Einungis 0,3% sjúklinganna hættu meðferðinni vegna daufkyrningafæðar.

Þreyta og þróttleysi

Greint var frá þreytu hjá 41,2% sjúklinga og þróttleysi hjá 22,0%. Greint var frá þreytu af 3. stigi samkvæmt CTC hjá 15,7% sjúklinganna og 4. stigi hjá 1,3%. Þróttleysi af 3. stigi kom fram hjá 9,4% sjúklinganna en enginn sjúklingur fékk þróttleysi af 4. stigi samkvæmt CTC. Meðferð var hætt hjá 2,9% sjúklinganna vegna þreytu og þróttleysis.

Sýkingar

Sjúklingar með mergæxlagar sem hefur versnað eða er erfitt viðureignar eru í hættu á að fá sýkingar. Hugsanlegir áhrifaþættir geta verið fyrri saga um krabbameinslyfjameðferð, stofnfrumuigræðsla, eðli sjúkdómsins og daufkyrningafæð eða eitilfrumnafeð í tengslum við meðferð með Farydak. Þær sýkingar sem oftast hefur verið greint frá eru sýking í efri öndunarvegi, lungnabólga og nefkoksbólga. Greint var frá dauðsföllum vegna annaðhvort lungnabólgu eða sýklasóttar. Greint var frá því að meðferð hefði verið hætt vegna sýkinga hjá 5% sjúklinga.

Lenging á QT bili og óeðlilegt hjartalínurit

Lenging á QT bili kom fram og var yfirleitt væg; Greint var frá QTcF bili >450 msek. og ≤480 msek. hjá 10,8% sjúklinga þar sem hámarksaukning frá upphafsgildi var >30 msek. og ≤60 msek. hjá 14,5% sjúklinga. Ekki var greint frá QTcF >500 msek. hjá neinum sjúklingi.

Greint hefur verið frá óeðlilegu hjartalínuriti hjá sjúklingum á meðferð með panobinostati + borteomibi + dexametasoni, sem fyrst og fremst felst í ST-T lækkun (21,7%) og breytingum á T bylgju (39,6%). Óháð tímaröð tilvika var greint frá yfirliði hjá 9% sjúklinga með ST-T lækkun og 7,2% sjúklinga með breytingar á T bylgju og 4,9% sjúklinga með hvoruga þessara breytinga á hjartalínuriti. Sömuleiðis var greint frá blóðþurrðarhjartasjúkdómi (þar með talið hjartadrepri og blóðþurrð) hjá 4,5% sjúklinga með ST-T lækkun og 4,8% sjúklinga með breytingar á T bylgju og 2,7% sjúklinga með hvoruga þessara breytinga á hjartalínuriti.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Dánartíðni sem ekki tengdist ábendingu rannsóknarinnar var 8,8% hjá sjúklingum ≥65 ára samanborið við 5,4% hjá sjúklingum <65 ára.

Aukaverkanir sem leiddu til þess að meðferð var hætt endanlega komu fyrir hjá 30% sjúklinga á aldrinum <65 ára, 44% sjúklinga á aldrinum 65-75 ára og 47% sjúklinga á aldrinum ≥75 ára. Tilvik af 3.-4. stigi sem komu oftar fram hjá sjúklingum voru eftirfarandi (prósentur tilgreindar fyrir sjúklinga <65 ára, 65-75 ára og ≥75 ára, tilgreint í sömu röð): blóðflagnafæð (60%, 74%, og 91%), blóðleysi (16%, 17% og 29%), niðurgangur (21%, 27% og 47%), og þreyta (18%, 28% og 47%).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Greint hefur verið frá takmarkaðri reynslu af ofskömmun í klínískum rannsóknum. Aukaverkanir sem komu fram voru í samræmi við upplýsingar um öryggi þar sem helstu tilvik voru fyrst og fremst áhrif á blóðmynd og meltingarfærakvillar svo sem blóðflagnafæð, blóðfrumnafeð, niðurgangur, ógleði, uppköst og lystarleysi. Ef ofskömmun á sér stað skal framkvæma eftirlit með hjartastarfsemi og mat á blóðsöltum og blóðflagnafjölda og veita stuðningsmeðferð eftir þörfum. Ekki er vitað hvort hægt er að

fjarlægja panobinostat með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur æxlishefjandi lyf, históndeasetýlasa (HDAC)-hemlar, ATC-flokkur: L01XH03

