

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Farydak 10 mg hårda kapslar  
Farydak 15 mg hårda kapslar  
Farydak 20 mg hårda kapslar

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

### Farydak 10 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller vattenfritt panobinostatlaktat motsvarande 10 mg panobinostat.

### Farydak 15 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller vattenfritt panobinostatlaktat motsvarande 15 mg panobinostat.

### Farydak 20 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller vattenfritt panobinostatlaktat motsvarande 20 mg panobinostat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELFORM**

Hård kapsel (kapsel)

### Farydak 10 mg hårda kapslar

Ljusgrön ogenomskinlig hård gelatinkapsel (15,6-16,2 mm) innehållande ett vitt till benvitt pulver, märkt med "LBH 10 mg" i svart bläck på överdelen och två band i svart bläck på underdelen.

### Farydak 15 mg hårda kapslar

Orange ogenomskinlig hård gelatinkapsel (19,1-19,7 mm) innehållande ett vitt till benvitt pulver, märkt med "LBH 15 mg" radiellt i svart bläck på överdelen och två radiella band i svart bläck på underdelen.

### Farydak 20 mg hårda kapslar

Röd ogenomskinlig hård gelatinkapsel (19,1-19,7 mm) innehållande ett vitt till benvitt pulver, märkt med "LBH 20 mg" radiellt i svart bläck på överdelen och två radiella band i svart bläck på underdelen.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Farydak, i kombination med bortezomib och dexametason, är avsett för behandling av vuxna patienter med återfall av och/eller behandlingsresistent multipelt myelom som fått minst två tidigare behandlingsregimer inklusive bortezomib och ett immunmodulerande läkemedel.

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandling med Farydak ska sättas in av läkare med erfarenhet av behandling med cancerläkemedel.

## Dosering

Rekommenderad startdos av panobinostat är 20 mg peroralt en gång dagligen, som tas dag 1, 3, 5, 8, 10 och 12 i en 21-dagarscykel. Patienten ska inledningsvis behandlas under åtta cykler. Patienter med klinisk nytta av behandlingen rekommenderas fortsätta i ytterligare åtta cykler. Total behandlingstid är upp till 16 cykler (48 veckor).

Panobinostat administreras i kombination med bortezomib och dexametason, se tabell 1 och 2. Förskrivningsinformationen för bortezomib och dexametason ska läsas innan kombinationsbehandlingen inleds för att bedöma om en dosminskning krävs.

Rekommenderad dos av bortezomib är 1,3 mg/m<sup>2</sup> givet som injektion. Rekommenderad dos av dexametason är 20 mg peroralt med eller direkt efter måltid.

**Tabell 1 Rekommenderat doseringsschema för panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason (cykel 1-8)**

Cykel 1-8 (3-veckorscykler)	Vecka 1 Dag						Vecka 2 Dag						Vecka 3
	1	2	3	4	5	6	8	9	10	11	12		
Farydak	1		3		5		8		10		12		Viloperiod
Bortezomib	1			4			8			11			Viloperiod
Dexametason	1	2		4	5		8	9		11	12		Viloperiod

**Tabell 2 Rekommenderat doseringsschema för panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason (cykel 9-16)**

Cykel 9-16 (3-veckorscykler)	Vecka 1 Dag						Vecka 2 Dag						Vecka 3
	1	2	3	4	5	6	8	9	10	11	12		
Farydak	1		3		5		8		10		12		Viloperiod
Bortezomib	1						8						Viloperiod
Dexametason	1	2					8	9					Viloperiod

### Rekommenderade kontroller

#### *Blodstatus*

En fullständig analys av blodstatus måste göras innan behandlingen med panobinostat inleds. Trombocyttallet inför behandlingsstart ska vara  $\geq 100 \times 10^9/l$  och absolut neutrofilal (ANC)  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ . Komplet blodstatus ska tas ofta under behandlingen (i synnerhet före varje injektion av bortezomib, d.v.s. på dag 1, 4, 8 och 11 i cykel 1-8 och på dag 1 och 8 i cykel 9-16), särskilt vid trombocytopeni (se avsnitt 4.4). Innan en behandlingscykel med panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason inleds ska trombocyttallet vara minst  $\geq 100 \times 10^9/l$  (se avsnitt 4.4). Ytterligare blodstatus bör övervägas under "viloperioden" - t.ex. på dag 15 och/eller 18, speciellt hos patienter  $\geq 65$  år och patienter med ett utgångsvärde av antalet trombocyter under  $150 \times 10^9/l$ .

#### *EKG*

Panobinostat kan förlänga QTc-intervallet (se avsnitt 4.4). EKG ska därför tas före behandlingens början och upprepas före varje behandlingscykel. QTcF ska vara  $< 480$  msek innan behandling med panobinostat påbörjas (se nedanstående avsnitt om dosjusteringar och avsnitt 4.4).

#### *Blodelektrolyter*

Blodelektrolyter, särskilt kalium, magnesium och fosfat, ska mätas inför behandlingsstart och kontrolleras med jämna mellanrum efter kliniskt behov, särskilt hos patienter med diarré. Onormala värden ska korrigeras efter kliniskt behov (se avsnitt 4.4).

#### *Leverfunktionsprover*

Leverfunktionen ska kontrolleras före behandlingen och regelbundet under behandlingen efter kliniskt behov, särskilt hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

### Sköldkörtelfunktionstester

Mild hypotyreos rapporterades hos patienter som behandlats med panobinostat + bortezomib + dexametason i studie D2308: några patienter krävde behandling (se avsnitt 4.4). Thyroid- och hypofysfunktion bör övervakas genom att mäta hormonnivåer (t.ex. fritt T4 och TSH) när kliniskt indicerat.

### Dosjusteringar

Ändring av behandlingsdosen och/eller behandlingsschemat kan bli nödvändigt beroende på hur den enskilde patienten tolererar behandlingen. Vid uppkomst av läkemedelsbiverkan får den kliniska bedömningen avgöra om behandlingen skall fortsätta.

Om dosminskning krävs ska panobinostatdosen reduceras i steg om 5 mg (dvs. från 20 mg till 15 mg eller från 15 mg till 10 mg). Dosen ska inte sänkas till under 10 mg och samma behandlingsschema (3-veckorcykler) ska bibehållas.

### Trombocytopeni

Trombocyttallet ska kontrolleras före varje dos bortezomib (d.v.s. på dag 1, 4, 8 och 11 i cykel 1-8, se tabell 1, och på dag 1 och 8 i cykel 9-16, se tabell 2). Om patienterna får trombocytopeni kan det bli nödvändigt att tillfälligt sätta ut panobinostat och den efterföljande dosen kan behöva minskas (se tabell 3). Hos patienter med trombocyttal  $<50 \times 10^9/l$  (komplicerad av blödning) eller  $<25 \times 10^9/l$  ska behandling med Farydak tillfälligt sättas ut och återupptas med reducerad dos efter återhämtning till  $\geq 50 \times 10^9/l$ . Trombocytantalet bör kontrolleras minst två gånger i veckan fram till  $\geq 50 \times 10^9/l$ . Trombocyttransfusioner kan behövas om det är kliniskt indicerat (se avsnitt 4.4). Behandlingsavbrott kan övervägas om trombocytopenin inte förbättras trots de behandlingsjusteringar som beskrivs nedan och/eller patienten behöver upprepade trombocyttransfusioner. Även dosjustering av bortezomib kan övervägas (se produktresumén för bortezomib och tabell 3).

**Tabell 3 Rekommenderade dosjusteringar för trombocytopeni**

Trombocytopeni-grad på behandlingsdagen	Ändring av startdosen panobinostat	Panobinostat-dos efter återhämtning till grad 2 trombocytopeni ( $\geq 50 \times 10^9/l$ )	Ändring av startdosen bortezomib	Bortezomib-dos efter återhämtning till grad 2 trombocytopeni ( $\geq 50 \times 10^9/l$ )	
				1 ute-lämnad dos	Mer än 1 ute-lämnad dos
Grad 3 Trombocyter $<50 \times 10^9/l$ med blödning	Hoppa över dosen	Återuppta med lägre dos	Hoppa över dosen	Återuppta med samma dos	Återuppta med lägre dos
Grad 4 Trombocyter $<25 \times 10^9/l$	Hoppa över dosen	Återuppta med lägre dos	Hoppa över dosen	Återuppta med samma dos	Återuppta med lägre dos

### Gastrointestinal toxicitet

Gastrointestinal toxicitet är mycket vanligt hos patienter som behandlas med panobinostat. Tillfälligt behandlingsavbrott eller dosminskning enligt beskrivning i tabell 4 kan behövas om patienten får

diarré, illamående eller kräkningar.

