▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

Farydak 10 mg Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Hartkapsel enthält Panobinostatlactat, entsprechend 10 mg Panobinostat.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel (Kapsel).

Farydak 10 mg Hartkapseln

Hellgrüne, undurchsichtige Gelatine-Hartkapsel (15,6–16,2 mm), die ein weißes bis fast weißes Pulver enthält, mit radial verlaufender Aufschrift „LBH 10 mg“ in schwarzer Tinte auf dem Oberteil und zwei radial verlaufenden Streifen in schwarzer Tinte auf dem Unterteil.

Farydak 15 mg Hartkapseln

Orange, undurchsichtige Gelatine-Hartkapsel (19,1–19,7 mm), die ein weißes bis fast weißes Pulver enthält, mit radial verlaufender Aufschrift „LBH 15 mg“ in schwarzer Tinte auf dem Oberteil und zwei radial verlaufenden Streifen in schwarzer Tinte auf dem Unterteil.

Farydak 20 mg Hartkapseln

Rote, undurchsichtige Gelatine-Hartkapsel (19,1–19,7 mm), die ein weißes bis fast weißes Pulver enthält, mit radial verlaufender Aufschrift „LBH 20 mg“ in schwarzer Tinte auf dem Oberteil und zwei radial verlaufenden Streifen in schwarzer Tinte auf dem Unterteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Farydak ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Farydak muss durch einen Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Panobinostat beträgt 20 mg oral einmal täglich an den Tagen 1, 3, 5, 8, 10 und 12 eines 21-tägigen Zyklus .Die Patienten sollten zunächst acht Zyklen lang behandelt werden. Es wird empfohlen, dass Patienten mit einem klinischen Nutzen die Behandlung weitere acht Zyklen lang fortsetzen. Die Gesamtdauer der Behandlung beträgt bis zu 16 Zyklen (48 Wochen).
Panobinostat wirdin Kombination mit Bortezomib und Dexamethason angewendet, wie in den Tabellen 1 und 2 angegeben. Die Fachinformationen zu Bortezomib und Dexamethason sollten vor Beginn der Kombinationsbehandlung konsultiert werden um einzuschätzen, ob eine Dosisreduktion erforderlich ist.
Die empfohlene Dosis von Bortezomib beträgt 1,3 mg/m^2 und wird als Injektion verabreicht. Die empfohlene Dosis von Dexamethason beträgt 20 mg und wird nach einer Mahlzeit oral eingenommen.

Tabelle 1: Empfohlenes Dosierungsschema für Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Zyklen 1-8)

Zyklen 1-8 (3-wöchige Zyklen)	***Woche 1 Tage***							***Woche 2 Tage***							***Woche 3***
Farydak	1		3		5			8		10		12			Ruhephase
Bortezomib	1			4				8			11				Ruhephase
Dexamethason	1	2		4	5			8	9		11	12			Ruhephase

Tabelle 2: Empfohlenes Dosisschema für Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Zyklen 9-16)

Zyklen 9-16 (3-wöchige Zyklen)	***Woche 1 Tage***							***Woche 2 Tage***							***Woche 3***
Farydak	1		3		5			8		10		12			Ruhephase
Bortezomib	1							8							Ruhephase
Dexamethason	1	2						8	9						Ruhephase

Empfohlene Kontrollen

Blutbild

Vor Beginn der Behandlung mit Panobinostat, muss ein großes Blutbild durchgeführt werden. Die anfängliche Thrombozytenzahl sollte ≥ 100 x 10^9/l betragen, die absolute Neutrophilenzahl (ANC) ≥ 1,0 x 10^9/l. Das große Blutbild sollte während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden (insbesondere vor jeder Bortezomib-Injektion, d. h. an den Tagen 1, 4, 8 und 11 der Zyklen 1 bis 8 und an den Tagen 1 und 8 der Zyklen 9 bis 16), wobei vor allem auf Thrombozytopenie zu achten ist (siehe Abschnitt 4.4). Vor dem Einleiten eines neuen

Therapiezyklus mit Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason sollte die Thrombozytenzahl mindestens ≥ 100 x 10^9/l betragen (siehe Abschnitt 4.4). Weitere Blutbilduntersuchungen sollten während der „Ruhephase“ erwogen werden – z. B. an den Tagen 15 und/oder 18, vor allem bei Patienten ≥ 65 Jahre und bei Patienten mit einem Thrombozyten-Ausgangswert von unter 150 x 10^9/l.