Verkunarháttur

Farydak er histón deacetylasa (HDAC) hemill sem hamlar ensímvirkni HDAC við nanómólarþéttni. Histón deacetylasar hvata losun acetyl hóps af lysín leifum af histónum og sumum próteínum sem ekki eru histón. Hömlun á verkun HDAC veldur aukinni acetyltengingu histón próteína, breytingar á sviperfðum sem leiðir til slökunar á litni (chromatin), sem leiðir til virkjunar umritunar. *In vitro* olli panobinostat uppsöfnun acetyltengdra históna og annarra próteína, þar með talið stöðvun á frumuskiptaferli og/eða stýrðum frumudauða sumra umbreyttra frumna. Aukin þéttni acetyltengdra históna kom fram í ósamgena græðlingi úr músum sem höfðu fengið meðferð með panobinostati. Panobinostat sýndi meiri frumuskemmandi áhrif gagnvart æxlisfrumum en eðlilegum frumum.

Lyfhrif

Meðferð æxlisfrumna með panobinostati olli skammtaháðri aukningu á acetyl tengingu históna H3 og H4 bæði *in vitro* og í forklínískum dýralíkönunum ósamgena græðlinga, sem sýndi markhömlun. Að auki ræsti útsetning fyrir panobinostati aukna tjáningu æxlisbæligensins p21CDKN1A (cyclínháður kínasahemill 1/p21), lykilmíðlari G1 stöðvunar og sérhæfingar.

Verkun og öryggi

Klínísk verkun hjá sjúklingum með mergæxlagar sem hefur versnað eða sem hefur versnað og er erfitt viðureignar (Rannsókn D2308 – Panorama 1)

Lagt var mat á verkun og öryggi panobinostats samhliða bortezomíbi og dexametasoni í slembaðri, tvíblindri, fjölsetra, III. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með mergæxlagar sem hefur versnað eða sem hefur versnað og er erfitt viðureignar, sem höfðu áður fengið 1-3 krabbameinsmeðferðir.

Sjúklingar fengu panobinostat (20 mg til inntöku einu sinni á sólarhring, þrisvar í viku, á skammtaáætlun sem felur í sér 2 vikur á meðferð og 1 viku án meðferðar) ásamt bortezomíbi (1,3 mg/m² gefið með inndælingu í bláæð) og dexametasoni (20 mg). Meðferð var gefin í að hámarki 16 meðferðarlotur (sjá töflur 1 og 2).

Samtals 768 sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 þannig að þeir fengu annaðhvort panobinostat + bortezomib + dexametason (n=387) eða lyfleysu + bortezomib + dexametason (n=381), raðað eftir fyrri notkun bortezomíbs [já (n=336 (43,8%)), nei (n=432 (56,3%))] og fjölda meðferða gegn mergæxlum [1 fyrri meðferð (n=352 (45,8%)), 2 til 3 fyrri meðferðir (n=416 (54,2%))]. Lýðfræði og sjúkdómseinkenni í upphafi voru jöfnuð út og voru sambærileg milli meðferðarhópanna.

Miðgildi aldurs var 63 ár, á bilinu 28-84, 42,1% sjúklinganna voru eldri en 65 ára. Samtals 53,0% sjúklinganna voru karlar. 65,0% af rannsóknarþýðinu voru af hvíta kynstofninum, 30,2% af asíska kynstofninum og 2,9% af svarta kynstofninum. Færni samkvæmt ECOG var 0-1 hjá 93% sjúklinga. Miðgildi fjölda fyrri meðferða var 1,0. Meira en helmingur (57,2%) sjúklinganna höfðu áður gengist undir stofnfrumuígærðslu og 62,8% sjúklinganna hafði versnað aftur eftir fyrri lyfjameðferð við æxlum (t.d. melphalan 79,6%, dexametason 81,1%, thalidómíð 51,2%, cyclofosfamíð 45,3%, bortezomib 43,0%, samsett meðferð með bortezomíbi og dexametasoni 37,8%, lenalidómíð 20,4%). Sjúkdómurinn hafði versnað og var erfiður viðureignar hjá meira en einum þriðja (35,8%)

sjúklinganna á fyrri meðferð.