**Tabell 4 Rekommenderade dosjusteringar vid gastrointestinal toxicitet**

Biverkning	Grad på behandlingsdagen	Ändring av startdosen panobinostat	Panobinostat-dos efter återhämtning till $\leq$ grad 1	Ändring av startdosen bortezomib	Bortezomib-dos efter återhämtning till $\leq$ grad 1
Diarré	Grad 2 trots läkemedel mot diarré	Hoppa över dosen	Återuppta med samma dos	Hoppa över dosen	Återuppta med lägre dos eller övergå till en gång per vecka
	Grad 3 trots läkemedel mot diarré	Hoppa över dosen	Återuppta med samma dos	Hoppa över dosen	Återuppta med lägre dos, eller med samma dos som ges en gång per vecka
	Grad 4 trots läkemedel mot diarré	Sätt ut permanent		Sätt ut permanent	

Vid det första tecknet på buksmärtor, lös avföring eller diarré rekommenderas att patienten behandlas med läkemedel mot diarré (t.ex. loperamid).

Vid illamående grad 3 eller kräkningar grad 3 eller 4 trots antiemetisk behandling ska panobinostat tillfälligt sättas ut och återupptas med reducerad dos efter återhämtning till grad 1.

Profylaktisk antiemetikabehandling ska ges enligt läkarens bedömning och i enlighet med lokal medicinsk praxis (se avsnitt 4.4).

#### *Neutropeni*

Vid neutropeni kan en tillfällig eller permanent dosminskning krävas. Anvisningar för dosavbrott och dosminskning för panobinostat finns i tabell 5.

**Tabell 5 Rekommenderade dosjusteringar vid neutropeni**

Neutropeni-grad på behandlingsdagen	Ändring av startdosen panobinostat	Panobinostatdos efter återhämtning till neutropeni grad 2 ( $<1,5-1,0 \times 10^9/l$ )	Ändring av startdosen bortezomib	Bortezomibdos efter återhämtning till neutropeni grad 2 ( $<1,5-1,0 \times 10^9/l$ )
Neutropeni grad 3 ( $<1,0-0,5 \times 10^9/l$ )	Hoppa över dosen	Återuppta med samma dos	Hoppa över dosen	Återuppta med samma dos
Neutropeni grad 4 ( $<0,5 \times 10^9/l$ ) eller febril neutropeni ( $<1,0 \times 10^9/l$ och feber $\geq 38,5$ °C)	Hoppa över dosen	Återuppta med lägre dos	Hoppa över dosen	Återuppta med samma dos

Vid neutropeni grad 3 eller 4 ska läkaren överväga att använda tillväxtfaktorer (t.ex. G-CSF) i enlighet med lokala riktlinjer. Behandlingsutsättning kan övervägas om neutropenin inte förbättras trots dosjusteringar och/eller trots tillägg av granulocyt-kolonistimulerande faktor enligt lokal medicinsk praxis och behandlingsriktlinjer, och/eller i händelse av en allvarlig sekundärinfektion.

### *QTc förlängning*

Om förlängt QT-intervall föreligger innan panobinostat sätts in ( $QTcF \geq 480$  msek inför behandlingsstart), ska behandlingsstarten skjutas upp tills genomsnittligt  $QTcF$  före dosering har återgått till  $< 480$  msek. Dessutom ska eventuella onormala kalium-, magnesium- och fosfatvärden i serum korrigeras innan Farydak-behandlingen påbörjas (se avsnitt 4.4). Om QT-förlängning uppträder under behandlingen:

- Dosen hoppas över om  $QTcF$  är  $\geq 480$  msek eller mer än 60 msek högre än värdet inför behandlingsstart.
- Om QT-förlängningen går tillbaka inom sju dagar återupptas behandlingen med den tidigare dosen om det var första gången biverkningen inträffade, eller till reducerad dos om det är en återkommande QT-förlängning.
- Om QT-förlängningen kvarstår efter 7 dagar ska behandlingen sättas ut.
- Om något  $QTcF$ -värde överstiger 500 msek ska Farydak-behandlingen sättas ut permanent.

### *Andra läkemedelsbiverkningar*

Följande rekommendationer gäller för patienter som får andra allvarliga läkemedelsbiverkningar än trombocytopeni, gastrointestinal toxicitet, neutropeni och  $QTc$ -förlängning:

- Återfall i biverkning av CTC-grad 2 eller någon biverkning av CTC-grad 3 eller 4 – hoppa över dosen tills återhämtning skett till CTC-grad  $\leq 1$  och återuppta behandlingen med reducerad dos.
- Återfall i biverkning av CTC-grad 3 eller 4 – fortsatt dosminskning kan övervägas när biverkningen gått tillbaka till CTC-grad  $\leq 1$ .

### *Särskilda populationer*

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Plasmaexponeringen för panobinostat är inte förändrad hos cancerpatienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Det behövs därför ingen justering av startdosen. Panobinostat har inte studerats hos patienter med terminal njursjukdom eller patienter som får dialys (se avsnitt 5.2).

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

En klinisk studie på cancerpatienter med nedsatt leverfunktion visade att plasmaexponeringen för panobinostat ökade med 43 % (1,4 gånger) och 105 % (2 gånger) hos patienter med lätt respektive måttligt nedsatt leverfunktion. Patienter med lätt nedsatt leverfunktion bör starta med en reducerad dos panobinostat om 15 mg under den första behandlingscykeln. En upptrappning av dosen från 15 mg till 20 mg bör övervägas baserat på patientens tolerabilitet. Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska börja med panobinostat till en reducerad dos på 10 mg under den första behandlingscykeln. Doshöjning från 10 mg till 15 mg kan övervägas beroende på hur patienten tolererar behandlingen. Dessa patienter ska kontrolleras med tätare intervall under behandlingen med panobinostat, särskilt under dosökningsfasen. Panobinostat ska inte administreras till patienter med grav leverfunktionsnedsättning, då erfarenheter och säkerhetsdata saknas för denna population. Även justering av bortezomibdosen ska övervägas (se produktresumén för bortezomib samt tabell 6).

**Tabell 6 Rekommenderad ändring av startdosen för patienter med nedsatt leverfunktion**

Grad av lever-funktions-nedsättning*	Bilirubinvärde	ASAT-nivå	Ändring av startdosen panobinostat	Ändring av startdosen bortezomib
Lätt	≤1,0 x ULN	>ULN	Reducera dosen panobinostat till 15 mg i den första behandlingscykeln. Överväg dosökning upp till 20 mg i efterföljande cykler baserat på patientens tolerabilitet.	Ingen
	>1,0 x ULN och ≤1,5 x ULN	Alla		
Måttlig	>1,5 x ULN och ≤3,0 x ULN	Alla	Reducera panobinostat-dosen till 10 mg under den första behandlingscykeln. Överväg dosökning upp till 15 mg för efterföljande cykler om patienten tolererar detta.	Reducera bortezomib-dosen till 0,7 mg/m <sup>2</sup> under den första behandlingscykeln. Överväg dosökning upp till 1,0 mg/m <sup>2</sup> eller fortsatt dosminskning till 0,5 mg/m <sup>2</sup> för efterföljande cykler baserat på hur patienten tolererar behandlingen.
ASAT = aspartataminotransferas ULN = övre normalgränsen * Baserat på NCI-CTEP-klassificeringen				

#### Äldre personer

Patienter över 65 år hade högre frekvens av vissa biverkningar och av behandlingsavbrott på grund av biverkningar. Tätare kontroller rekommenderas för patienter över 65 år, särskilt vid trombocytopeni och gastrointestinal toxicitet (se avsnitt 4.4 och 4.8).

