

1. LEGEMIDLETS NAVN

Farydak 10 mg harde kapsler
Farydak 15 mg harde kapsler
Farydak 20 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Farydak 10 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder vannfritt panobinostatlaktat tilsvarende 10 mg panobinostat.

Farydak 15 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder vannfritt panobinostatlaktat tilsvarende 15 mg panobinostat.

Farydak 20 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder vannfritt panobinostatlaktat tilsvarende 20 mg panobinostat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel (kapsel).

Farydak 10 mg harde kapsler

Lysegrønn, ugjennomsiktig, hard gelatinkapsel (15,6–16,2 mm) som inneholder hvitt til nesten hvitt pulver, med radial merking "LBH 10 mg" med svart trykkfarge på toppen og to radiale bånd i svart trykkfarge på bunnen.

Farydak 15 mg harde kapsler

Oransje, ugjennomsiktig, hard gelatinkapsel (19,1–19,7 mm) som inneholder hvitt til nesten hvitt pulver, med radial merking "LBH 15 mg" med svart trykkfarge på toppen og to radiale bånd i svart trykkfarge på bunnen.

Farydak 20 mg harde kapsler

Rød, ugjennomsiktig, hard gelatinkapsel (19,1–19,7 mm) som inneholder hvitt til nesten hvitt pulver, med radial merking "LBH 20 mg" med svart trykkfarge på toppen og to radiale bånd i svart trykkfarge på bunnen.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Farydak er, i kombinasjon med bortezomib og deksametason, indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende og/eller refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer inkludert bortezomib og et immunmodulerende legemiddel.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Farydak bør startes opp av lege med erfaring innen kreftbehandling.

Dosering

Den anbefalte startdosen med panobinostat er 20 mg, tatt oralt én gang daglig, på dag 1, 3, 5, 8, 10 og 12 i en 21-dagers syklus. I første omgang bør pasienter behandles i åtte sykluser. Det anbefales at pasienter med klinisk nytte fortsetter behandlingen i ytterligere åtte sykluser. Den totale behandlingstiden er opptil 16 sykluser (48 uker).

Panobinostat administreres i kombinasjon med bortezomib og deksametason, som vist i tabell 1 og 2. Før start av kombinasjonsbehandlingen bør preparatomtalen til bortezomib og deksametason leses for å vurdere om en dosereduksjon er nødvendig.

Den anbefalte dosen av bortezomib er 1,3 mg/m² gitt som en injeksjon. Den anbefalte dosen av deksametason er 20 mg tatt oralt på full mage.

Tabell 1 Anbefalt doseringsplan for panobinostat i kombinasjon med bortezomib og deksametason (syklus 1-8)

Syklus 1-8 (3-ukers syklus)	Uke 1 Dager						Uke 2 Dager						Uke 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Pause
Bortezomib	1			4			8			11			Pause
Deksametason	1	2		4	5		8	9		11	12		Pause

Tabell 2 Anbefalt doseringsplan for panobinostat i kombinasjon med bortezomib og deksametason (syklus 9-16)

Syklus 9-16 (3-ukers syklus)	Uke 1 Dager						Uke 2 Dager						Uke 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Pause
Bortezomib	1						8						Pause
Deksametason	1	2					8	9					Pause

Anbefalinger for overvåking

Blodcelletellinger

En fullstendig blodcelletelling må utføres før start av behandling med panobinostat. Blodplattetallet ved baseline bør være $\geq 100 \times 10^9/l$ og det absolutte nøytrofiltallet (ANC) ved baseline $\geq 1.0 \times 10^9/l$. Full hematologisk status bør overvåkes hyppig under behandlingen (spesielt før hver injeksjon av bortezomib, det vil si på dag 1, 4, 8 og 11 i syklus 1 til 8, og på dag 1 og 8 i syklus 9 til 16), særlig ved trombocytopeni (se pkt. 4.4). Før oppstart av enhver behandlingssyklus med panobinostat i kombinasjon med bortezomib og deksametason, bør blodplattetallet være minst $\geq 100 \times 10^9/l$ (se pkt. 4.4). Ytterligere blodtelling bør vurderes under "pausen" - f.eks. på dag 15 og/eller 18, spesielt hos pasienter ≥ 65 år og pasienter med blodplattetall under $150 \times 10^9/l$ ved baseline.

EKG

Panobinostat kan øke QTc-intervallet (se pkt. 4.4). Derfor bør et EKG registreres før oppstart av behandlingen og gjentas regelmessig før hver behandlingssyklus. QTcF bør være < 480 msek. før oppstart av behandlingen med panobinostat (se avsnittet om dosejusteringer under og pkt. 4.4).

Blodelektrolytter

Blodelektrolytter, spesielt kalium, magnesium og fosfor, bør måles ved baseline og overvåkes regelmessig som klinisk indisert, spesielt hos pasienter med diaré. Unormale verdier bør korrigeres som klinisk indisert (se pkt. 4.4).

Leverfunksjonstester

Leverfunksjonen bør overvåkes før behandling og regelmessig under behandling som klinisk indisert, spesielt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Funksjonstester av skjoldbruskkjertel

I D2308-studien ble lett hypotyreose rapportert hos pasienter behandlet med panobinostat + bortezomib + deksametason, noen pasienter måtte behandles (se pkt. 4.4). Funksjonen til skjoldbruskkjertelen og hypofysen bør overvåkes ved å måle hormonnivåer (f.eks. fri T4 og TSH) som klinisk indisert.

Dosejusteringer

Endring av behandlingsdosen og/eller doseringsplanen kan være nødvendig basert på individuell toleranse. Det bør gjøres en klinisk vurdering av hvordan behandlingen skal fortsettes når en pasient opplever en bivirkning.

Dersom en dosereduksjon er nødvendig, bør panobinostatdosen reduseres med 5 mg (dvs. fra 20 mg til 15 mg eller fra 15 mg til 10 mg). Dosen bør ikke reduseres til under 10 mg, og den samme behandlingsplanen (3-ukers behandlingssyklus) bør følges.

Trombocytopeni

Blodplatetallet bør måles før hver dose med bortezomib (dvs. på dag 1, 4, 8 og 11 i syklus 1-8, se tabell 1, og på dag 1 og 8 i syklus 9-16, se tabell 2). Hvis pasienten får trombocytopeni, kan panobinostat måtte stoppes midlertidig og det kan være nødvendig å redusere den påfølgende dosen (se tabell 3). Hos pasienter med blodplatetall $< 50 \times 10^9/l$ (komplisert av blødning) eller $< 25 \times 10^9/l$, skal Farydak-behandlingen stoppes og gjenopptas med en redusert dose etter bedring til blodplatetall $\geq 50 \times 10^9/l$. Blodplatetallet bør måles minst to ganger i uken frem til $\geq 50 \times 10^9/l$.

Blodplattetransfusjoner kan være nødvendig, dersom det er klinisk indisert (se pkt. 4.4). Seponering av behandlingen kan vurderes hvis trombocytopenien ikke bedres til tross for behandlingsjusteringer som beskrevet nedenfor og/eller pasienten trenger gjentatte blodplattetransfusjoner. I tillegg kan dosejustering av bortezomib vurderes (se preparatomtalen til bortezomib og tabell 3).

Tabell 3 Anbefalte dosejusteringer ved trombocytopeni

Grad av trombocytopeni på behandlingsdagen	Justering av startdosen med panobinostat	Panobinostatdose ved bedring til trombocytopeni grad 2 ($\geq 50 \times 10^9/l$)	Justering av startdosen med bortezomib	Bortezomibdose ved bedring til trombocytopeni grad 2 ($\geq 50 \times 10^9/l$)	
				1 dose utelatt	Mer enn 1 dose utelatt
Grad 3 Blodplatetall $< 50 \times 10^9/l$ med blødning	Utelat dose	Fortsett med en redusert dose	Utelat dose	Fortsett med samme dose	Fortsett med redusert dose
Grad 4 Blodplatetall $< 25 \times 10^9/l$	Utelat dose	Fortsett med en redusert dose	Utelat dose	Fortsett med samme dose	Fortsett med redusert dose

Gastrointestinal toksisitet

Gastrointestinal toksisitet er svært vanlig hos pasienter som behandles med panobinostat. Pasienter som opplever diaré og kvalme eller oppkast kan trenge et midlertidig doseavbrudd eller dosereduksjon som beskrevet i tabell 4.