EKG

Panobinostat kann möglicherweise das QTc-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.4). Daher sollte vor Therapiebeginn ein EKG aufgezeichnet und regelmäßig vor jedem Behandlungszyklus wiederholt werden. Vor Behandlungsbeginn mit Panobinostat sollte die QTcF < 480 ms sein (siehe nachfolgenden Abschnitt zu Dosisanpassungen und Abschnitt 4.4).

Blutelektrolyte

Zu Beginn der Behandlung sollten die Blutelektrolyte, vor allem Kalium, Magnesium und Phosphat, gemessen und danach, sofern klinisch angezeigt, regelmäßig kontrolliert werden, vor allem bei Patienten mit Diarrhoe. Abnormale Werte sollten, sofern klinisch angezeigt, korrigiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionstests

Die Leberfunktion sollte vor Beginn der Behandlung und im weiteren Behandlungsverlauf, sofern klinisch angezeigt, regelmäßig kontrolliert werden, insbesondere bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4).

Schilddrüsenfunktionstests

Leichte Hypothyreose wurde bei Patienten berichtet, die in der Studie D2308 mit Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason behandelt wurden, wobei einige Patienten eine Behandlung benötigten (siehe Abschnitt 4.4). Die Schilddrüsen- und Hypophysenfunktion sollten, sofern klinisch angezeigt, durch Messung der Hormonspiegel (z. B. freies T4 und TSH) überwacht werden.

Dosisanpassungen

Eine Anpassung der Behandlungsdosis und/oder des -zeitplans kann auf Grundlage der individuellen Verträglichkeit erforderlich sein. Eine klinische Einschätzung zum weiteren Behandlungsverlauf sollte vorgenommen werden, wenn es bei einem Patienten zu einer Nebenwirkung kommt.

Ist eine Dosisreduktion erforderlich, sollte die Panobinostat-Dosis schrittweise um jeweils 5 mg (d. h. von 20 mg auf 15 mg oder von 15 mg auf 10 mg) reduziert werden. Die Dosis sollte auf nicht weniger als 10 mg reduziert und das gleiche Behandlungsschema (3-wöchiger Behandlungszyklus) beibehalten werden.

Thrombozytopenie

Die Thrombozytenzahl sollte vor jeder Bortezomib-Dosis kontrolliert werden (d. h. an den Tagen 1, 4, 8 und 11 der Zyklen 1-8, siehe Tabelle 1, sowie an den Tagen 1 und 8 der Zyklen 9-16, siehe Tabelle 2). Tritt bei Patienten eine Thrombozytopenie auf, muss die Anwendung von Panobinostat möglicherweise vorübergehend unterbrochen und die nächste Dosis eventuell verringert werden (siehe Tabelle 3). Bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl < 50 x 10^9/l (mit Blutungskomplikation) oder < 25 x 10^9/l sollte die Farydak-Therapie unterbrochen und erst dann mit einer niedrigeren Dosis fortgesetzt werden, wenn sich die Thrombozytenzahl auf ≥ 50 x 10^9/l verbessert hat. Die Thrombozytenzahl soll mindestens zweimal wöchentlich kontrolliert werden, bis der Wert ≥ 50 x 10^9/l erreicht ist. Thrombozytentransfusionen können, falls klinisch angezeigt, erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4). Ein Abbruch der Behandlung sollte erwogen werden, wenn es trotz der unten genannten Anpassung der Behandlung zu keiner Verbesserung der Thrombozytopenie kommt und/oder der Patient wiederholt Thrombozytentransfusionen benötigt. Zusätzlich sollte eine Anpassung der Bortezomib-Dosis erwogen werden (siehe Bortezomib-Fachinformation und Tabelle 3).

Tabelle 3: Empfohlene Dosisanpassungen bei Thrombozytopenie

Schweregrad der Thrombozytopenie am Tag der Behandlung	***Anpassung der Anfangsdosis von Panobinostat***	***Panobinostat-Dosis bei Verbesserung auf Thrombozytopenie des Schweregrads 2 (≥ 50 x 10^9/l)***	***Anpassung der Anfangsdosis von Bortezomib***	***Bortezomib-Dosis bei Verbesserung der Thrombozytopenie auf Schweregrad 2 (≥ 50 x 10^9/l)***	
				1 Dosis ausgelassen	***Mehr als 1 Dosis ausgelassen***
Grad 3 Thrombozyten < 50 x 10^9/l mit Blutungen	Dosis auslassen	Mit verringerter Dosis fortsetzen	Dosis auslassen	Mit gleicher Dosis fortsetzen	Mit verringerter Dosis fortsetzen
Grad 4 Thrombozyten < 25 x 10^9/l	Dosis auslassen	Mit verringerter Dosis fortsetzen	Dosis auslassen	Mit gleicher Dosis fortsetzen	Mit verringerter Dosis fortsetzen