För patienter >75 år kan justering av startdosen eller schemat för de olika komponenterna i kombinationsregimen övervägas, med hänsyn till patientens allmäntillstånd och samtidiga sjukdomar. Panobinostat kan inledas med en dos på 15 mg, och om behandlingen tolereras under den första cykeln kan den ökas till 20 mg i den andra cykeln. Bortezomib kan inledas med 1,3 mg/m<sup>2</sup> en gång i veckan dag 1 och dag 8, och dexametason med 20 mg dag 1 och dag 8.

#### Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av panobinostat för barn under 18 års ålder för indikationen multipelt myelom (se avsnitt 5.2).

#### Starka CYP3A4-hämmare

Hos patienter som tar läkemedel samtidigt som starka CYP3A- och/eller Pgp-hämmare, inklusive, men inte begränsat till, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, ritonavir, saquinavir, telitromycin, posakonazol och nefazodon, ska dosen av panobinostat minskas till 10 mg (se avsnitt 4.5). Om kontinuerlig behandling med en stark CYP3A4-hämmare krävs, kan en dosökning från 10 mg till 15 mg panobinostat övervägas baserat på patientens tolerabilitet.

Hos patienter med nedsatt leverfunktion som får samtidig behandling med läkemedel som är starka CYP3A4-hämmare, bör behandling med panobinostat undvikas på grund av bristande erfarenhet och säkerhetsdata för denna patientgrupp.

Starka CYP3A-hämmare bör inte användas hos patienter som redan har fått en reducerad dos av panobinostat på grund av biverkningar. Om detta är oundvikligt, bör patienterna övervakas noggrant

och ytterligare reduktion eller utsättning bör övervägas om kliniskt indicerat (se avsnitt 4.5).

### Administreringssätt

Farydak ska administreras peroralt en gång dagligen, enbart på schemalagda dagar och vid samma tidpunkt varje dag, Kapslarna ska sväljas hela tillsammans med vatten, med eller utan föda (se avsnitt 5.2), och de ska inte öppnas, krossas eller tuggas. Om patienten missar en dos kan den tas i upp till 12 timmar efter angiven doseringstid. Vid kräkningar ska patienten inte ta någon extra dos utan ta nästa ordinerade dos som vanligt.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Amning (se avsnitt 4.6).

### 4.4 Varningar och försiktighet

Panobinostat används i en kombinationsbehandling, varför forskrivningsinformation för bortezomib och dexametason ska läsas innan behandling med panobinostat sätts in.

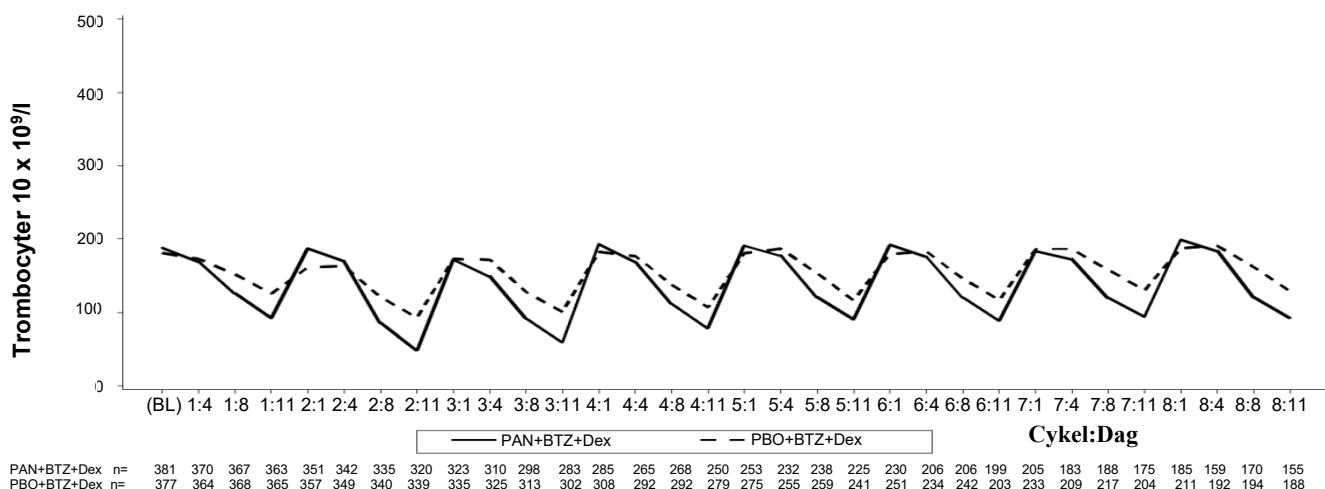
### Minskat antal blodkroppar

Hematologiska läkemedelsbiverkningar, däribland allvarlig trombocytopeni, neutropeni och anemi (CTC-grad 3 till 4) rapporterades hos patienter som behandlades med panobinostat. Därför måste fullständig blodstatus tas innan behandling med panobinostat påbörjas och täta kontroller ske under behandlingen (i synnerhet före varje injektion bortezomib, i enlighet med produktresumén för bortezomib).

Trombocyttallet ska vara  $\geq 100 \times 10^9/l$  och absolut neutrofilantal  $\geq 1,0 \times 10^9/l$  innan behandlingen inleds. Före varje behandlingscykel ska trombocyttallet vara  $\geq 100 \times 10^9/l$  (se avsnitt 4.2).

I fas III-studien hade trombocytopenin oftast återgått till startvärdet innan nästa 21-dagarscykel påbörjades (se figur 1). Mediantiden till debut för trombocytopeni grad 3 och 4 var en månad och mediantiden till återhämtning var 12 dagar.

**Figur 1** Mediantrombocytvärde över tid (Studie D2308, Säkerhets set, cykel 1-8)



PAN=panobinostat  
BTZ= bortezomib  
Dex = dexametason

Hos patienter med CTC-grad 3 av trombocytopeni (trombocytantal  $< 50 \times 10^9/l$  med blödning) kan

panobinostat behöva sättas ut temporärt och/eller den efterföljande dosen kan behöva reduceras. Transfusion av trombocyter kan krävas om kliniskt indicerat (se avsnitt 4.2 och 4.8).

### Blödning

Blödningar har rapporterats hos patienter under behandlingen med panobinostat. Blödning av CTC-grad 3 eller 4 rapporterades hos 4,2 % av patienterna, bland annat gastrointestinal och pulmonell blödning med dödlig utgång. Därför bör läkare och patienter vara medvetna om den ökade risken för trombocytopeni och blödning, särskilt hos patienter med koagulationssjukdomar eller hos dem som står på kronisk antikoagulationsbehandling.

### Infektion

Lokaliserade och systemiska infektioner, inklusive pneumoni, andra bakterieinfektioner, invasiva svampinfektioner som aspergillos och candidiasis, samt virusinfektioner, däribland hepatit B-virus och herpes simplex, har rapporterats hos patienter som tar panobinostat. Vissa av dessa infektioner (t.ex. pneumoni) har varit allvarliga (t.ex. lett till sepsis, respiratorisk svikt eller multiorgansvikt) och har haft dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Noteras bör att medan neutropeni av grad 3 och grad 4 observerades hos 28 % respektive 7 % av patienterna, sågs febril neutropeni hos 1 % av patienterna (se avsnitt 4.8). Läkare och patienter ska vara medvetna om den ökade infektionsrisken vid behandling med panobinostat.

Farydakbehandlingen ska inte inledas om patienten har en pågående infektion. Redan befintliga infektioner ska behandlas innan Farydakbehandlingen inleds. Under behandling med panobinostat ska patienterna kontrolleras avseende tecken och symtom på infektioner. Om infektion konstateras ska lämplig infektionsbekämpande behandling omedelbart sättas in och uppehåll eller utsättning av Farydakbehandlingen övervägas.

Om en invasiv systemisk svampinfektion diagnostiseras ska panobinostat sättas ut och lämplig antimykotisk behandling sättas in.

### Gastrointestinala besvär

Svårt illamående, diarré, förstoppning och kräkningar, som ibland krävt behandling med antiemetikum och läkemedel mot diarré, har rapporterats hos patienter som behandlas med Farydak (se avsnitt 4.8). Vätske- och elektrolytnivåer, särskilt kalium, magnesium och fosfat, ska kontrolleras regelbundet under behandlingen och korrigeras efter kliniskt behov för att förhindra eventuell uttorkning och elektrolytrubbningar (se avsnitt 4.2).