Tabell 4 Anbefalte dosejusteringer ved gastrointestinal toksisitet

Bivirkning	Grad på behandlingsdagen	Justering av startdosen med panobinostat	Panobinostatdose ved bedring til ≤ grad 1	Justering av startdosen med bortezomib	Bortezomibdose ved bedring til ≤ grad 1
Diaré	Grad 2 til tross for legemiddel mot diaré	Utelat dose	Fortsett med samme dose	Utelat dose	Fortsett med redusert dose eller endre til én gang ukentlig
	Grad 3 til tross for legemiddel mot diaré	Utelat dose	Fortsett med redusert dose	Utelat dose	Fortsett med redusert dose eller med samme dose, men én gang ukentlig
	Grad 4 til tross for legemiddel mot diaré	Seponer permanent		Seponer permanent	

Ved første tegn på magekramper, løs avføring eller begynnende diaré, anbefales det at pasienten behandles med et stoppende legemiddel (f.eks. loperamid).

Ved kvalme av grad 3 eller oppkast av grad 3 eller 4 til tross for administrering av et kvalmestillende middel, bør panobinostat seponeres midlertidig og gjenopptas med redusert dose ved bedring til grad 1.

Profylaktiske midler mot kvalme bør administreres etter legens vurdering og i samsvar med lokal medisinsk praksis (se pkt. 4.4).

Nøytropeni

Nøytropeni kan kreve midlertidig eller permanent dosereduksjon. Instruksjoner for doseavbrudd og -reduksjon av panobinostat er angitt i tabell 5.

Tabell 5 Anbefalte dosejusteringer ved nøytropeni

Grad av nøytropeni på behandlingsdagen	Justering av startdosen med panobinostat	Panobinostatdose ved bedring til nøytropeni grad 2 (< 1,5-1,0 x 10 ⁹ /l)	Justering av startdosen med bortezomib	Bortezomibdose ved bedring til nøytropeni grad 2 (< 1,5-1,0 x 10 ⁹ /l)
Nøytropeni grad 3 (< 1,0-0,5 x 10 ⁹ /l)	Utelat dose	Fortsett med samme dose	Utelat dose	Fortsett med samme dose
Nøytropeni grad 4 (< 0,5 x 10 ⁹ /l) eller febril nøytropeni (< 1,0 x 10 ⁹ /l og feber ≥ 38.5 °C)	Utelat dose	Fortsett med redusert dose	Utelat dose	Fortsett med samme dose

Ved nøytropeni av grad 3 eller 4 bør legen vurdere bruk av vekstfaktorer (f.eks. G-CSF) i henhold til lokale retningslinjer. Seponering av behandlingen kan vurderes hvis nøytropenien ikke bedres til tross for doseendringer og/eller til tross for tillegg av behandling med granulocyttkoloni-stimulerende faktor i henhold til lokal medisinsk praksis og retningslinjer for behandling, og/eller ved alvorlige sekundære infeksjoner.

QTc-forlengelse

Ved langt QT-intervall før start av behandling med panobinostat (QTcF ≥ 480 msek ved baseline), bør

behandlingsstart utsettes til gjennomsnittlig QTcF før administrasjon har returnert til < 480 msek. I tillegg bør ethvert unormalt kalium-, magnesium- eller fosfornivå i serum korrigeres før start av behandling med Farydak (se pkt. 4.4). Ved QT-forlengelse under behandling:

- Dosen bør utelates dersom QTcF er ≥ 480 msek eller over 60 msek. fra baseline.
- Hvis QT-forlengelsen er borte i løpet av 7 dager, gjenoppta behandlingen med samme dose som før QT-forlengelsen eller med redusert dose hvis QT-forlengelsen er tilbakevendende.
- Hvis QT-forlengelsen ikke er borte innen 7 dager, bør behandlingen seponeres.
- Hvis enhver QTcF-verdi er over 500 msek., bør Farydak-behandlingen seponeres permanent.

Andre bivirkninger

For pasienter som opplever alvorlige bivirkninger unntatt trombocytopeni, gastrointestinal toksisitet, nøytropeni eller QTc-forlengelse, gjelder følgende anbefalinger:

- Tilbakevendende toksisitet av CTC-grad 2 eller CTC-grad 3 og 4 – utelat dosen inntil bedring til CTC-grad ≤ 1 og gjenoppta behandlingen med redusert dose.
- Tilbakevendende toksisitet av CTC-grad 3 eller 4 – en ytterligere dosereduksjon kan vurderes når bivirkningen er bedret til CTC-grad ≤ 1 .

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Plasmaeksponeringen for panobinostat er ikke endret hos kreftpasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Justering av startdosen er derfor ikke nødvendig. Panobinostat har ikke blitt undersøkt hos pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) eller pasienter i dialyse (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

En klinisk studie med kreftpasienter med nedsatt leverfunksjon viste at plasmaeksponeringen for panobinostat økte med 43 % (1,4 ganger) og 105 % (2 ganger) hos pasienter med henholdsvis lett og moderat nedsatt leverfunksjon. Pasienter med lett nedsatt leverfunksjon bør starte med panobinostat ved en redusert dose på 15 mg i løpet av den første behandlingssyklusen. En doseøkning fra 15 mg til 20 mg kan vurderes basert på pasientens toleranse. Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon bør starte med panobinostat med en redusert dose på 10 mg i løpet av den første behandlingssyklusen. En doseøkning fra 10 mg til 15 mg kan vurderes basert på pasientens toleranse. Under behandlingen med panobinostat bør disse pasientene overvåkes tettere, spesielt under doseopptrappingsfasen. Panobinostat bør ikke gis til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon på grunn av manglende erfaring og sikkerhetsdata hos denne populasjonen. Dosejustering av bortezomib bør også vurderes (se preparatomtalen for bortezomib og tabell 6).

Tabell 6 Anbefalt justering av startdosen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon

Grad av nedsatt leverfunksjon*	Bilirubin-nivå	SGOT (ASAT)-nivåer	Justering av startdosen med panobinostat	Justering av startdosen av bortezomib
Lett	≤ 1,0 x ULN	> ULN	Reduser panobinostatdosen til 15 mg i første behandlingssyklus. Vurder doseøkning opp til 20 mg i påfølgende sykluser basert på pasientens toleranse	Ingen
	> 1,0 x ULN og ≤ 1,5 x ULN	Alle		
Moderat	> 1,5 x ULN og ≤ 3,0 x ULN	Alle	Reduser panobinostatdosen til 10 mg i første behandlingssyklus. Vurder doseøkning opptil 15 mg i påfølgende sykluser basert på pasientens toleranse.	Reduser bortezomibdosen til 0,7 mg/m ² i første behandlingssyklus. Vurder doseøkning til 1,0 mg/m ² eller ytterligere dosereduksjon til 0,5 mg/m ² i påfølgende behandlingssykluser basert på pasientens toleranse.
SGOT = serum glutamin-oksalsyre-transaminase; ASAT = aspartataminotransferase ULN = øvre normalgrense * Basert på NCI-CTEP-klassifisering				

Eldre

Pasienter over 65 år hadde høyere frekvens av visse bivirkninger og seponering av behandlingen på grunn av bivirkninger. Det anbefales at pasienter eldre enn 65 år overvåkes tettere, spesielt med tanke på trombocytopeni og gastrointestinal toksisitet (se pkt. 4.4 og 4.8).

For pasienter > 75 år kan justering av startdosen eller doseringsplanen for komponentene av kombinasjonsregimet vurderes, avhengig av pasientens generelle tilstand og andre sykdommer. Panobinostat kan startes med en dose på 15 mg og, hvis den tolereres i den første syklusen, økes til 20 mg i den andre syklusen. Bortezomib kan startes med 1,3 mg/m² én gang ukentlig på dag 1 og 8, og deksametason med 20 mg på dag 1 og 8.

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke panobinostat hos barn under 18 år ved indikasjonen myelomatose (se pkt. 5.2).