Gastrointestinale Toxizität

Eine gastrointestinale Toxizität tritt sehr häufig bei mit Panobinostat behandelten Patienten auf. Patienten, bei denen Diarrhoe und Übelkeit oder Erbrechen auftreten, benötigen eventuell eine wie in Tabelle 4 beschriebene vorübergehende Unterbrechung der Dosisgabe oder eine Dosisreduktion.

Tabelle 4: Empfohlene Dosisanpassungen bei gastrointestinaler Toxizität

Nebenwirkung	***Schweregrad***	***Anpassung***	***Panobinostat-***	***Anpassung***	***Bortezomib- Do-***

	am Behandlungstag	***der Anfangsdosis von Panobinostat***	***Dosis bei Verbesserung auf ≤ Schweregrad 1***	***der Anfangsdosis von Bortezomib***	***sis bei Verbesserung auf ≤ Schweregrad 1***
Diarrhoe	Grad 2 trotz Antidiarrhoikum	Dosis auslassen	Mit gleicher Dosis fortsetzen	Dosis auslassen	Mit verringerter Dosis fortsetzen oder auf einmal wöchentlich umstellen
	Grad 3 trotz Antidiarrhoikum	Dosis auslassen	Mit verringerter Dosis fortsetzen	Dosis auslassen	Mit verringerter Dosis fortsetzen, oder mit gleicher Dosis auf einmal wöchentliche Gabe umstellen
	Grad 4 trotz Antidiarrhoikum	Behandlung endgültig beenden		Endgültig beenden	

Beim ersten Anzeichen von abdominalen Krämpfen, dünnem Stuhl oder Einsetzen von Diarrhoe wird empfohlen, den Patienten mit einem Antidiarrhoikum zu behandeln (z. B. Loperamid).
Im Falle von Grad 3-Übelkeit oder Erbrechen von Grad 3 oder 4 trotz Gabe eines Antiemetikums sollte Panobinostat vorübergehend ausgesetzt und nach einer Verbesserung auf Grad 1 mit einer verringerten Dosis fortgesetzt werden.
Falls der Arzt es für erforderlich hält und dies der üblichen medizinischen Praxis entspricht, sollten Antiemetika prophylaktisch angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Neutropenie

Neutropenie kann eine vorübergehende oder dauerhafte Dosisreduktion erforderlich machen. Anweisungen zum Auslassen und Verringern der Panobinostat-Dosis sind in Tabelle 5 beschrieben.

Tabelle 5: Empfohlene Dosisanpassungen bei Neutropenie

Schweregrad der Neutropenie am Behandlungstag	***Anpassung der Anfangsdosis von Panobinostat***	***Panobinostat-Dosis bei Verbesserung der Neutropenie auf Schweregrad 2 (< 1,5-1,0 x 10^9/l)***	***Anpassung der Anfangsdosis von Bortezomib***	***Bortezomib-Dosis bei Verbesserung der Neutropenie auf Schweregrad 2 (< 1,5-1,0 x 10^9/l)***
Neutropenie Grad 3 (< 1,0-0,5 x 10^9/l)	Dosis auslassen	Mit gleicher Dosis fortsetzen	Dosis auslassen	Mit gleicher Dosis fortsetzen
Neutropenie Grad 4 (< 0,5 x 10^9/l) oder febrile Neutropenie (< 1,0 x 10^9/l und Fieber ≥ 38,5 °C)	Dosis auslassen	Mit verringerter Dosis fortsetzen	Dosis auslassen	Mit gleicher Dosis fortsetzen

Im Falle einer Neutropenie von Grad 3 oder 4 sollten Ärzte die Anwendung von Wachstumsfaktoren (z. B. G-CSF) gemäß den üblichen Leitlinien erwägen. Ein Abbruch der Behandlung sollte erwogen werden, wenn es trotz Dosisanpassungen und/oder einer zusätzlichen Therapie mit Granulozyten- koloniestimulierenden Faktoren gemäß der üblichen medizinischen Praxis und Behandlungsleitlinien zu keiner Verbesserung der Neutropenie kommt und/oder im Falle von schweren Sekundärinfektionen.