Profylaktisk antiemetikabehandling (t.ex. proklorperazin) kan övervägas efter bedömning av läkaren och i enlighet med lokal medicinsk praxis. Antiemetika med känd risk för QT-förlängning, såsom dolasetron, granisetron, ondansetron och tropisetron, ska användas med försiktighet (se avsnitt 4.5).

Vid det första tecknet på buksmärtor, lös avföring eller begynnande diarré rekommenderas att patienten behandlas med läkemedel mot diarré (t.ex. loperamid) eller annan tilläggsbehandling i enlighet med lokala behandlingsriktlinjer. Intravenös vätskeersättning och elektrolyter kan användas efter behov. Läkemedel med laxerande egenskaper ska användas med försiktighet på grund av risken för förvärrad diarré. Patienterna ska uppmanas att kontakta sin läkare för att diskutera användningen av laxerade produkter.

### EKG-förändringar

Panobinostat kan förlänga repolarisationen i hjärtats kammare (QT-intervall).

Inga episoder med QTcF-förlängning på >500 msec rapporterades vid en Farydak-dos på 20 mg i den kliniska fas III-studien, i kombination med bortezomib och dexametason. Poolade kliniska data från över 500 patienter som behandlades med enbart panobinostat, för multipla indikationer och med olika



doseringar, har visat att incidensen av QTc-förlängning av CTC-grad 3 (QTcF >500 msec) var ungefär 1 % totalt och 5 % eller mer vid en dos på 60 mg eller däröver. Inga episoder med torsades de pointes observerades.

Ytterligare analyser tyder på att risken för QTc-förlängning inte ökar med tiden (se avsnitt 4.2).

QTcF ska vara <480 msec innan behandling med Farydak inleds.

Lämpliga kontroller av elektrolyter (t.ex. kalium, magnesium och fosfat) och EKG ska göras inför behandlingsstart och regelbundet under behandlingen, särskilt hos patienter med allvarliga gastrointestinala biverkningar (se avsnitt 4.2).

Farydak ska användas med försiktighet till patienter som redan har eller som löper betydande risk att utveckla QTc-förlängning. Detta omfattar patienter:

- med långt QT-syndrom
- med okontrollerad eller signifikant hjärtsjukdom, inklusive färsk myokardinfarkt, kongestiv hjärtsvikt, instabil angina eller kliniskt signifikant bradykardi.

Samtidig administrering av läkemedel som man vet kan orsaka QTc-förlängning ska användas med försiktighet (se avsnitt 4.5).

Vid samtidig användning av medel som kan höja plasmakoncentrationerna av panobinostat, såsom starka CYP3A4-hämmare, krävs dosjustering (se avsnitt 4.5 och 4.2).

#### Levertoxicitet

Leverdysfunktion, främst lätta och övergående förhöjningar av aminotransferaser och totalt bilirubin, har rapporterats hos patienter under behandling med panobinostat.

Leverfunktionen ska kontrolleras före behandlingen och med jämna mellanrum under behandlingen. Om resultaten av leverfunktionsproverna visar onormala värden enligt NCI-CTEP-klassificeringen rekommenderas dosjusteringar för patienter med lätt till måttlig leverfunktionsnedsättning och patienten ska följas upp tills värdena återgått till de normala eller till de värden som gällde före behandlingen. Panobinostat ska inte administreras till patienter med grav leverfunktionsnedsättning, då erfarenheter och säkerhetsdata saknas för denna population. Även justering av bortezomibdosen ska övervägas (se produktresumén för bortezomib samt tabell 6).

#### Äldre population

Tätare kontroller rekommenderas för patienter över 65 år, särskilt vid trombocytopeni och gastrointestinal toxicitet (se avsnitt 4.8 och avsnitt 4.2).

För patienter >75 år kan justering av startdosen eller schemat för de olika komponenterna i kombinationsregimen övervägas, med hänsyn till patientens allmäntillstånd och samtidiga sjukdomar (se avsnitt 4.2).

#### Starka CYP3A4-inducerare

Starka inducerare kan minska effekten av panobinostat, därför ska samtidig användning av starka CYP3A4 inducerare inklusive, men inte begränsat till, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*), undvikas (se avsnitt 4.5).

#### Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder som tar panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason måste använda mycket effektiva preventivmedel i tre månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.5 och 4.6 och produktresumén för bortezomib och dexametason). Kvinnor som använder hormonella

preventivmedel ska som tillägg även använda en barriärpreventivmetod.

### Hypotyreos

Hypotyreoshändelser rapporterades hos 8 av 381 patienter som behandlats med panobinostat + bortezomib + dexametason i studie D2308, av vilka 2 krävde behandling. Sköldkörtel- och hypofysfunktion bör övervakas genom att mäta hormonnivåer (t.ex. fritt T4 och TSH) efter kliniskt behov (se avsnitt 4.2).

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Farydak metaboliseras via både icke-CYP-medierade och CYP-medierade vägar. Omkring 40 % av panobinostat metaboliseras via CYP3A4. Metabolisering via CYP2D6 och 2C19 är obetydlig. Läkemedel som kan påverka CYP3A4-enzymets aktivitet kan därför förändra panobinostats farmakokinetik. Panobinostat är substrat för P-gp.

#### Substanser som kan öka plasmakoncentrationen av panobinostat

Samtidig administrering av en singeldos 20 mg panobinostat tillsammans med ketokonazol, en stark CYP3A-hämmare, ökade  $C_{max}$  för panobinostat med 1,6 gånger och AUC med 1,8 gånger, jämfört med när enbart panobinostat administrerades.

För patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som är starka CYP3A- och/eller Pgp-hämmare, bland andra ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, ritonavir, sakvinavir, telitromycin, posakonazol och nefazodon, ska panobinostatdosen minskas (se avsnitt 4.2).

Patienterna ska instrueras att undvika stjärnfrukt (carambola), grapefrukt, grapefruktjuice, granatäpplen och granatäpplejuice, eftersom dessa är kända hämmare av cytokrom P450 3A-enzymen och kan öka biotillgängligheten hos panobinostat.

#### Substanser som förväntas sänka panobinostatkoncentrationen

Panobinostatfraktionen metaboliseras till cirka 40 % via CYP3A4. I kliniska studier av myelom minskade exponeringen för panobinostat med cirka 20 % vid samtidig användning av dexametason, en dosberoende svag/måttlig CYP3A4-inducerare. Starka inducerare förväntas ha större effekt och kan minska effekten av panobinostat. Samtidig användning av starka CYP3A4-inducerare, bland annat karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*) ska därför undvikas.

#### Substanser vars plasmakoncentration kan öka av panobinostat

Panobinostat ökade  $C_{max}$  och AUC för dextrometorfan (ett CYP2D6-substrat) med 1,8 respektive 1,6 gånger och det kan inte uteslutas att effekten kan bli större på ett känsligare CYP2D6-substrat. Undvik panobinostat hos patienter som behandlas med CYP2D6-substrat med smalt terapeutiskt index (inklusive, men inte begränsat till pimoqid). När Farydak administreras samtidigt med känsliga CYP2D6-substrat (t.ex. atomoxetin, dextrometorfan, metoprolol, nebivolol, perfenazin och pimoqid), dositera individuella CYP2D6-substrat baserat på tolerabilitet och övervaka patienterna frekvent avseende biverkningar.

#### Ämnen vars plasmaexponering kan minskas av panobinostat

##### Hormonella preventivmedel

Det är för närvarande okänt om panobinostat kan minska effekten av hormonella preventivmedel. Även när panobinostat administreras tillsammans med dexametason, som är känd för att vara en svag till måttlig inducerare av CYP3A4 liksom andra enzymer och transportörer, måste risken för minskad effekt av preventivmedel beaktas. Kvinnor som använder hormonella preventivmedel ska i tillägg använda en barriärpreventivmetod.

Det finns inga data tillgängliga som kan användas för att utesluta risken att panobinostat kan vara en svag inducerare av enzymet CYP3A4 i mag-tarmkanalen. Detta kan potentiellt leda till en något minskad exponering för känsliga CYP3A4-substrat.