Sterke CYP3A4-hemmere

Hos pasienter som tar andre legemidler som er sterke CYP3A- og/eller PgP-hemmere, inkludert, men ikke begrenset til, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, ritonavir, sakinavir, telitromycin, posakonazol og nefazodon, bør dosen med panobinostat reduseres til 10 mg (se pkt. 4.5). Dersom kontinuerlig behandling med en sterk CYP3A4-hemmer er nødvendig, kan en doseøkning fra 10 mg til 15 mg panobinostat vurderes basert på pasientens toleranse.

Behandling med panobinostat bør unngås hos pasienter med nedsatt leverfunksjon som samtidig bruker legemidler som er sterke CYP3A4-hemmere, på grunn av manglende erfaring og sikkerhetsdata hos denne pasientgruppen.

Pasienter som allerede har fått en redusert dose av panobinostat bør ikke begynne med sterke CYP3A-

hemmere på grunn av bivirkninger. Hvis dette er uunngåelig, bør pasientene overvåkes nøye og ytterligere dosereduksjon eller seponering kan vurderes som klinisk indisert (se pkt. 4.5).

Administrasjonsmåte

Farydak bør tas oralt én gang daglig kun på planlagte dager, til samme tid hver dag. Kapslene skal svelges hele med vann, med eller uten mat (se pkt. 5.2), og de må ikke åpnes, knuses eller tygges. Hvis en dose glemmes, kan den tas inntil 12 timer etter den angitte doseringstiden. Hvis pasienten kaster opp skal det ikke tas en ekstra dose, men ventes til neste vanlige forskrevne dose.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Panobinostat brukes i kombinasjonsbehandling, preparatomtalene til bortezomib og deksametason bør derfor konsulteres før behandlingen med panobinostat startes opp.

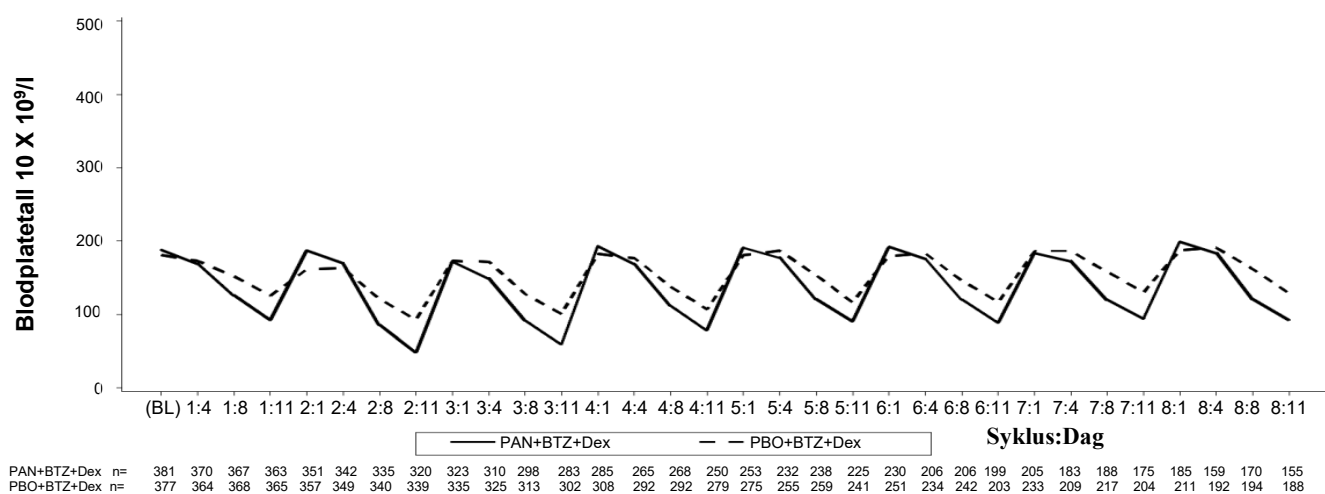
Reduksjon av blodcelletall

Hematologiske bivirkninger, inkludert alvorlig trombocytopeni, nøytropeni og anemi (CTC-grad 3 til 4) ble rapportert hos pasienter behandlet med panobinostat. Fullstendig hematologisk status skal derfor undersøkes før behandling med panobinostat startes, med hyppig overvåking under behandling (spesielt før hver injeksjon av bortezomib, i henhold til preparatomtalen til bortezomib).

Før oppstart av behandlingen bør blodplattetallet være $\geq 100 \times 10^9/l$ og absolutt antall nøytrofile granulocytter $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Blodplattetallet bør alltid være $\geq 100 \times 10^9/l$ før start av en syklusbehandling (se pkt. 4.2).

I fase III-studien ble trombocytopeni vanligvis bedret til baseline innen start av neste 21-dagers syklus (se figur 1). Median tid til bivirkningen oppsto for trombocytopeni grad 3 og 4 var én måned og median tid til bedring var 12 dager.

Figur 1 Median blodplattetall over tid (D2308 studien, sikkerhetssett, syklus 1-8)



PAN=panobinostat
BTZ= bortezomib
Dex = deksametason

Hos pasienter med trombocytopeni CTC-grad 3 (blodplattetall $< 50 \times 10^9/l$ med blødning) kan det være nødvendig å stoppe panobinostat midlertidig og/eller det kan være nødvendig å redusere den

påfølgende dosen. Blodplatetransfusjon kan være nødvendig som klinisk indisert (se pkt. 4.2 og 4.8).

Blødninger

Blødninger har blitt rapportert hos pasienter under behandling med panobinostat. Blødninger av CTC-grad 3 eller 4 ble rapportert hos 4,2 % av pasientene, inkludert tilfeller av gastrointestinal blødning og blødning i lungene med fatalt utfall. Derfor bør leger og pasienter være oppmerksomme på økt risiko for trombocytopeni og muligheten for blødning, spesielt hos pasienter med koagulasjonsforstyrrelser eller hos de som får kronisk antikoagulasjonsbehandling.

Infeksjon

Lokale og systemiske infeksjoner, inkludert pneumoni, andre bakterielle infeksjoner, invasive soppinfeksjoner som aspergillose eller candida, og virusinfeksjoner inkludert hepatitt B-virus og herpes simplex, er rapportert hos pasienter som tok panobinostat. Noen av disse infeksjonene (f.eks. pneumoni) har vært alvorlige (f.eks. ført til sepsis, eller respiratorisk svikt eller multiorgansvikt) og har hatt fatale utfall (se pkt. 4.8). Det er verdt å merke seg at mens nøytropeni av grad 3 og grad 4 ble observert hos henholdsvis 28 % og 7 % av pasientene, ble febril nøytropeni observert hos 1 % av pasientene (se pkt. 4.8). Leger og pasienter bør være oppmerksomme på den økte risikoen for infeksjon med panobinostat.

Behandling med Farydak bør ikke startes opp hos pasienter med aktive infeksjoner. Preeksisterende infeksjoner bør behandles før oppstart av behandling. Pasienten bør overvåkes for tegn og symptomer på infeksjoner under behandling med panobinostat; dersom det er stilt en infeksjonsdiagnose, skal egnet antiinfektiv behandling iverksettes umiddelbart, og midlertidig eller permanent seponering av Farydak vurderes.

Hvis en invasiv systemisk soppinfeksjonsdiagnose blir stilt, bør panobinostat seponeres og passende antifungal behandling igangsettes.

Gastrointestinale sykdommer

Hos pasienter behandlet med Farydak er det rapportert om alvorlig kvalme, diaré, forstoppelse og oppkast, som noen ganger krevde bruk av kvalmestillende midler og legemidler mot diaré (se pkt. 4.8). Væske- og elektrolyttnivåer i blodet, spesielt kalium, magnesium og fosfat, bør overvåkes regelmessig under behandling og korrigeres som klinisk indisert for å unngå potensiell dehydrering og elektrolyttforstyrrelser (se pkt. 4.2).

Profylaktiske kvalmestillende legemidler (f.eks. proklorperazin) kan vurderes etter legens skjønn og i samsvar med gjeldende medisinsk praksis. Kvalmestillende legemidler med en kjent risiko for QT-forlengelse, som dolasetron, granisetron, ondansetron og tropisetron, bør brukes med forsiktighet (se pkt. 4.5).