QTc-Verlängerung

Im Falle eines langen QT-Intervalls vor Behandlungsbeginn mit Panobinostat (Ausgangswert der QTcF ≥ 480 ms) sollte mit der Behandlung erst dann begonnen werden, wenn der mittlere QTcF-Wert vor Dosisgabe wieder bei < 480 ms liegt. Zusätzlich sollten alle abnormalen Kalium-, Magnesium- oder Phosphatwerte im Serum korrigiert werden, bevor mit der Farydak-Therapie begonnen wird (siehe Abschnitt 4.4). Falls es zu einer QT-Verlängerung während der Behandlung kommt:

- Die Dosis sollte ausgelassen werden, wenn QTcF ≥ 480 ms oder 60 ms über dem Ausgangswert liegt.
- Wurde die QT-Verlängerung innerhalb von 7 Tagen behoben, kann die Behandlung bei erstmaligem Auftreten mit der vorherigen Dosis fortgesetzt werden, während bei wiederholtem Auftreten der QT-Verlängerung die Behandlung mit einer geringeren Dosis fortgesetzt werden sollte.
- Wurde die QT-Verlängerung nicht innerhalb von 7 Tagen behoben, sollte die Behandlung abgesetzt werden.
- Liegt ein QTcF-Wert zu irgendeinem Zeitpunkt über 500 ms, sollte die Farydak-Therapie endgültig beendet werden.

Andere Nebenwirkungen

Bei Patienten, bei denen es zu anderen schweren Nebenwirkungen außer Thrombozytopenie, gastrointestinale Toxizität, Neutropenie oder QTc-Verlängerung kommt, wird Folgendes empfohlen:

- Erneut auftretende Toxizität vom CTC-Grad 2 oder Toxizität der CTC-Grade 3 und 4 - Dosis bis zur Verbesserung auf CTC-Grad ≤ 1 auslassen und Behandlung mit einer verringerten Dosis fortsetzen.
- Erneut auftretende Toxizität der CTC-Grade 3 oder 4 - eine weitere Dosisreduktion kann erwogen werden, sobald sich das unerwünschte Ereignis auf einen CTC-Grad ≤ 1 verbessert hat.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Krebspatienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung ist die Plasmaexposition von Panobinostat nicht verändert. Eine Anpassung der Anfangsdosis ist daher nicht erforderlich. Die Anwendung von Panobinostat bei Patienten mit Nierenversagen im Endstadium (ESRD) oder Dialysepatienten wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Eine klinische Studie bei Krebspatienten mit Leberfunktionsstörung zeigte bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung einen Anstieg der Plasmaexposition von Panobinostat um 43% (1,4-fach) und bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung einen Anstieg um 105% (2-fach). Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung sollte die Behandlung mit Panobinostat in einer reduzierten Dosis von 15 mg während des ersten Behandlungszyklus eingeleitet werden. Je nach Verträglichkeit seitens des Patienten kann eine Steigerung der Dosis von 15 mg auf 20 mg in Betracht gezogen werden. Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung sollten im ersten Behandlungszyklus mit einer reduzierten Panobinostat-Dosis von 10 mg beginnen. Eine Dosissteigerung von 10 mg auf 15 mg kann, abhängig von der Verträglichkeit seitens des Patienten, erwogen werden. Diese Patienten sollten während der Behandlung mit Panobinostat häufiger kontrolliert werden, vor allem während der Phase der Dosissteigerung. Panobinostat sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden, da Erfahrung und Daten zur Sicherheit in dieser Population fehlen. Eine Anpassung der Bortezomib-Dosis sollte ebenfalls erwogen werden (siehe Bortezomib-Fachinformation und Tabelle 6).