#### Förväntade farmakodynamiska interaktioner

##### Förlängt QT-intervall

Enligt prekliniska och kliniska data kan panobinostat förlänga QT-intervallet. Samtidig användning av antiarytmika (bland andra amiodaron, disopyramid, prokainamid, kinidin och sotalol) och andra läkemedel som man vet förlänger QT-intervallet (bland andra klorokin, halofantrin, klaritromycin, haloperidol, metadon, moxifloxacin, bepridil och pimozid) rekommenderas ej. Antiemetika med känd risk för QT-förlängning, såsom dolasetron, granisetron, ondansetron och tropisetron, ska användas med försiktighet (se avsnitt 4.4).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Fertila kvinnor/Preventivmedel hos män och kvinnor

Grundat på resultat från djurförsök är sannolikheten hög för att panobinostat ska öka risken för såväl fosterdöd som skelettmisbildningar när det ges till gravida kvinnor. Fertila kvinnor ska göra ett graviditetstest innan behandling med Farydak inleds och måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandlingen och under tre månader efter den sista dosen Farydak. Kvinnor som använder hormonella preventivmedel bör dessutom använda en barriärpreventivmetod.

På grund av sitt cytostatiska/cytotoxiska verknings sätt kan panobinostat påverka kvaliteten på den sperma som bildas under behandlingen. Sexuellt aktiva män som tar Farydak, och deras kvinnliga partner, ska rekommenderas att använda en mycket effektiv preventivmetod under tiden mannen behandlas med Farydak och i sex månader efter den sista dosen.

När panobinostat ges tillsammans med dexametason, en svag till måttlig inducerare av CYP3A4 och även av andra enzymer och transportproteiner, måste risken för försämrad effekt av hormonella preventivmedel beaktas. Det är ännu okänt om panobinostat kan reducera effekten av hormonella preventivmedel, varför kvinnor som använder hormonella preventivmedel även ska använda en barriärmetod.

#### Graviditet

Det finns inga kliniska studier av Farydak administrerat till gravida patienter. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter och embryofetal toxicitet (se avsnitt 5.3). Med tanke på panobinostats cytostatiska/cytotoxiska verknings sätt är den potentiella risken för fostret hög. Farydak ska endast användas under graviditet om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken för fostret. Om det används under graviditet, eller om patienten blir gravid medan läkemedlet används, måste patienten informeras om den potentiella risken för fostret.

#### Amning

Det är okänt om panobinostat utsöndras i bröstmjölk. Med tanke på dess cytostatiska/cytotoxiska verkningsmekanism, är amning kontraindicerat under Farydak behandling (se avsnitt 4.3).

#### Fertilitet

Baserat på icke-kliniska fynd kan fertiliteten hos män försämrats av behandling med Farydak (se avsnitt 5.3).

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Farydak har en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan förekomma efter administrering av Farydak (se avsnitt 4.8).

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsdata för panobinostat har bedömts från totalt 451 patienter med myelom som behandlades med panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason, och från totalt 278 patienter som behandlades med enbart panobinostat.

De säkerhetsdata som redovisas nedan bygger på en klinisk fas III-prövning (Panorama 1) på 381 patienter med myelom som behandlades med 20 mg panobinostat en gång dagligen tre gånger i veckan, i en behandlingsregim omfattande 2 veckors behandling och 1 veckas uppehåll, i kombination med bortezomib och dexametason. Medianbehandlingstiden i studien var 5,0 månader. 15,7 av patienterna fick studiebehandling i  $\geq 48$  veckor.

De vanligaste icke-hematologiska biverkningarna var diarré, trötthet, illamående och kräkningar.

Hematologiska biverkningar som uppträdde under studien var trombocytopeni, anemi, neutropeni och lymfopeni.

QTcF på  $>480$  och  $<500$  msek uppmättes hos 1,3 % av patienterna och förändring från baseline på  $>60$  msek observerades hos 0,8 % av patienterna. Ingen patient hade ett absolut QTcF på  $>500$  msek.

Hjärthändelser (oftast förmaksflimmer, takykardi, palpitationer och sinustakykardi) rapporterades hos 17,6 % av panobinostat + bortezomib + dexametasonbehandlade patienter jämfört med 9,8 % för placebo + bortezomib + dexametasonbehandlade patienter och händelser av synkopé rapporterades hos 6,0 % respektive 2,4 %.

Behandlingsutsättning på grund av oönskade händelser, oavsett orsak, förekom hos 36,2 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna som ledde till behandlingsutsättning var diarré (4,5 %), asteni och trötthet (2,9 % vardera) och pneumoni (1,3 %).

Dödsfall under behandlingen, som inte orsakades av indikationen för studien (myelom), rapporterades hos 6,8 % av de patienter som fick panobinostat + bortezomib + dexametason, och hos 3,2 % av patienterna som fick placebo + bortezomib + dexametason.

##### Tabell över biverkningar i kliniska studier

Biverkningar som förekom i fas III-studien (Panorama 1) redovisas i tabell 7, i enlighet med MedDRA:s klassificering av organsystem. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med den oftast förekommande biverkningen först. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Dessutom bygger frekvenskategorin för varje biverkning på följande konvention (CIOMS III): mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ), mycket sällsynta ( $<1/10000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 7 innehåller biverkningar som uppstår på grund av tillägget av panobinostat till kombinationen bortezomib och dexametason. Frekvenskategoriseringen återspeglar kombinationen av alla läkemedlen dvs. panobinostat + bortezomib + dexametason. För biverkningar som är relaterade till bortezomib eller dexametason hänvisas till respektive läkemedels produktresumé.

**Tabell 7 Panobinostat biverkningar hos patienter med myelom i fas III-studien**

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Övre luftvägsinfektion, pneumoni
	Vanliga	Septisk chock, urinvägsinfektion, virusinfektion, oral herpes, <i>Clostridium difficile</i> -kolit, mediaotit, cellulit, sepsis, gastroenterit, nedre luftvägsinfektion, kandidainfektion
	Mindre vanliga	Svamppneumoni, hepatit B, aspergillos
Blodet och lymfsystemet <sup>a</sup>	Mycket vanliga	Pancytopeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni, neutropeni, lymfopeni
Endokrina systemet	Vanliga	Hypotyreos
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Nedsatt aptit, hypofosfatemi <sup>a</sup> , hyponatremi <sup>a</sup> , hypokalemi <sup>a</sup>
	Vanliga	Hyperglykemi, dehydrering, hypoalbuminemi, vätskeretention, hyperurikemi, hypokalcemi, hypomagnesemi
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Insomnia
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Yrsel, huvudvärk
	Vanliga	Intrakraniell blödning, synkope, tremor, dysgeusi
Ögon	Vanliga	Konjunktival blödning
Hjärtat	Vanliga	Bradykardi, förmaksflimmer, sinustakykardi, takykardi, hjärtklappning
	Mindre vanliga	Hjärtinfarkt
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypotoni
	Vanliga	Hypertoni, hematom, ortostatisk hypotoni
	Mindre vanliga	Hemorragisk chock
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Hosta, dyspné
	Vanliga	Andningssvikt, rassel, väsande/pipande andning, näsblod
	Mindre vanliga	Pulmonell blödning, hemopty
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré, illamående, kräkningar, buksmärter, dyspepsi
	Vanliga	Gastrointestinal blödning, hematokezi, gastrit, keilit, utspänd buk, muntorrhet, flatulens
	Mindre vanliga	Kolit, hematemes, gastrointestinala smärter
Lever och gallvägar	Vanliga	Onormal leverfunktion, hyperbilirubinemi <sup>a</sup>
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudlesioner, utslag, erytem
	Mindre vanliga	Petekier
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Ledsvullnad
Njurar och urinvägar	Vanliga	Njursvikt, hematuri, urininkontinens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet, perifert ödem, pyrexia, asteni
	Vanliga	Frossa, sjukdomskänsla
Undersökningar	Mycket vanliga	Viktminskning
	Vanliga	Förhöjt blodurea, sänkt glomerulär filtrationshastighet, förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, QT-förlängning på EKG, förhöjt blodkreatinin <sup>a</sup> , förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) <sup>a</sup> , förhöjt aspartataminotransferas (ASA) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Frekvensen baseras på laboratorievärden.