Ved første tegn på magekramper, løs avføring eller begynnende diaré, anbefales det at pasienten behandles med et legemiddel mot diaré (f.eks. loperamid) eller annen tilleggsbehandling i henhold til lokale retningslinjer. Intravenøse væske- og elektrolytterstatningsløsninger kan brukes etter behov. Legemidler med avførende effekt bør brukes med forsiktighet på grunn av mulighet for forverring av diaré. Pasienter bør rådes til å kontakte lege for å diskutere bruk av eventuelle avføringsmidler.

Elektrokardiografiske endringer

Panobinostat kan forlenge ventrikulær repolarisering (QT-intervall).

Ingen hendelser med QTcF-forlengelse > 500 msek. ble rapportert i den kliniske fase-III studien med en Farydak-dose på 20 mg i kombinasjon med bortezomib og deksametason. Samlede kliniske data fra over 500 pasienter behandlet med panobinostat alene ved flere indikasjoner og ved ulike doser har vist at forekomsten av QTc-forlengelse CTC-grad 3 (QTcF > 500 msek.) var ca. 1 % totalt og 5 %

eller mer ved en dose på 60 mg eller høyere; ingen episoder av torsades de pointes ble observert.

Ytterligere analyser tyder på at risikoen for QT-forlengelse ikke øker over tid (se pkt. 4.2).

QTcF bør være < 480 msek. før oppstart av behandling med Farydak.

Hensiktsmessig måling av elektrolytter (f.eks. kalium, magnesium og fosfor) og EKG bør utføres ved baseline og regelmessig under behandlingen, særlig hos pasienter med alvorlig gastrointestinal bivirkning (se pkt. 4.2).

Farydak bør brukes med forsiktighet av pasienter som allerede har eller som har betydelig risiko for å utvikle QTc-forlengelse. Dette inkluderer pasienter:

- med lang QT-syndrom.
- med ukontrollert eller betydelig hjertesykdom, inkludert nylig hjerteinfarkt, hjertesvikt, ustabil angina eller klinisk signifikant bradykardi.

Samtidig administrering av legemidler som er kjent for å forårsake QT-forlengelse bør brukes med forsiktighet (se pkt. 4.5).

Dosejustering er nødvendig ved samtidig bruk av legemidler som kan øke plasmakonsentrasjonen av panobinostat, som for eksempel sterke CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.5 og 4.2).

Levertoksisitet

Nedsatt leverfunksjon, primært lette forbigående økninger av transaminaser og total bilirubin, er rapportert hos pasienter som behandles med panobinostat.

Leverfunksjonen bør undersøkes før behandlingsstart og regelmessig under behandlingen. Dersom resultatene av leverfunksjonsprøvene er unormale i henhold til NCI-CTEP-klassifiseringen, anbefales dosejustering for pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon, og pasienten bør følges inntil verdiene er tilbake til normale verdier eller til nivåer som før behandling. Panobinostat bør ikke gis til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon på grunn av manglende erfaring og sikkerhetsdata hos denne populasjonen. Justering av bortezomibdosen bør også vurderes (se preparatomtalen til bortezomib og tabell 6).

Eldre

Det anbefales å overvåke pasienter over 65 år tettere, spesielt med tanke på trombocytopeni og gastrointestinal toksisitet (se pkt. 4.8 og pkt. 4.2).

For pasienter > 75 år kan en justering av startdosen eller doseringsplanen for komponentene av kombinasjonsregimet vurderes, avhengig av pasientens allmenntilstand og andre sykdommer (se pkt. 4.2).

Sterke CYP3A4-induktorer

Sterke induktorer kan redusere effekten av panobinostat, derfor bør samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer, inkludert, men ikke begrenset til, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin og johannesurt (*Hypericum perforatum*), unngås (se pkt. 4.5).

Fertile kvinner

Fertile kvinner som bruker panobinostat i kombinasjon med bortezomib og deksametason må bruke svært effektiv prevensjon i tre måneder etter avsluttet behandling (se pkt. 4.5 og 4.6 og preparatomtalen til bortezomib og deksametason). Kvinner som bruker hormonelle prevensjonsmidler bør i tillegg bruke en barriereprevensjonsmetode.

Hypothyreose

Hypothyreose ble rapportert hos 8 av 381 pasienter behandlet med panobinostat + bortezomib + deksametason i studie D2308, hvorav 2 trengte behandling. Funksjonen til skjoldbruskkjertelen og hypofysen bør overvåkes ved å måle hormonnivåer (f.eks. fri T4 og TSH) som klinisk indisert (se pkt. 4.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farydak metaboliseres både gjennom ikke-CYP- og CYP-medierte veier. Omtrent 40 % av panobinostat metaboliseres via CYP3A4. Metabolisme via CYP2D6 og 2C19 var begrenset. Legemidler som kan påvirke enzymaktiviteten til CYP3A4 kan derfor endre farmakokinetikken til panobinostat. Panobinostat er et P-gp-substrat.

Substanser som kan øke plasmakonsentrasjonen av panobinostat

Samtidig administrering av en enkeltdose panobinostat på 20 mg og ketokonazol, en sterk CYP3A-hemmer, økte C_{max} og AUC til panobinostat henholdsvis 1,6 og 1,8 ganger, sammenlignet med da panobinostat ble gitt alene.

Panobinostatdosen bør reduseres hos pasienter som samtidig tar andre legemidler som er sterke CYP3A- og/eller Pgp-hemmere, inkludert, men ikke begrenset til, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, ritonavir, sakonavir, telitromycin, posakonazol og nefazodon (se pkt. 4.2).

Pasientene bør informeres om å unngå stjernefrukt, grapefrukt, grapefruktjuice, granatepler og granateplejuice, da disse er kjent for å hemme cytokrom P450 3A-enzymet og kan øke biotilgjengeligheten av panobinostat.

Substanser som er forventet å redusere konsentrasjonen av panobinostat

Andelen panobinostat som metaboliseres via CYP3A4 er ca. 40 %. I kliniske studier på myelomatose ble eksponeringen for panobinostat redusert med ca. 20 % ved samtidig bruk av deksametason, som er en doseavhengig svak/moderat CYP3A4-induktor. Sterke induktorer forventes å ha større effekt og kan redusere effekten av panobinostat. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer, inkludert, men ikke begrenset til, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin og johannesurt (*Hypericum perforatum*), bør derfor unngås.

Substanser som panobinostat kan øke plasmakonsentrasjonen til

Panobinostat økte C_{max} og AUC for dekstrometorfan (et CYP2D6-substrat) henholdsvis 1,8 og 1,6 ganger, og det kan ikke utelukkes at effekten kan være større på et mer følsomt CYP2D6-substrat. Unngå bruk av panobinostat hos pasienter som bruker CYP2D6-substrater med et smalt terapeutisk vindu (inkludert, men ikke begrenset til, pimoizid). Når Farydak administreres samtidig med sensitive CYP2D6-substrater (f.eks. atomoksetin, dekstrometorfan, metoprolol, nebivolol, perfenazin og pimoizid), dosetitrer individuelle CYP2D6-substrater basert på toleranse og følg pasientene tett med tanke på bivirkninger.

Substanser som panobinostat kan redusere plasmaeksponeringen til

Hormonelle prevensjonsmidler

Det er foreløpig ikke kjent om panobinostat kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler. Når panobinostat i tillegg blir administrert sammen med deksametason, som er kjent for å være en svak til moderat induktor av CYP3A4, i tillegg til andre enzymer og transportører, må det tas hensyn til risikoen for redusert effekt av prevensjonsmidler. Kvinner som bruker hormonelle prevensjonsmidler bør i tillegg bruke en barriereprevensjonsmetode.

Det finnes ingen tilgjengelige data som kan brukes for å utelukke risikoen for at panobinostat kan være

en svak induktor av enzymet CYP3A4 i mage-tarmkanalen. Dette kan potensielt føre til en noe redusert eksponering for sensitive CYP3A4-substrater.