Tabelle 6: Empfohlene Anpassung der Anfangsdosis bei Patienten mit Leberfunktionsstörung

Schweregrad der Leberfunktionsstörung*	***Bilirubinspiegel***	***SGOT (AST)-Spiegel***	***Anpassung der Anfangsdosis von Panobinostat***	***Anpassung der Anfangsdosis von Bortezomib***
Leicht	≤ 1,0 x ONG	> ONG	Panobinostat-Dosis auf 15 mg im ersten Behandlungszyklus verringern. Dosissteigerung auf bis zu 20 mg in nachfolgenden Zyklen erwägen je nach Verträglichkeit seitens des Patienten.	Keine
	> 1,0 x ONG und ≤ 1,5 x ONG	Jeder		
Mittelschwer	> 1,5 x ONG und ≤ 3,0 x ONG	Jeder	Panobinostat-Dosis auf 10 mg im ersten Behandlungszyklus verringern. Dosissteigerung auf bis zu 15 mg in nachfolgenden Zyklen erwägen je nach Verträglichkeit seitens des Patienten.	Bortezomib-Dosis auf 0,7 mg/m^2 im ersten Behandlungszyklus verringern. Dosissteigerung auf 1,0 mg/m^2 oder weitere Dosissenkung auf 0,5 mg/m^2 in nachfolgenden Zyklen erwägen, je nach Verträglichkeit seitens des Patienten.

SGOT = Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase;
AST = Aspartat-Aminotransferase
ONG = obere Normgrenze
* Basierend auf der Klassifizierung der NCI-CTEP

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren kam es häufiger zu bestimmten unerwünschten Ereignissen und zum Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Es wird empfohlen, Patienten über 65 Jahren häufiger zu überwachen, vor allem auf Thrombozytopenie und gastrointestinale Toxizität (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Bei Patienten > 75 Jahren, abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten und den Begleiterkrankungen, kann eine Anpassung der Anfangsdosen oder des Zeitplans der Komponentengabe im Rahmen der Kombinationsbehandlung erwogen werden. Panobinostat kann mit einer Dosis von 15 mg begonnen werden, und bei guter Verträglichkeit im ersten Zyklus kann auf 20 mg im zweiten Zyklus gesteigert werden. Bortezomib kann mit einer Dosis von 1,3 mg/m^2 einmal wöchentlich an den Tagen 1 und 8 begonnen werden und Dexamethason mit einer Dosis von 20 mg an den Tagen 1 und 8.

Kinder und Jugendliche
Es gibt keine relevante Anwendung von Panobinostat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren im Anwendungsgebiet Multiples Myelom (siehe Abschnitt 5.2).

Starke CYP3A4-Hemmer
Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimitteln einnehmen, die starke CYP3A- und/oder Pgp-Hemmer sind, einschließlich, aber nicht begrenzt auf Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Posaconazol und Nefazodon, sollte die Panobinostat-Dosis auf 10 mg verringert werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn eine dauerhafte Behandlung mit einem starken CYP3A4-Hemmer erforderlich ist, kann je nach Verträglichkeit seitens des Patienten eine Dosissteigerung von 10 mg auf 15 mg Panobinostat erwogen werden.
Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, die gleichzeitig mit starken CYP3A4-Hemmern behandelt werden, sollte eine Behandlung mit Panobinostat vermieden werden, da keine Erfahrungen und Sicherheitsdaten in dieser Patientenpopulation vorliegen.
Bei Patienten, die wegen unerwünschter Ereignisse bereits eine verringerte Dosis von Panobinostat erhalten haben, sollte keine Behandlung mit starken CYP3A-Hemmern begonnen werden. Sollte dies jedoch unvermeidbar sein, müssen die Patienten engmaschig überwacht werden und zudem kann, falls klinisch angezeigt, eine weitere Verringerung der Dosis oder ein Absetzen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