Miðgildi lengdar eftirfylgni var 28,75 mánuðir hjá hópnum sem fékk panobinostat + bortezomib + dexametason og 29,04 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu + bortezomib + dexametason.

Meginendapunkturinn var lifun án sjúkdómsversnunar samkvæmt skilgreiningu mEBMT (modified European Bone Marrow Transplant Group) og mati rannsakandans. Hjá öllum sjúklingunum var munur á lifun án sjúkdómsversnunar samkvæmt greiningu á heildarþýði (full analysis set) tölfræðilega marktækur milli meðferðarhópanna (lagskipt Log-rank próf $p < 0,0001$, með áætlaðri 37% minnkun á áhættu í panobinostat + bortezomib + dexametason hópnum samanborið við lyfleysu + bortezomib + dexametason hópinn (áhættuhlutfall: 0,63 (95% CI: 0,52; 0,76)). Miðgildi lifunar án sjúkdómsversnunar (95% CI) var 12,0 mánuðir (10,3; 12,9) og 8,1 mánuður (7,6; 9,2) tilgreint í sömu röð.

Heildarlifun var annar lykilendapunktur. Ekki var tölfræðilega marktækur munur á heildarlifun milli meðferðarhópanna tveggja. Miðgildi heildarlifunar var 40,3 mánuðir hjá þeim sem fengu panobinostat + bortezomib + dexametason og 35,8 mánuðir hjá þeim sem fengu lyfleysu + bortezomib + dexametason (áhættuhlutfall: 0,94 (95% CI: 0,78; 1,14)).

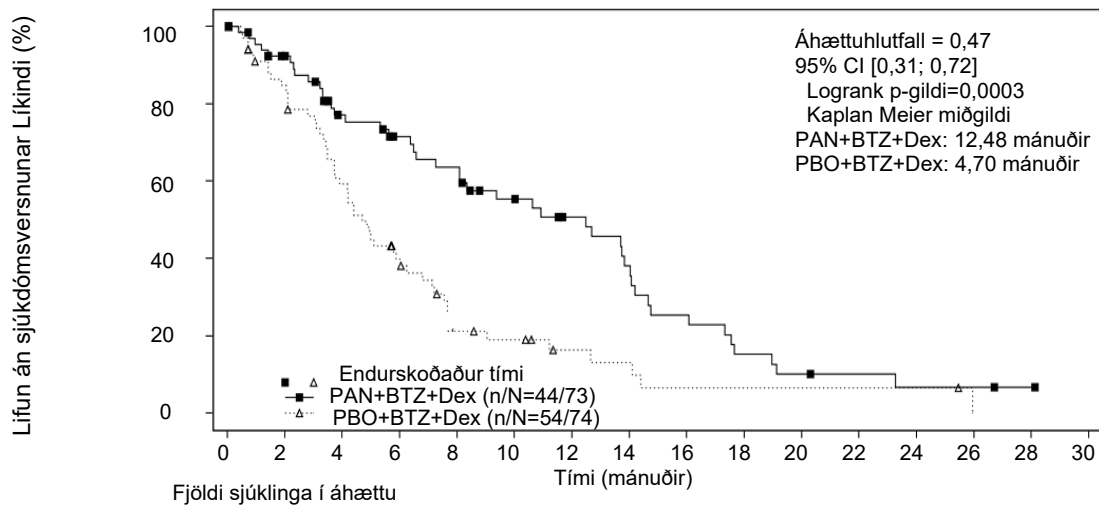
Í fyrirfram skilgreindum undirhópi sjúklinga sem höfðu áður fengið meðferð með bortezomibi og ónæmistemprandi lyfi (N=193), höfðu 76% sjúklinganna áður fengið að minnsta kosti tvær meðferðir. Í þessum undirhópi sjúklinga (N=147) var miðgildi meðferðarlengdar 4,5 mánuðir hjá þeim sem fengu panobinostat + bortezomib + dexametason og 4,8 mánuðir hjá þeim sem fengu lyfleysu + bortezomib + dexametason. Miðgildi lifunar án sjúkdómsversnunar (95% öryggismörk) var 12,5 mánuðir (7,26; 14,03) hjá þeim sem fengu panobinostat + bortezomib + dexametason og 4,7 mánuðir (3,71; 6,05) hjá þeim sem fengu lyfleysu + bortezomib + dexametason [áhættuhlutfall: 0,47 (0,31; 0,72)]. Þessir sjúklingar höfðu áður fengið að miðgildi 3 meðferðir. Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflu 8 og Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar er sýnt á mynd 2.