Forventede farmakodynamiske interaksjoner

Forlengelse av QT-intervallet

Basert på prekliniske og kliniske data, kan panobinostat potensielt forlenge QT-intervallet. Samtidig bruk av antiarytmika (inkludert, men ikke begrenset til, amiodaron, disopyramid, prokainamid, kinidin og sotalol) og andre virkestoffer som er kjent for å forlenge QT-intervallet (inkludert, men ikke begrenset til, klorokin, halofantrin, klaritromycin, metadon, moksifloksacin, bepridil og pimozid) er ikke anbefalt. Kvalmestillende legemidler med kjent risiko for QT-forlengelse, som dolasetron, granisetron, ondansetron og tropisetron, bør brukes med forsiktighet (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide/Prevensjon hos menn og kvinner

Basert på funn hos dyr, er det forventet høy sannsynlighet for at panobinostat som gis til gravide kvinner øker risikoen for både fosterdød og unormal utvikling av skjelettet. Kvinner som kan bli gravide bør ta en graviditetstest før start av behandling med Farydak og må bruke svært effektiv prevensjon under behandlingen, og i tre måneder etter den siste dosen av Farydak. Kvinner som bruker hormonelle prevensjonsmidler bør i tillegg bruke en barriereprevensjonsmetode.

På grunn av panobinostats cytostatiske/cytotoksiske virkningsmekanisme, kan kvaliteten på sædcellene som produseres under behandlingen påvirkes. Seksuelt aktive menn som bruker Farydak, og deres kvinnelige partnere, må bruke svært effektiv prevensjon under mannens behandling og i seks måneder etter hans siste Farydak-dose.

Når panobinostat blir administrert sammen med deksametason, som er kjent for å være en svak til moderat induktor av CYP3A4, så vel som andre enzymer og transportører, må risikoen for redusert effekt av hormonelle prevensjonsmidler tas i betraktning. I tillegg er det foreløpig ukjent om panobinostat kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler, og derfor bør kvinner som bruker hormonelle prevensjonsmidler i tillegg bruke en barriereprevensjonsmetode.

Graviditet

Det er ingen kliniske studier på bruk av Farydak hos gravide pasienter. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske og embryo-/fostertoksiske effekter (se pkt. 5.3). Tatt i betraktning panobinostats cytostatiske/cytotoksiske virkningsmekanisme, er den potensielle risikoen for fosteret høy. Farydak bør kun brukes under graviditet dersom de forventede fordeler oppveier den potensielle risikoen for fosteret. Hvis det brukes under graviditet eller hvis pasienten blir gravid mens hun bruker det, må pasienten informeres om den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om panobinostat blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Amming er kontraindisert under behandling med Farydak på grunn av dets cytostatiske/cytotoksiske virkningsmekanisme (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Basert på ikke-kliniske funn kan mannlig fertilitet bli svekket ved behandling med Farydak (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Farydak har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet kan oppstå etter administrering av Farydak (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsdata for panobinostat har blitt samlet for totalt 451 pasienter med myelomatose behandlet med panobinostat i kombinasjon med bortezomib og deksametason, og for totalt 278 pasienter behandlet med panobinostat som monoterapi.

Sikkerhetsdata rapportert nedenfor er basert på en klinisk fase III-studie (Panorama 1) med 381 pasienter med myelomatose behandlet med 20 mg panobinostat én gang daglig tre ganger i uken, i et doseringsregime med 2 uker på og 1 uke av, i kombinasjon med bortezomib og deksametason. Median varighet av eksponeringen i studien var 5,0 måneder. 15,7 % av pasientene ble eksponert for studiebehandlingen i ≥ 48 uker.

De vanligste ikke-hematologiske bivirkningene var diaré, tretthet, kvalme og oppkast.

Behandlingsrelatert hematologisk toksisitet inkluderte trombocytopeni, anemi, nøytropeni og lymfopeni.

QTcF > 480 og < 500 msek. ble registrert hos 1,3 % av pasientene og endring fra baseline på > 60 ms ble observert hos 0,8 % av pasientene. Ingen pasienter hadde en absolutt QTcF > 500 ms.

Hjerteproblemer (oftest atrieflimmer, takykardi, palpitasjoner og sinustakykardi) ble rapportert hos 17,6 % av pasientene behandlet med panobinostat + bortezomib + deksametason versus 9,8 % av pasientene behandlet med placebo + bortezomib + deksametason, og hendelser med synkope ble rapportert hos henholdsvis 6,0 % versus 2,4 %.

Seponering på grunn av bivirkninger, uavhengig av årsak, ble observert hos 36,2 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til seponering av behandlingen var diaré (4,5 %), asteni og tretthet (2,9 % for hver) og lungebetennelse (1,3 %).

Dødsfall under behandlingen som ikke skyldtes studiens indikasjon (myelomatose) ble rapportert hos 6,8 % av pasientene behandlet med panobinostat + bortezomib + deksametason versus 3,2 % av pasientene behandlet med placebo + bortezomib + deksametason.

Tabell over bivirkninger fra kliniske studier

Bivirkninger fra fase III-studien (Panorama 1) er vist i tabell 7. Bivirkninger er listet opp etter organklasser i MedDRA. Innen hver organklasse er bivirkningene rangert etter frekvens, med de hyppigste bivirkningene først. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. I tillegg er den tilsvarende frekvensen for hver bivirkning basert på følgende konvensjon (CIOMS III): svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 7 inneholder bivirkninger som forekommer fordi panobinostat ble lagt til kombinasjonen av bortezomib og deksametason. Frekvenskategorien reflekterer kombinasjonen av alle legemidlene, dvs. panobinostat + bortezomib + deksametason. For bivirkninger som er relatert til behandling med bortezomib eller deksametason, se relevant preparatomtale for hvert legemiddel.

Tabell 7 Panobinostat bivirkninger observert hos pasienter med myelomatose i fase III-studien

Organklassesytem	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Øvre luftveisinfeksjon, lungebetennelse
	Vanlige	Septisk sjokk, urinveisinfeksjon, virusinfeksjon, oral herpes, <i>Clostridium difficile</i> -kolitt, mellomørebetennelse, cellulitt, sepsis, gastroenteritt, nedre luftveisinfeksjon, candidainfeksjon
	Mindre vanlige	Fungal lungebetennelse, hepatitt B, aspergillose
Sykdommer i blod og lymfatiske organer ^a	Svært vanlige	Pancytopeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni, nøytropeni, lymfopeni
Endokrine sykdommer	Vanlige	Hypotyreose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Nedsatt appetitt, hypofosfatemi ^a , hyponatremi ^a , hypokalemi ^a
	Vanlige	Hyperglykemi, dehydrering, hypoalbuminemi, væskeretensjon, hyperurikemi, hypokalsemi, hypomagnesemi
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Søvnløshet
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Svimmelhet, hodepine
	Vanlige	Intrakraniell blødning, synkope, tremor, smaksforstyrrelser
Øyesykdommer	Vanlige	Konjunktivalblødning
Hjertesykdommer	Vanlige	Bradykardi, atrieflimmer, sinustakykardi, takykardi, palpitasjoner
	Mindre vanlige	Hjerteinfarkt
Karsykdommer	Svært vanlige	Hypotensjon
	Vanlige	Hypertensjon, hematom, ortostatisk hypotensjon
	Mindre vanlige	Blødningssjokk
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Hoste, dyspné
	Vanlige	Respirasjonssvikt, ralling, tungpustethet, neseblødning
	Mindre vanlige	Lungeblødning, hemoptyse
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré, kvalme, oppkast, magesmerter, dyspepsi
	Vanlige	Gastrointestinal blødning, blod i avføring, gastritt, betennelse i leppene, oppblåst mage, munntørhet, flatulens
	Mindre vanlige	Kolitt, hematemese, gastrointestinale smerter
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Unormal leverfunksjon, hyperbilirubinemi ^a
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Hudlesjoner, utslett, erytem
	Mindre vanlige	Petekker
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Hovne ledd
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Nyresvikt, hematuri, urininkontinens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Utmattelse, perifert ødem, feber, asteni
	Vanlige	Frysninger, ubehag

Undersøkelser	Svært vanlige	Vektreduksjon
	Vanlige	Økt urinsyre i blod, redusert glomerulær filtrasjon, økt alkalisk fosfatase i blod, forlenget QT på EKG, økt kreatinin i blod ^a , økt SGPT alaninaminotransferase (ALAT) ^a , økt SGOT aspartataminotransferase (ASAT) ^a

^a Frekvensen er basert på laboratorieverdier

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Gastrointestinale

Gastrointestinal toksisitet, hovedsakelig diaré, kvalme og oppkast, er blant de hyppigst rapporterte bivirkningene. Seponering av behandlingen på grunn av disse bivirkningene ble imidlertid rapportert hos relativt få pasienter, med diaré på 4,5 % og kvalme og oppkast på 0,5 % for hver. Pasientene bør rådes til å kontakte legen hvis alvorlig gastrointestinal toksisitet oppstår, og dosejustering eller seponering kan være nødvendig (se pkt. 4.4).