## Beskrivning av valda biverkningar

### Gastrointestinala

Gastrointestinal toxicitet, främst diarré, illamående och kräkningar, är bland de vanligaste av de rapporterade biverkningarna. Trots det rapporterades behandlingsutsättning på grund av dessa biverkningar hos ett förhållandevis litet antal patienter: vid diarré hos 4,5 % och vid illamående och kräkningar hos 0,5 % för respektive biverkning. Patienterna ska rekommenderas att kontakta läkaren vid svåra gastrointestinala biverkningar. Dosjustering eller behandlingsutsättning kan bli nödvändigt (se avsnitt 4.4).

### Trombocytopeni

Trombocytopeni, ofta allvarlig, har förekommit frekvent på grund av sjukdomens (myelom) natur och på grund av den kända hematotoxiciteten hos panobinostat och kombinationspreparatet bortezomib. Trombocytopeni av CTC-grad 3 eller 4 inträffade hos 256 patienter. Mediantid för biverkningens debut var en månad. Trombocytopeni är emellertid reversibelt (mediantid för återhämtning 12 dagar) och kan oftast hanteras genom dosjustering och tillfälligt behandlingsavbrott, med eller utan trombocyttransfusion (se avsnitt 4.4). 33,3 % av patienterna i gruppen som fick panobinostat + bortezomib + dexametason och 10,3 % av patienterna i gruppen som fick placebo + bortezomib + dexametason fick trombocyttransfusioner under behandlingen.

Trombocytopeni leder sällan till utsättning av behandlingen (1,6 % av patienterna). De flesta av patienterna med trombocytopeni fick inga blödningar. 20,7 % av patienterna fick blödningar, vanligast var näsblod (4,7 %), hematom (2,6 %) och konjunktival blödning (2,1 %). Blödning av CTC-grad 3 eller 4 rapporterades hos 4,2 % av patienterna. Vanligast förekommande var gastrointestinal blödning. Fem patienter (1,3 %) dog av händelser associerade till blödning. Bland de patienter som dog av blödning, hade en patient trombocytopenigrad 4, tre patienter hade trombocytopeni grad 3 och 1 patient hade trombocytopeni grad 1.

### Neutropeni

Neutropeni rapporterades ofta grundat på uppmätta laborativvärden under studien (samtliga grader: 75 %). De senast inträffade fallen av svår neutropeni var av grad 3 (28 %), betydligt färre fall av grad 4 (6,6 %). Även om många patienter utvecklar neutropeni sågs febril neutropeni endast hos en bråkdel av de behandlade patienterna (1,0 %, såväl för CTC av samtliga grader som för grad 3 och 4). Patienter med neutropeni är infektionskänsliga. Vanligast förekommande är övre luftvägsinfektion och pneumoni. Endast 0,3 % av patienterna avbröt behandlingen på grund av neutropeni.

### Trötthet och asteni

Trötthet och asteni rapporterades hos 41,2 % respektive 22,0 % av patienterna. Trötthet av CTC-grad 3 rapporterades hos 15,7 % av patienterna och av grad 4 hos 1,3 %. Asteni av grad 3 sågs hos 9,4 % av patienterna. Inga patienter fick asteni av CTC-grad 4. Behandlingen avbröts hos 2,9 % av patienterna på grund av trötthet och asteni.

### Infektioner

Patienter med återfall i eller refraktärt myelom är infektionskänsliga. Bidragande faktorer kan vara tidigare kemoterapi, stamcellstransplantation, sjukdomens natur och neutropeni eller lymfopeni i samband med Farydakbehandling. De infektioner som oftast rapporterades var övre luftvägsinfektion, pneumoni och nasofaryngit. Dödsfall i samband med pneumoni eller sepsis förekom. Behandlingsutsättning på grund av infektioner rapporterades hos 5 % av patienterna.

### QT-förlängning och EKG-avvikelser

QTc-förlängning observerades och var oftast lindrig. QTcF-intervall på >450 msek och <480 msek uppmättes hos 10,8 % av patienterna. Maximal förlängning från värdet inför behandlingsstart på >30 msek och <60 msek observerades hos 14,5 % av patienterna. Ingen patient hade ett QTcF på >500 msek.

EKG (elektrokardiogram)-avvikelser som främst involverat ST-T depression (21,7 %) och T-våg förändringar (39,6 %) har rapporterats hos patienter som behandlats med panobinostat + bortezomib +

dexametason. Utan hänsyn till händelsernas kronologi, rapporterades synkopé hos 9 % av patienterna med ST-T depression och 7,2 % av patienterna med T-våg-förändring och 4,9 % av patienterna utan någon av dessa EKG-förändringar. I likhet rapporterades ischemisk hjärtsjukdom (inklusive hjärtinfarkt och ischemi) hos 4,5 % av patienterna med ST-T depression och 4,8 % av patienterna med T-våg förändring och 2,7 % av patienterna utan någon av dessa EKG-förändringar.

### Särskilda populationer

#### Äldre population

Incidensen av dödsfall som inte var relaterade till studieindikationen var 8,8 % för patienter  $\geq 65$  år och 5,4 % för patienter  $< 65$  år.

Biverkningar som ledde till permanent behandlingsutsättning förekom hos 30 % av patienterna  $< 65$  år, 44 % av patienterna 65–75 år och 47 % av patienterna  $\geq 75$  år. Biverkningar av grad 3–4 som förekom oftare hos patienterna var de följande (procenttalen avser åldersgrupperna  $< 65$  år, 65–75 år och  $\geq 75$  år): trombocytopeni (60 %, 74 % och 91 %), anemi (16 %, 17 % och 29 %), diarré (21 %, 27 % och 47 %), samt trötthet (18 %, 28 % och 47 %).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

## **4.9 Överdoser**

Erfarenheterna av överdosering under kliniska studier är begränsade. De observerade biverkningarna överensstämde med säkerhetsprofilen och var huvudsakligen hematologiska och gastrointestinala störningar, såsom trombocytopeni, pancytopeni, diarré, illamående, kräkningar och anorexi. Hjärtövervakning och kontroll av elektrolyter och trombocytal bör ske och understödande vård ges efter behov vid en överdosering. Det är inte känt om panobinostat kan avlägsnas genom dialys.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antineoplastiska medel, histondeacylas (HDCA)-hämmare, ATC-kod: L01XH03

#### Verkningsmekanism

Farydak är en histondeacetylaser (HDAC)-inhibitor som hämmar den enzymatiska aktiviteten av HDAC vid nanomolära koncentrationer. HDAC katalyserar avlägsnandet av acetylgrupper från lysinresterna av histoner och vissa icke-histonproteiner. Hämmning av HDAC-aktivitet resulterar i ökad acetylering av histonproteiner, en epigenetisk förändring som resulterar i ett avkopplande av kromatin, vilket leder till transkriptionsaktivering. In vitro orsakar panobinostat ansamling av acetylerade histoner och andra proteiner, inducerar cellcykelstopp och/eller apoptos av vissa transformerade celler. Ökade nivåer av acetylerade histoner observerades i xenografter från möss som behandlades med panobinostat. Panobinostat visar mer cytotoxicitet mot tumörceller jämfört med normala celler.

## Farmakodynamisk effekt

Vid behandling av tumörceller med panobinostat sågs en dosberoende ökning av acetyleringen av histon H3 och H3, både *in vitro* och i prekliniska djurmodeller med xenograft, vilket visar på en målriktad hämning. Panobinostatexponeringen framkallade också ökat uttryck av tumörsuppressorgenet p21CDKN1A (cyklinberoende kinashämmare 1/p21), en viktig mediator för G1-hämning och differentiering.

## Klinisk effekt och säkerhet

### Klinisk effekt hos patienter med återfall i myelom, eller återfall och behandlingsresistent myelom (studie D2308 – Panorama 1)

Effekten och säkerheten hos panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason undersöktes i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie i fas III på patienter med återfall eller återfall och behandlingsresistent myelom, som tidigare erhållit 1–3 behandlingslinjer.

Patienterna fick panobinostat (20 mg peroralt en gång dagligen, tre gånger i veckan, i en behandlingsregim med 2 veckors behandling och 1 veckas uppehåll), i kombination med bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> genom intravenös injektion) och dexametason (20 mg). Behandling gavs i högst 16 cykler (se tabell 1 och 2).