Tafla 8 Lifun án sjúkdómsversnunar hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið að minnsta kosti tvær meðferðir sem fólu í sér bortezomib og ónæmistemprandi lyf

	Farydak bortezomib og dexametason N=73	Lyfleysa bortezomib og dexametason N=74
Lifun án sjúkdómsversnunar		
Miðgildi, mánuðir [95% CI]	12,5 [7,26; 14,03]	4,7 [3,71; 6,05]
Áhættuhlutfall [95% CI] ¹		0,47 (0,31; 0,72)

¹ Áhættuhlutfall fengið úr lagskiptu Cox líkani

Mynd 2 Kaplan-Meier graf yfir lifun án sjúkdómsversnunar hjá sjúklingum með mergæxlager sem fengu áður að minnsta kosti tvær meðferðir sem fólu í sér bortezomib og ónæmistemprandi lyf



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

PAN= panobinostat
 PBO= lyfleysa
 BTZ= bortezomib
 Dex = dexametason

Í undirhópi sjúklinga sem höfðu áður fengið að minnsta kosti tvær meðferðir, sem fólu í sér bortezomib og ónæmistemprandi lyf (n=147) var heildarsvörunarhlutfall samkvæmt skilgreiningu EBMT 59% hjá þeim sem fengu panobinostat + bortezomib + dexametason og 39% hjá þeim sem fengu lyfleysu + bortezomib + dexametason. Svörunarhlutföll eru tekin saman í töflu 9.

Tafla 9 Svörunarhlutföll hjá sjúklingum með mergæxlager sem fengu áður að minnsta kosti tvær meðferðir, sem fólu í sér bortezomib og ónæmistemprandi lyf

	Farydak bortezomib og dexametason N=73	Lyfleysa bortezomib og dexametason N=74
Heildarsvörun [95% CI]	43 (59%) (46,8; 70,3)	29 (39%) (28; 51,2)
Fullkomin svörun	6 (8%)	0
Nánast fullkomin svörun	10 (14%)	6 (8%)
Hlutasvörun	27 (37%)	23 (31%)

Klínísk verkun hjá sjúklingum með mergæxlager sem var erfitt viðureignar á meðferð með bortezomibi (Rannsókn DUS71 – Panorama 2)

Rannsókn DUS71 var tveggja þrepa, stakarma, opin, fjölsetra II. stigs rannsókn á panobinostati til inntöku (20 mg) ásamt bortezomibi (1,3 mg/m²) og dexametasoni (20 mg) hjá 55 sjúklingum með mergæxlager sem hefur versnað eða er erfitt viðureignar, þar sem sjúkdómurinn var erfiður viðureignar á meðferð með bortezomibi og höfðu fengið að minnsta kosti tvær fyrri krabbameinsmeðferðir. Sjúklingarnir þurftu að vera útsettir fyrir IMiD lyfi (lenalidómíð eða thalidómíð). Erfitt viðureignar á meðferð með bortezomibi var skilgreint sem sjúkdómsversnun meðan á meðferð með bortezomibi stóð eða innan 60 daga frá síðustu meðferð sem innihélt bortezomib.

Meginendapunktur rannsóknarinnar var að meta heildarsvörunarhlutfallið eftir 8 meðferðarlotur samkvæmt skilgreiningu mEBMT.

Sjúklingarnir voru mikið meðhöndlaðir fyrir og höfðu fengið margar fyrri meðferðir (miðgildi: 4; á bilinu 2-11). Allir sjúklingarnir 55 höfðu áður fengið meðferð með bortezomibi og að minnsta kosti einu IMiD lyfi (lenalidómíð: 98,2%, thalidómíð: 69,1%). Meirihluti sjúklinga hafði áður fengið ígræðslu (63,6%).