Trombocytopeni

På grunn av egenskapene til myelomatose og den kjente hematotoksisiteten til panobinostat og kombinasjonslegemidlet bortezomib, har trombocytopeni, ofte alvorlig, blitt hyppig observert. Trombocytopeni av CTC-grad 3 eller 4 inntraff hos 256 pasienter, med en median tid før opptreden på én måned. Trombocytopeni er imidlertid reversibelt (median tid til bedring på 12 dager) og kan vanligvis behandles med dosejustering og doseavbrudd med eller uten blodplattetransfusjon (se pkt. 4.4). 33,3 % av pasientene i armen med panobinostat + bortezomib + deksametason og 10,3 % av pasientene i armen med placebo + bortezomib + deksametason fikk blodplattetransfusjon under behandlingen.

Trombocytopeni fører sjelden til seponering av behandlingen (1,6 % av pasientene). De fleste pasientene med trombocytopeni fikk ikke blødninger. 20,7 % av pasientene opplevde blødninger, oftest neseblødning (4,7 %), hematom (2,6 %) og konjunktivalblødning (2,1 %). Blødninger av CTC-grad 3 eller 4 ble rapportert hos 4,2 % av pasientene, hvor gastrointestinal blødning var mest vanlig. Fem pasienter (1,3 %) døde av hendelser assosiert med blødning. Av pasientene som døde av blødning, hadde én pasient trombocytopeni grad 4, tre pasienter hadde trombocytopeni grad 3 og én pasient hadde trombocytopeni grad 1.

Nøytropeni

Nøytropeni ble hyppig rapportert på grunnlag av laboratoriefunn i løpet av studien (alle grader: 75 %). De fleste tilfeller av nyoppstått alvorlig nøytropeni var grad 3 (28 %), med betydelig færre tilfeller av grad 4 (6,6 %). Mens mange pasienter utviklet nøytropeni, oppstod febril nøytropeni hos kun en liten andel av de behandlede pasientene (1,0 %, både for alle CTC-grader og for grad 3 og 4). Pasienter med nøytropeni er utsatt for infeksjon, for det meste øvre luftveisinfeksjon eller lungebetennelse. Kun 0,3 % av pasientene fikk behandlingen avbrutt på grunn av nøytropeni.

Tretthet og asteni

Tretthet (fatigue) og asteni ble rapportert hos henholdsvis 41,2 % og 22,0 % av pasientene. Tretthet av CTC-grad 3 ble rapportert hos 15,7 % av pasientene, og grad 4 hos 1,3 %. Grad 3 asteni ble observert hos 9,4 % av pasientene. Ingen pasienter opplevde asteni av CTC-grad 4. Behandlingen ble avsluttet hos 2,9 % av pasientene på grunn av tretthet og asteni.

Infeksjoner

Pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose er utsatt for infeksjoner. Mulige medvirkende faktorer kan omfatte tidligere kjemoterapi, stamcelletransplantasjon, sykdommens art og nøytropeni eller lymfopeni forbundet med Farydak-behandlingen. De hyppigst rapporterte infeksjonene omfatter øvre luftveisinfeksjon, lungebetennelse og nasofaryngitt. Det ble rapportert om dødsfall som involverte enten lungebetennelse eller sepsis. Avbrutt behandling på grunn av infeksjoner ble rapportert hos 5 % av pasientene.

QT-forlengelse og EKG-forandringer

QTc-forlengelse ble observert og var stort sett av mild grad: QTcF-intervall > 450 ms og ≤ 480 msek. ble rapportert hos 10,8 % av pasientene, med maksimal økning fra baseline > 30 msek. og ≤ 60 msek. hos 14,5 % av pasientene. QTcF > 500 ms ble ikke rapportert hos noen pasienter.

EKG (elektrokardiogram)-abnormaliteter er rapportert hos pasienter behandlet med panobinostat + bortezomib + deksametason, som hovedsakelig omfatter ST-T-depresjon (21,7 %) og endring i T-bølge (39,6 %). Uavhengig av hendelsenes kronologi, ble synkope rapportert hos 9 % av pasientene med ST-T-depresjon og hos 7,2 % av pasientene med endring i T-bølge og hos 4,9 % av pasientene uten noen av disse EKG-abnormalitetene. Tilsvarende ble iskemisk hjertesykdom (inkludert hjerteinfarkt og iskemi) rapportert hos 4,5 % av pasientene med ST-T-depresjon og hos 4,8 % av pasientene med endring i T-bølge og hos 2,7 % av pasientene uten noen av disse EKG-abnormalitetene.

Spesielle populasjoner

Eldre

Forekomsten av dødsfall som ikke var knyttet til studieindikasjonen var 8,8 % hos pasienter ≥ 65 år, sammenlignet med 5,4 % hos pasienter < 65 år.

Bivirkninger som førte til permanent seponering oppstod hos 30 %, 44 % og 47 % av pasientene som var henholdsvis < 65 år, 65-75 år og ≥ 75 år. Hendelser av grad 3-4 som ble hyppigere observert hos pasientene omfattet følgende (prosentandeler for pasienter < 65 år, 65-75 år og ≥ 75 år): trombocytopeni (60 %, 74 %, og 91 %), anemi (16 %, 17 % og 29 %), diaré (21 %, 27 % og 47 %), og tretthet (fatigue) (18 %, 28 % og 47 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Begrenset erfaring med overdosering er rapportert i kliniske studier. Observerte bivirkninger var i samsvar med sikkerhetsprofilen, med hendelser som primært involverte hematologiske og gastrointestinale forstyrrelser som trombocytopeni, pancytopeni, diaré, kvalme, oppkast og anoreksi. Hjerteovervåking og undersøkelse av elektrolytter og blodplattetelling bør foretas og støttebehandling gis om nødvendig ved overdose. Det er ikke kjent om panobinostat er dialyserbar.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler, histon deacetylase (HDAC)-hemmere, ATC-kode: L01XH03

Virkningsmekanisme

Farydak er en histondeacetylase (HDAC)-hemmer som hemmer den enzymatiske aktiviteten av HDAC ved nanomolare konsentrasjoner. HDAC katalyserer avspalting av acetylgrupper fra lysingrupper på histoner og noen ikke-histonproteiner. Hemming av HDAC-aktivitet resulterer i økt acetylering av histonproteiner, en epigenetisk endring som resulterer i delvis åpning av kromatin, som gir aktivering av transkripsjon. *In vitro* forårsaket panobinostat akkumulering av acetylte histoner og andre proteiner, induserte stans av cellesyklus og/eller apoptose av enkelte transformerte celler. Økte

nivåer av acetylerede histoner ble observert i xenotransplantater fra mus som ble behandlet med panobinostat. Panobinostat viser kraftigere cytotoxiskitet mot kreftceller sammenlignet med normale celler.

Farmakodynamiske effekter

Panobinostatbehandling av tumorceller resulterte i en doseavhengig økning i acetylering av histonene H3 og H4 både *in vitro* og i prekliniske xenotransplanterte dyremodeller, noe som viser ønsket hemming. Økt ekspresjon av tumorsuppressorgenet p21CDKN1A (cyklinavhengig kinaseinhibitor 1/p21), en viktig mediator av G1-stans og differensiering, ble i tillegg utløst av panobinostateksponering.