Totalt randomiserades 768 patienter i förhållandet 1:1 till att få antingen panobinostat + bortezomib + dexametason (n=387) eller placebo + bortezomib + dexametason (n=381), stratifierat efter tidigare användning av bortezomib [Ja (n=336 (43,8 %)), Nej (n=432 (56,3 %))] och antal tidigare behandlingslinjer mot myelom [1 tidigare linje (n=352 (45,8 %)), 2 till 3 tidigare linjer (n=416 (54,2 %))]. Demografi och egenskaper inför behandlingsstart var väl avvägda och jämförbara mellan studiegrupperna.

Medianåldern var 63 år, intervallet 28–84 år, 42,1 % av patienterna var över 65 år. 53,0 % av patienterna var män. Kaukasier utgjorde 65,0 % av studiepopulationen, asiater 30,2 % och svarta 2,9 %. ECOG-status var 0–1 för 93 % av patienterna. Medianantalet tidigare behandlingar var 1,0. Över hälften av patienterna (57,2 %) hade genomgått stamcellstransplantation och 62,8 % av patienterna hade fått återfall efter tidigare cytostatikabehandling (t.ex. melfalan 79,6 %, dexametason 81,1 %, talidomid 51,2 %, cyklofosamid 45,3 %, bortezomib 43,0 %, kombination av bortezomib och dexametason 37,8 %, lenalidomid 20,4 %). Över en tredjedel av patienterna (35,8 %) hade fått återfall och svarade inte på den tidigare behandlingen.

Medianuppföljningstiden var 28,75 månader i gruppen som fick panobinostat + bortezomib + dexametason och 29,04 månader i gruppen som fick placebo + bortezomib + dexametason.

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) enligt modifierade kriterier från European Bone Marrow Transplan Group (mEBMT), och bedömdes av prövaren. I den totala patientpopulationen var skillnaden i PFS grundat på ett fullständigt analysset (FAS) statistiskt signifikant mellan behandlingsgrupperna (stratifierat log-ranktest  $p < 0,0001$ ), med beräknad 37 % lägre risk i gruppen som fick panobinostat + bortezomib + dexametason än i gruppen som fick placebo + bortezomib + dexametason (riskkvot: 0,63 (95 % CI: 0,52; 0,76)). Median-PFS (95 % CI) var 12,0 månader (10,3; 12,9) respektive 8,1 månader (7,6; 9,2).

Total överlevnad (OS) var det viktigaste sekundära effektmåttet. Det var inte någon statistiskt signifikant skillnad i OS mellan de två behandlingsgrupperna. Median OS var 40,3 månader i panobinostat + bortezomib + dexametason gruppen och 35,8 månader i placebo + bortezomib + dexametason gruppen (Hazard ratio: 0,94 (95 % CI: 0,78, 1,14)).

I den i förväg specificerade subgruppen av patienter som tidigare behandlats med både bortezomib och ett immunmodulerande medel (N=193), hade 76 % av patienterna fått minst två tidigare behandlingsregimer. I denna subgrupp av patienter (N=147) var behandlingstiden i median



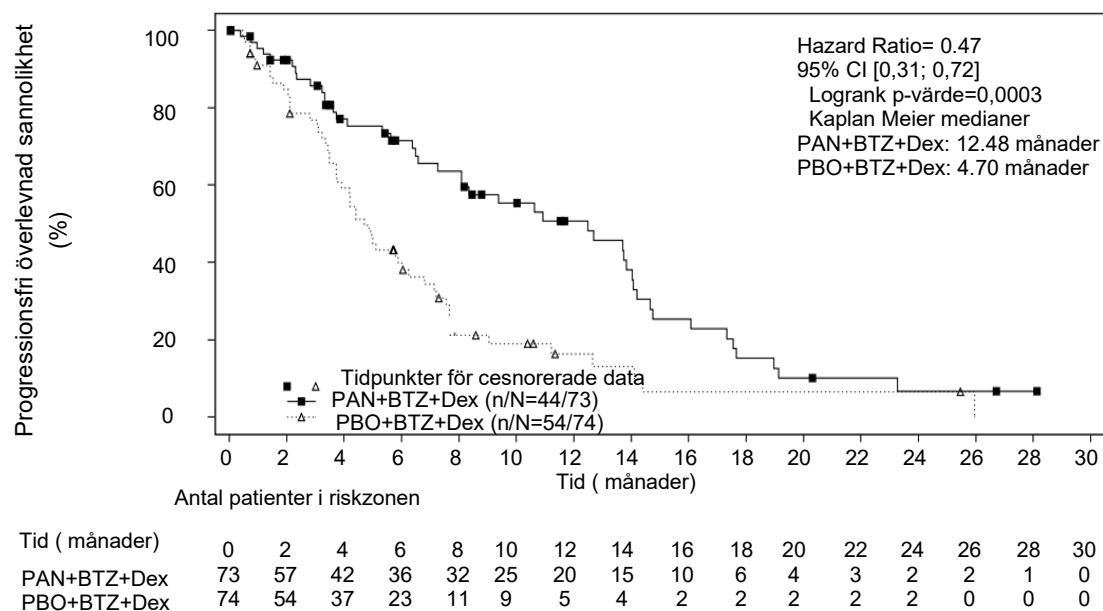
4,5 månader i gruppen som fick panobinostat + bortezomib + dexametason och 4,8 månader i gruppen som fick placebo + bortezomib + dexametason. Median PFS (95 % CI) var 12,5 månader (7,26, 14,03) i gruppen som fick panobinostat + bortezomib + dexametason och 4,7 månader (3,71, 6,05) i gruppen som fick placebo + bortezomib + och dexametason [HR: 0,47 (0,31, 0,72)]. Dessa patienter hade en median på 3 tidigare behandlingar. Effekresultaten sammanfattas i Tabell 8 och Kaplan-Meierkurvorna för progressionsfri överlevnad visas i figur 2.

**Tabell 8: Progressionsfri överlevnad hos patienter som tidigare fått minst två behandlingsregimer inklusive bortezomib och ett immunomodulerande medel**

	Farydak bortezomib och dexametason N=73	Placebo bortezomib och dexametason N=74
Progressionsfri överlevnad		
Median, månader [95 % CI]	12,5 [7,26, 14,03]	4,7 [3,71, 6,05]
Hazard ratio [95 % CI] <sup>1</sup>	0,47 (0,31, 0,72)	

<sup>1</sup> Hazardratio erhållen från stratifierad Coxmodell

**Figure 2: Kaplan-Meierplot av progressionsfri överlevnad hos patienter med myelom som tidigare fått minst två behandlingsregimer inklusive bortezomib och ett immunomodulerande medel**



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

I subgruppen av patienter som tidigare fått två behandlingar inklusive bortezomib och ett immunomodulerande medel (n=147), var den totala svarsfrekvensen enligt modifierade EBMT kriterier 59 % i gruppen som fick panobinostat + bortezomib + dexametason och 39 % i gruppen som fick placebo + bortezomib + dexametasonarmen. Svarsfrekvensen sammanfattas i tabell 9.

**Tabell 9: Svarsfrekvens hos patienter med myelom som genomgått minst två tidigare**

## behandlinger inklusive bortezomib och ett immunomodulerande läkemedel

	<b>Farydak bortezomib och dexametason N=73</b>	<b>Placebo bortezomib och dexametason N=74</b>
Total svarsfrekvens [95 % CI]	43 (59 %) (46,8, 70,3)	29 (39 %) (28, 51,2)
Komplett respons	6 (8 %)	0
Nära komplett respons	10 (14 %)	6 (8 %)
Partiellt svar	27 (37 %)	23 (31 %)

### Klinisk effekt hos patienter med bortezomibresistent myelom (studie DUS71 – Panorama 2)

DUS71-studien var en öppen multicenterstudie i fas II, utförd i två steg och med en patientgrupp. Peroralt panobinostat (20 mg) i kombination med bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup>) och dexametason (20 mg) studerades på 55 patienter, som var bortezomibrefraktära och tidigare hade fått minst två behandlingslinjer. Patienterna måste ha exponerats för en imid (lenalidomid eller talidomid). Behandlingsresistens mot bortezomib definierades som sjukdomsprogression vid eller inom 60 dagar efter den sista bortezomibinnehållande behandlingslinjen.