Miðgildi lengdar útsetningar fyrir rannsóknarmeðferðinni var 4,6 mánuðir (á bilinu: 0,1-24,1 mánuður). Sjúklingarnir náðu heildarsvörunarhlutfallinu (\geq hlutasvörun) 34,5% og 52,7% (\geq lágmarkssvörun). Miðgildi tíma fram að svörun var 1,4 mánuðir og miðgildi lengdar svörunar var 6,0 mánuðir. Miðgildi heildarlífunar var 17,5 mánuðir.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum með Farydak hjá öllum undirhópum barna við mergæxlageri (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Uptaka panobinostats er hröð og því sem næst algjör þar sem T_{max} næst innan 2 klst. eftir inntöku hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein. Heildaraðgengi panobinostats eftir inntöku var um það bil 21%. Eftir inntöku virtust lyfjahvörf panobinostats vera línuleg á skammtabilinu 10-30 mg en AUC jókst minna en í réttu hlutfalli við skammt við stærri skammta.

Heildarútsetning fyrir panobinostati og breytileiki milli einstaklinga var óbreyttur hvort sem lyfið var tekið með mat eða ekki, þar sem C_{max} minnkaði um <45% og T_{max} lengdist um 1 til 2,5 klst. Þegar lyfið var tekið með mat (þ.e. bæði venjulegum og fituríkum morgunmat). Þar sem fæða hafði ekki áhrif á aðgengi (AUC) má taka panobinostat óháð fæðuneyslu hjá krabbameinssjúklingum.

Dreifing

Panobinostat er miðlungsmikið (um það bil 90%) bundið við plasmaprótein hjá mönnum. Hlutfall þess í rauðum blóðkornum er 0,60 *in vitro*, óháð þéttni. Dreifingarrúmmál panobinostats við jafnvægi (V_{ss}) er um það bil 1.000 lítrar samkvæmt mati á lokabreytum í lyfjahvarfagreiningu hjá þýði.

Umbrot

Panobinostat umbrotnar að stórum hluta og stór hluti skammtsins umbrotnar áður en hann nær út í blóðrásina. Þeir umbrotaferlar sem eiga þátt í umbrotum panobinostats eru afoxun, vatnsrof, oxun og ferlar sem tengjast glúkúrontengingu. Oxandi umbrot panobinostats voru minni þáttur þar sem brotthvarf um það bil 40% af skammtinum varð með þessum ferli. Cytokróm P450 3A4 (CYP3A4) er megin oxunarensímið þar sem CYP2D6 og 2C19 eiga hugsanlega minniháttar aðkomu.

Panobinostat var 6 til 9% af lyfjatengdri útsetningu í plasma. Upphaflega efnið er talið bera ábyrgð á heildar lyfjafræðilegri verkun panobinostats.

Brotthvarf

Eftir stakan skammt af [^{14}C] panobinostati til inntöku hjá sjúklingum skilst 29 til 51% af þeirri geislavirkni sem gefin er út í þvagi og 44 til 77% í hægðum. Panobinostat á óbreyttu formi var <2,5% af skammtinum í þvagi og <3,5% í hægðum. Afgangurinn er umbrotsefni. Úthreinsun panobinostats í nýrum (CL_R/F) reyndist vera á bilinu 2,4 til 5,5 l/klst. Endanlegur helmingunartími panobinostats er um það bil 37 klst. samkvæmt mati á lokabreytum í lyfjahvarfagreiningu hjá þýði.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Ekki var lagt mat á panobinostat hjá sjúklingum yngri en 18 ára með mergæxlager.

Aldraðir

Í III. stigs klínísku rannsókninni voru 162 af 387 sjúklingum 65 ára eða eldri. Útsetning panobinostats í plasma hjá sjúklingum 65 ára eða yngri var svipuð og hjá þeim sem voru eldri en 65 ára í samantekt á rannsóknum þar sem panobinostat var notað eitt sér á skammtabilinu 10 mg til 80 mg.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Lagt var mat á áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf panobinostats í I. stigs rannsókn hjá 24 sjúklingum með föst æxli (solid tumours) og mismikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Væg skerðing á lifrarstarfsemi samkvæmt flokkun NCI-CTEP jók útsetningu fyrir panobinostati í plasma um 43% og miðlungsmikil skerðing á lifrarstarfsemi samkvæmt flokkun NCI-CETP jók útsetningu fyrir panobinostati í plasma um 105%. Engar upplýsingar um lyfjahvörf liggja fyrir hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Lagt var mat á áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf panobinostats í I. stigs rannsókn hjá 37 sjúklingum með langt gengin föst æxli og mismikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Væg, miðlungsmikil og veruleg skerðing á nýrnastarfsemi samkvæmt kreatínínúthreinsun í þvagi í upphafi jók ekki útsetningu fyrir panobinostati í plasma hjá hópnum með væga, miðlungsmikla og verulega skerðingu.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta

Helstu marklíffæri eiturverkana eftir gjöf panobinostats hjá rottum og hundum reyndust vera rauðkornamyndun, mergfrumnamyndun og eitlakerfið. Breytingar á skjaldkirtli, þar með talið hormónum hjá hundum (minnkun triodothyronins (T3)) og rottum (minnkun triodothyronins (T3), tetraiodothyronins (T4) (karldýr) og TSH (thyroid stimulating hormone) komu fram við útsetningu sem samsvaraði 0,07-2,2 af AUC hjá mönnum við klínísku notkun.

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi eiginleikar

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi eiginleikum panobinostats hafa ekki verið gerðar. Panobinostat hefur sýnt stökkbreytandi eiginleika í Ames prófi, eiginleika til innrænnar tvöföldunar (endo-reduplication) í eitilfrumum úr útlægu blóði úr mönnum *in vitro*. Einnig komu fram skemmdir á erfðaeftni í COMET rannsókn í eitilfrumum úr músum L5178Y og rannsókn á skammtaháðum sameindaferlum í beinmergsfrumum í músum. *In vitro* og *in vivo* niðurstöðurnar eru raktar til lyfjafræðilegs verkunarmáta.

Eiturverkun á æxlun

Aukning á snemmkominni fósturvisnun kom fram hjá kvenkyns rottum (skammtar ≥ 30 mg/kg). Rýrnun á blöðruhálskirtli ásamt skertum seyতিকорnum (secretory granules) og eistnahrörnun, sæðisfrumnaeklu og auknum eistalyppuleifum (epididymal debris) kom fram hjá hundum við útsetningu sem samsvaraði 0,41-0,69 af klínísku AUC hjá mönnum og gekk ekki að fullu til baka eftir 4 vikna afturbatímabil.

Samkvæmt upplýsingum frá dýrum eru líkur á að panobinostat auki hættu á fósturdauða og óeðlilegum þroska beinagrindar taldar miklar. Fósturvísis-fósturlát og aukning á frávikum á beinagrind (auka bringubeinsbolur, auka rifbein, aukning á minniháttar breytingum á beinagrind, seinkuð beinmyndun og breytingar á bringubeinsbol) komu fram við hærri útsetningu en sem samsvaraði 0,25 af klínísku AUC hjá mönnum.

Ekki var lagt mat á áhrif panobinostats á fæðingarhríðir og vöxt og þroska eftir fæðingu í dýrarannsóknnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Magnesiumstearat
Mannítól
Örkristallaður sellulósi
Forgelatíneruð sterkja (maís)

Hylkisskel

Farydak 10 mg hörð hylki

Gelatína
Títantvíoxíð (E171)
Skærblár FCF (E133)
Járnoxíð, gult (E172)

Farydak 15 mg hörð hylki

Gelatína
Títantvíoxíð (E171)
Járnoxíð, gult (E172)
Járnoxíð, rautt (E172)

Farydak 20 mg hörð hylki

Gelatína
Títantvíoxíð (E171)
Járnoxíð, rautt (E172)

Prentblek

Járnoxíð, svart (E172)
Própýlenglýkól (E1520)
Shellakk gljái

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

PVC/PCTFE/álþynnur sem innihalda 6 hylki.

Pakkningar sem innihalda 6, 12 eða 24 hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Vín
Austurríki

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

Farydak 10 mg hörð hylki

EU/1/15/1023/001-003

Farydak 15 mg hörð hylki

EU/1/15/1023/004-006

Farydak 20 mg hörð hylki

EU/1/15/1023/007-009

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. ágúst 2015

Dagsetning síðustu endurnýjunar: 28. apríl 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

24/04/2023

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>