Klinisk effekt og sikkerhet

Klinisk effekt hos pasienter med residiverende og residiverende og refraktær myelomatose (Studie D2308 – Panorama 1)

Effekt og sikkerhet av panobinostat i kombinasjon med bortezomib og deksametason ble evaluert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, multisentert fase III-studie med pasienter med residiverende eller residiverende og refraktær myelomatose, som tidligere hadde fått 1-3 behandlingslinjer.

Pasientene fikk panobinostat (20 mg oralt én gang daglig, tre ganger i uka, i et doseringsregime med 2 uker på og 1 uke av), i kombinasjon med bortezomib (1,3 mg/m² injisert intravenøst) og deksametason (20 mg). Behandlingen ble maksimalt gitt i 16 sykluser (se tabell 1 og 2).

Totalt ble 768 pasienter randomisert i et 1:1-forhold til enten panobinostat + bortezomib + deksametason (n=387) eller placebo + bortezomib + deksametason (n=381), stratifisert etter tidligere bruk av bortezomib [Ja (n=336 (43,8 %)), Nei (n=432 (56,3 %))] og antall tidligere behandlingslinjer mot myelom [1 tidligere behandlingslinje (n=352 (45,8 %)), 2 til 3 tidligere behandlingslinjer (n=416 (54,2 %))]. Demografi og sykdomskarakteristika ved baseline var balansert og sammenlignbar mellom studiearmene.

Median alder var 63 år, variasjon 28-84; 42,1 % av pasientene var eldre enn 65 år. Totalt 53,0 % av pasientene var menn. Kauasiere utgjorde 65,0 % av studiepopulasjonen, asiater 30,2 % og mørkhudede 2,9 %. ECOG funksjonsstatus var 0-1 hos 93 % av pasientene. Median antall tidligere behandlinger var 1,0. Mer enn halvparten (57,2 %) av pasientene hadde tidligere gjennomgått stamcelletransplantasjon og 62,8 % av pasientene hadde hatt tilbakefall etter tidligere antineoplastisk behandling (f.eks. melfalan 79,6 %, deksametason 81,1 %, talidomid 51,2 %, cyklofosamid 45,3 %, bortezomib 43,0 %, kombinert bortezomib og deksametason 37,8 %, lenalidomid 20,4 %). Mer enn en tredjedel (35,8 %) av pasientene hadde hatt tilbakefall og var resistente mot tidligere behandling.

Median varighet av oppfølging var 28,75 måneder i armen med panobinostat + bortezomib + deksametason og 29,04 måneder i armen med placebo + bortezomib + deksametason.

Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) ifølge modifiserte kriterier fra European Bone Marrow Transplant Gruppe (mEBMT) og som vurdert av utprøver. I den totale pasientpopulasjonen var PFS basert på fullt analysesett (FAS) statistisk signifikant forskjellig i behandlingsarmene (stratifisert Log-rank test $p < 0,0001$, med en anslått risikoreduksjon på 37 % i armen med panobinostat + bortezomib + deksametason sammenlignet med armen med placebo + bortezomib + deksametason (Hazard ratio: 0,63 (95 % KI: 0,52, 0,76)). Median PFS (95 % KI) var henholdsvis 12,0 måneder (10,3, 12,9) og 8,1 måneder (7,6, 9,2).

Total overlevelse (OS) var det viktigste sekundære endepunktet. OS var ikke statistisk signifikant forskjellig mellom de to behandlingsgruppene. Median OS var 40,3 måneder i armen med panobinostat + bortezomib + deksametason og 35,8 måneder i armen med placebo + bortezomib + deksametason (Hazard ratio: 0,94 (95 % KI: 0,78, 1,14)).

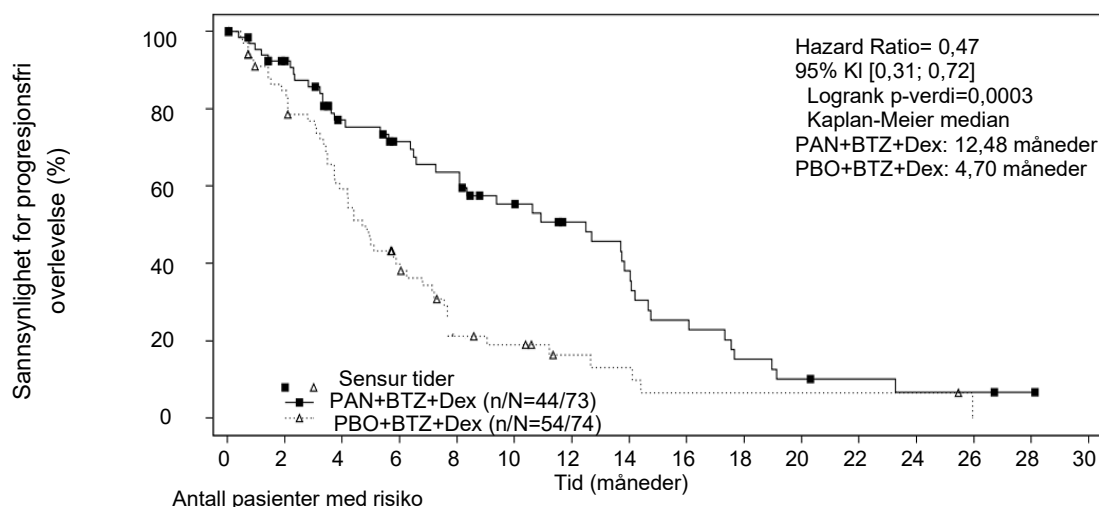
I den forhåndsspesifiserte undergruppen med pasienter tidligere behandlet med bortezomib og et immunmodulerende legemiddel (n=193), hadde 76 % av pasientene tidligere fått minst to behandlingsregimer. I denne undergruppen med pasienter (n=147), var median varighet av behandlingen 4,5 måneder i armen med panobinostat + bortezomib + deksametason og 4,8 måneder i armen med placebo + bortezomib + deksametason. Median PFS (95 % KI) var 12,5 måneder (7,26, 14,03) i armen med panobinostat + bortezomib + deksametason og 4,7 måneder (3,71, 6,05) i armen med placebo + bortezomib + og deksametason [HR: 0,47 (0,31, 0,72)]. Disse pasientene hadde en median på tre tidligere behandlinger. Effekteresultatene er oppsummert i tabell 8 og Kaplan-Meier-kurver for PFS er vist i figur 2.

Tabell 8 Progresjonsfri overlevelse hos pasienter som tidligere hadde fått minst to behandlingsregimer inkludert bortezomib og et immunmodulerende legemiddel

	Farydak bortezomib og deksametason n=73	Placebo bortezomib og deksametason n=74
Progresjonsfri overlevelse		
Median, måneder [95 % KI]	12,5 [7,26, 14,03]	4,7 [3,71, 6,05]
Hazard ratio [95 % KI] ¹	0,47 (0,31, 0,72)	

¹ Hazard ratio hentet fra stratifisert Cox-modell

Figur 2 Kaplan-Meier-plot av progresjonsfri overlevelse hos pasienter med myelomatose som tidligere hadde fått minst to behandlingsregimer inkludert bortezomib og et immunmodulerende legemiddel



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

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

I undergruppen med pasienter som tidligere hadde fått minst to behandlingsregimer inkludert bortezomib og et immunmodulerende legemiddel (n=147), var den samlede responsraten ved bruk av modifiserte EBMT-kriterier 59 % i armen med panobinostat + bortezomib + deksametason og 39 % i armen med placebo + bortezomib + deksametason. Responsratene er oppsummert i tabell 9.

Tabell 9 Responsrater hos pasienter med myelomatose som tidligere hadde fått minst to behandlingsregimer inkludert bortezomib og et immunmodulerende legemiddel

	Farydak bortezomib og deksametason n=73	Placebo bortezomib og deksametason n=74
Total respons [95 % KI]	43 (59 %) (46,8, 70,3)	29 (39 %) (28, 51,2)
Fullstendig respons	6 (8 %)	0
Tilnærmet fullstendig respons	10 (14 %)	6 (8 %)
Partiell respons	27 (37 %)	23 (31 %)

Klinisk effekt hos pasienter med bortezomib-refraktær myelomatose (Studie DUS71 – Panorama 2)

Studien DUS71 var en enarmet, åpen, multisenter fase II-studie med oral panobinostat (20 mg) i kombinasjon med bortezomib (1,3 mg/m²) og deksametason (20 mg) hos 55 pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som var bortezomib-refraktære og hadde fått minst to tidligere behandlingslinjer. Pasientene skulle ha vært eksponert for ett IMiD (lenalidomid eller talidomid). Å være refraktær mot bortezomib ble definert som sykdomsprogresjon ved eller innen 60 dager etter forrige behandlingslinje som inneholdt bortezomib.