Primärt effektmått i studien var att utvärdera total reponsfrekvens (ORR) efter 8 behandlingscykler, enligt mEBMT-kriterier.

Patienterna hade tidigare fått omfattande behandlingar och flera behandlingsregimer (medianvärde:4, intervall: 2–11). Samtliga 55 patienter hade tidigare behandlats med bortezomib och minst en imid (lenalidomid; 98,2 %, talidomid: 69,1 %). Majoriteten av patienterna hade tidigare transplanterats (63,6 %).

Medianduration för exponering för studiebehandling var 4,6 månader (intervall: 0,1–24,1 månader). Patienterna uppnådde en ORR (≥PR (partiell respons)) på 34,5 % och 52,7 %. (≥ MR (minimal respons)). Mediantiden till respons var 1,4 månader och mediandurationen för respons för 6,0 månader. Median-OS var 17,5 månader.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Farydak för alla grupper av den pediatrika populationen för myelom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Panobinostat absorberas snabbt och så gott som fullständigt. T<sub>max</sub> uppnås inom 2 timmar vid oral administrering hos patienter med framskriden cancer. Absolut biotillgänglighet för panobinostat var cirka 21 %. Efter oral administrering synes farmakokinetiken för panobinostat vara linjär i dosintervallet 10–30 mg, men vid högre doser ökar AUC mindre än dosproportionellt.

Total exponering för panobinostat och variabilitet mellan patienterna var oförändrade oavsett om intaget skedde med eller utan föda, medan C<sub>max</sub> minskade med <45 % och T<sub>max</sub> ökade med 1 till 2,5 timmar med föda. Eftersom födointag inte förändrad den totala biotillgängligheten (AUC) kan cancerpatienter ta panobinostat med eller utan föda.

### Distribution

Panobinostat har en måttlig bindning till humana plasmaproteiner (cirka 90 %). Dess fraktion av en erytrocyt är 0,60 *in vitro*, oberoende av koncentration. Panobinostats distributionsvolym vid steady

state (V<sub>ss</sub>) är cirka 1 000 liter, baserat på en beräkning av de slutgiltiga parametrarna i den populationsfarmakokinetiska analysen.

### Metabolism

Panobinostat metaboliseras i hög utsträckning och en stor del av dosen metaboliseras innan den når ut i kärlsystemet. Relevanta metabola processer vid metabolisering av panobinostat är reduktion, hydrolys, oxidation och glukuronidering. Oxidativ metabolisering av panobinostat spelade en mindre framträdande roll. Cirka 40 % av dosen eliminerades på detta sätt. Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) är det viktigaste oxiderande enzymet, eventuellt med en mindre medverkan av CYP2D6 och 2C19.

Panobinostat utgjorde 6 till 9 % av den läkemedelsrelaterade exponeringen i plasma. Moderssubstansen anses vara den som står för den generella farmakologiska aktiviteten hos panobinostat.

### Eliminering

Efter en oral singeldos av [<sup>14</sup>C] panobinostat till patienter utsöndras 29 till 51 % av den administrerade radioaktiviteten via urinen och 44 till 77 % via feces. Oförändrat panobinostat utgjorde <2,5 % av dosen i urin och <3,5 % av dosen i feces. Återstoden utgörs av metaboliter. Synbar renal clearance av panobinostat (CL<sub>R/F</sub>) låg mellan 2,4 och 5,5 l/tim. Panobinostat har en terminal elimineringshalveringstid på cirka 37 timmar, baserat på en beräkning av de slutgiltiga parametrarna i den populationsfarmakokinetiska analysen.

### Särskilda populationer

#### Pediatrik population

Panobinostat har inte utvärderats på patienter under 18 år med myelom.

#### Äldre

I den kliniska fas III-studien var 162 av de 387 patienterna 65 år eller äldre. I sammanslagna analyser där panobinostat använts som singelpreparat var exponeringen i plasma hos patienter som var 65 år eller yngre densamma som hos patienter som var över 65 år, i dosintervallet 10 mg till 80 mg.

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på panobinostats farmakokinetik har utvärderats i en fas I-studie, där 24 patienter med solida tumörer och varierande grad av leverfunktionsnedsättning deltog. Lätt och måttlig nedsättning av leverfunktionen enligt NCI-CTEP-klassificeringen ökade plasmaexponeringen för panobinostat med 43 % respektive 105 %. Det finns inga farmakokinetiska data för patienter med grav leverfunktionsnedsättning.

#### Patienter med nedsatt njurfunktion

Effekten av nedsatt njurfunktion på panobinostats farmakokinetik har utvärderats i en fas I-studie, där 37 patienter med avancerade solida tumörer och varierande grad av njurfunktionsnedsättning deltog. Lätt, måttlig och svår nedsättning av njurfunktionen, baserat på kreatininclearance inför behandlingsstart ökade inte plasmaexponeringen för panobinostat i grupperna med lätt, måttlig eller svår nedsättning.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Studier med upprepad dosering

De primära målorgan för toxicitet efter administrering av panobinostat hos råttor och hundar identifierades som erytropoetiska, hematopoetiska och lymfatiska system. De sköldkörtelförändringar inklusive hormoner i hundar (minska trijodtyronin (T3)) och råttor (minskning triiodothyronine (T3), tetrajodtyronin (T4) (hanar) och tyreoidestimulerande hormon (TSH)) som observerades vid exponeringar motsvarade 0,07-2,2 av människans AUC som observerats kliniskt.

## Karcinogenes och mutagenes

Inga karcinogenicitetsstudier med panobinostat har utförts. Panobinostat har uppvisat mutagen potential vid Ames test, endoreduplicering i humana perifera lymfocyter i blodet *in vitro*. Dessutom observerades DNA-skador *in vivo* i en COMET-studie på muslymfomceller L5178Y och en dosberoende studie i molekylära mekanismer i murina benmärgsceller. In vitro- och in vivo-resultaten antas orsakas av den farmakologiska verkningsmekanismen.

## Reproduktionstoxicitet

En ökning av tidiga resorptioner observerades hos honråttor (doser  $\geq 30$  mg/kg). Prostataatrofi åtföljd av minskade sekretoriska granuler, testikeldegeneration, oligospermi och ökning av epididymalrester sågs hos hundar vid exponeringar motsvarande 0,41-0,69 av den humana kliniska AUC och inte helt reversibla efter en återhämtningsperiod på 4 veckor.

Baserat på djurdata, är sannolikheten för att panobinostat ökar risken för fosterdöd och utveckling av skelettmissbildningar förutsatt att bli hög. Fetal mortalitet av embryo och ökade skelettanomalier (extra bröstben, extra revben, ökning av mindre skelettförändringar, försenad benbildning och variationer av bröstben) sågs ovan i exponeringar motsvarande 0,25 av den humana kliniska AUC.

Effekterna av panobinostat på förlossning och postnatal tillväxt och mognad har inte utvärderats i djurstudier.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselns innehåll

Magnesiumstearat  
Mannitol  
Mikrokristallin cellulosa  
Pregelatiniserad stärkelse (majs)

#### Kapselskal

##### *Farydak 10 mg hårda kapslar*

Gelatin  
Titandioxid (E171)  
Briljantblått FCF (E133)  
Gul järnoxid (E172)

##### *Farydak 15 mg hårda kapslar*

Gelatin  
Titandioxid (E171)  
Gul järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)

##### *Farydak 20 mg hårda kapslar*

Gelatin  
Titandioxid (E171)  
Röd järnoxid (E172)

## Trycksvärta

Svart järnoxid (E172)  
Propylenglykol (E1520)  
Shellack

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

4 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PCTFE/Alu-blister innehållande 6 kapslar.

Förpackningar innehållande 6, 12 eller 24 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Österrike

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

### Farydak 10 mg hårda kapslar

EU/1/15/1023/001-003

### Farydak 15 mg hårda kapslar

EU/1/15/1023/004-006

### Farydak 20 mg hårda kapslar

EU/1/15/1023/007-009

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 28 augusti 2015

Datum för senast förnyat godkännande: 28 april 2020

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

30 september 2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.