Det primære endepunktet i studien var å vurdere den total responsrate (ORR) etter 8 sykluser med behandling ifølge mEBMT-kriteriene.

Pasientene var tidligere tungt behandlet og hadde tidligere fått flere behandlingsregimer (median: 4; range: 2-11). Alle 55 pasienter var tidligere behandlet med bortezomib og minst ett IMiD (lenalidomid: 98,2 %, talidomid: 69,1 %). Flertallet av pasientene hadde tidligere fått transplantasjon (63,6 %).

Median varighet for eksponering av studiebehandlingen var 4,6 måneder (område: 0,1-24,1 måneder). Pasientene oppnådde ORR (\geq PR (delvis respons)) på 34,5 % og 52,7 % (\geq MR (minimal respons)). Median tid til respons var 1,4 måneder og median varighet av respons var 6,0 måneder. Median OS var 17,5 måneder.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Farydak i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved multippelt myelom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Panobinostat absorberes raskt og nesten fullstendig, og T_{max} nås innen 2 timer etter oral administrasjon hos pasienter med avansert kreft. Den absolutte orale biotilgjengeligheten til panobinostat var ca. 21 %. Etter oral administrasjon ser farmakokinetikken til panobinostat ut til å være lineær i doseområdet 10-30 mg, men ved høyere doser øker AUC mindre enn proporsjonalt med dosen.

Total eksponering for panobinostat og interindividuell variasjon forble uendret med eller uten mat, mens C_{max} ble redusert med < 45 % og T_{max} ble forlenget fra 1 til 2,5 timer med mat (dvs. både normal og fettrik frokost). Kreftpasienter kan ta panobinostat uavhengig av mat, siden mat ikke endret den generelle biotilgjengeligheten (AUC).

Distribusjon

Panobinostat er moderat bundet til humane plasmaproteiner (ca. 90 %). *In vitro* er fraksjonen i erytrocyttene 0,60, uavhengig av konsentrasjonen. Basert på de endelige parameterestimaterne i den populasjonsfarmakokinetiske analysen er distribusjonsvolumet til panobinostat ved "steady state" (V_{ss}) ca. 1000 liter.

Biotransformasjon

Panobinostat metaboliseres i utstrakt grad, og en stor andel av dosen metaboliseres før den når systemisk sirkulasjon. Relevante metabolismeveier involvert i biotransformasjonen av panobinostat er reduksjon, hydrolyse, oksidasjon og glukuronidering. Oksidativ metabolisme av panobinostat var mindre viktig. Ca. 40 % av dosen ble eliminert på denne måten. Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) er det viktigste enzymet ved oksidasjon, med muligens mindre involvering av CYP2D6 og 2C19.

Panobinostat representerte 6 til 9 % av legemiddelrelatert eksponering i plasma. Modersubstansen anses å være ansvarlig for den totale farmakologiske aktiviteten til panobinostat.

Eliminasjon

Etter en oral enkeltdose med [¹⁴C]panobinostat til pasienter, utskilles 29 til 51 % av administrert radioaktivitet i urinen og 44 til 77 % i feces. Uforandret panobinostat utgjorde < 2,5 % av dosen i urin og < 3,5 % av dosen i feces. Resten er metabolitter. Tilsynelatende renal clearance av panobinostat (CL_{R/F}) ble funnet å ligge i området fra 2,4 til 5,5 l/time. Panobinostat har en terminal halveringstid på ca. 37 timer basert på endelige parameterestimater i den farmakokinetiske populasjonsanalysen.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Panobinostat er ikke undersøkt hos pasienter med myelomatose under 18 år.

Eldre

I den kliniske fase III-studien var 162 av 387 pasienter 65 år eller eldre. Plasmaeksposeringen for panobinostat hos pasienter i alderen 65 år eller yngre er den samme som for dem som var eldre enn 65 år ved pooling av studier med monoterapi i doseområdet 10 mg til 80 mg.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til panobinostat ble undersøkt i en fase I-studie med 24 pasienter med solide svulster og med varierende grad av nedsatt leverfunksjon. Lett og moderat nedsatt leverfunksjon, i følge NCI-CTEP-klassifisering, økte plasmaeksposeringen for panobinostat med henholdsvis 43 % og 105 %. Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelig for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til panobinostat ble undersøkt i en fase I-studie med 37 pasienter med langtkomne solide svulster og med varierende grad av nyrefunksjon. Lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon basert på urinkreatinin-clearance ved baseline økte ikke plasmaeksposering for panobinostat i gruppene lett, moderat og alvorlig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier ved gjentatt dosering

Det erythropoietiske, myelopoietiske og lymfatiske systemet ble identifisert som de primære målorganer for toksisitet etter administrering av panobinostat hos rotter og hunder. Tyreoideaendringer, inkludert hormoner hos hunder (redusert trijodtyronin (T3)) og rotter (redusert trijodtyronin (T3), tetrajodtyronin (T4) (menn) og tyreoideastimulerende hormon (TSH)) ble observert

ved eksponeringer som tilsvarer 0,07-2,2 av human AUC observert klinisk.

Karsinogenese og mutagenese

Karsinogenitetsstudier er ikke utført med panobinostat. Panobinostat har utvist mutagent potensiale i Ames-studier og endo-reduplikasjonseffekter i humane perifere blodlymfocytter *in vitro*. I tillegg ble det observert skader på DNA *in vivo* i en COMET-studie med murine L5178Y lymfoceller og en studie av doseavhengige molekylære mekanismer i murine beinmargceller. Funnene *in vitro* og *in vivo* tilskrives den farmakologiske virkningen.

Reproduksjonstoksisitet

En økning i tidlig resorpsjon ble observert hos hunnrotter (doser ≥ 30 mg/kg). Prostataatrofi i tillegg til reduserte sekresjonsgranuler, testikkeldegenerering, oligospermi og økt epididymalt debris ble observert hos hunder ved eksponeringer tilsvarende 0,41-0,69 av den humane kliniske AUC og var ikke fullstendig reversibelt etter en 4-ukers restitusjonsperiode.

Basert på data fra dyreforsøk, er det antatt stor sannsynlighet for at panobinostat øker risikoen for fosterdød og utviklingsabnormaliteter i skjelettet. Embryonal fosterdødelighet og økning i skjelettavvik (ekstra sternabrae, ekstra ribben, økning av mindre skjelettendringer, forsinket forbening og varianter av sternabrae) ble sett ved eksponeringer over det som tilsvarer 0,25 av den humane kliniske AUC.

Effektene av panobinostat på fødsel og postnatal vekst og modning har ikke blitt undersøkt i dyrestudier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Magnesiumstearat
Mannitol
Mikrokrystallinsk cellulose
Pregelatinisert stivelse (mais)

Kapselskall

Farydak 10 mg harde kapsler

Gelatin
Titandioksid (E171)
Brilliantblå FCF (E133)
Jernoksid, gult (E172)

Farydak 15 mg harde kapsler

Gelatin
Titandioksid (E171)
Jernoksid, gult (E172)
Jernoksid, rødt (E172)

Farydak 20 mg harde kapsler

Gelatin
Titandioksid (E171)
Jernoksid, rødt (E172)

Trykkfarge

Jernoksid, svart (E172)
Propylenglykol (E1520)
Skjellakkglasur

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PCTFE/Alu-blistere med 6 kapsler.

Pakningene inneholder 6, 12 eller 24 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Farydak 10 mg harde kapsler

EU/1/15/1023/001-003

Farydak 15 mg harde kapsler

EU/1/15/1023/004-006

Farydak 20 mg harde kapsler

EU/1/15/1023/007-009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28 august 2015

Dato for siste fornyelse: 28 april 2020

10. OPPDATERINGSDATO

30 september 2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>