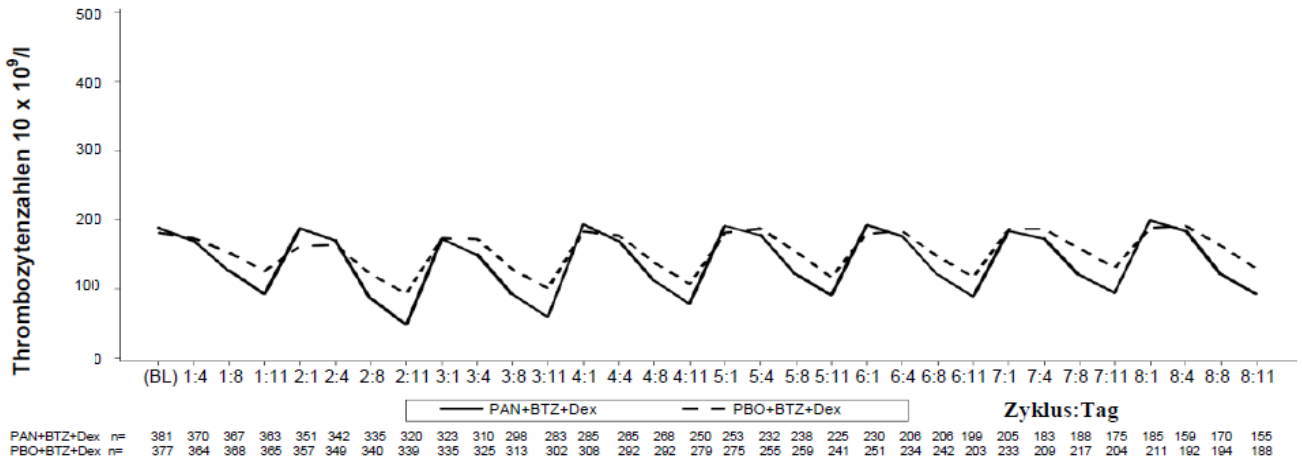
Art der Anwendung
Farydak soll nur an den vorgesehenen Tagen einmal täglich zur jeweils gleichen Tageszeit eingenommen werden. Die Kapseln sollen im Ganzen, unabhängig von den Mahlzeiten, zusammen mit Wasser geschluckt werden (siehe Abschnitt 5.2), und sollen nicht geöffnet, zerdrückt oder gekaut werden. Beim Auslassen einer Dosis kann diese bis zu 12 Stunden nach dem ursprünglich vorgesehenen Zeitpunkt eingenommen werden. Sollte sich der Patient erbrechen, ist keine zusätzliche Dosis einzunehmen, sondern erst wieder zum nächsten vorgesehenen Zeitpunkt.

4.3 Gegenanzeigen
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Panobinostat wird im Rahmen einer Kombinationsbehandlung angewendet, weshalb die Fachinformationen von Bortezomib und Dexamethason vor Beginn der Behandlung mit Panobinostat einbezogen werden sollten.

Verringerung der Anzahl der Blutzellen
Hämatologische Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie (CTC-Grad 3 bis 4), wurden bei mit Panobinostat behandelten Patienten berichtet. Daher muss vor Beginn der Therapie mit Panobinostat ein großes Blutbild durchgeführt und dieses im weiteren Behandlungsverlauf häufig kontrolliert werden (insbesondere vor jeder Bortezomib-Injektion, siehe auch Bortezomib-Fachinformation).
Vor Behandlungsbeginn sollte die Thrombozytenzahl ≥ 100 x 10^9/l betragen und die absolute Neutrophilenzahl ≥ 1,0 x 10^9/l. Vor Beginn jedes neuen Behandlungszyklus sollte die Thrombozytenzahl ≥ 100 x 10^9/l betragen (siehe Abschnitt 4.2).
In der Phase III-Studie stiegen die Thrombozytenwerte bis zum Beginn des nächsten 21-tägigen Zyklus üblicherweise wieder bis auf den Ausgangswert an (siehe Abbildung 1). Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Thrombozytopenie Grad 3 und 4 lag bei einem Monat und die mediane Zeit bis zur Normalisierung bei 12 Tagen.

Abbildung 1: Mediane Thrombozytenzahlen im Zeitverlauf (Studie D2308, Sicherheitsset, Zyklen 1-8)



PAN=Panobinostat
BTZ= Bortezomib
Dex = Dexamethason
Tritt bei Patienten eine Thrombozytopenie mit CTC-Grad 3 (Thrombozytenzahl < 50 x 10^9/l, mit Blutungen) auf, muss die Anwendung von Panobinostat möglicherweise vorübergehend unterbrochen und/oder die nächste Dosis möglicherweise verringert werden. Eine Thrombozyten-Transfusion kann, falls klinisch angezeigt, erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Blutungen

Während der Behandlung mit Panobinostat wurden bei Patienten Blutungen berichtet. Blutungen des CTC-Grads 3 oder 4 wurden bei 4,2% der Patienten berichtet, einschließlich Fälle gastrointestinaler und pulmonaler Blutungen mit tödlichem Ausgang. Ärzte und Patienten sollten sich daher des erhöhten Risikos einer Thrombozytopenie und des Blutungspotenzials bewusst sein, insbesondere bei Patienten mit Gerinnungsstörungen oder bei Patienten, die eine langfristige Antikoagulanzien- Therapie erhalten.

Infektion

Bei Patienten, die Panobinostat einnehmen, wurden lokale und systemische Infektionen berichtet, einschließlich Pneumonie, anderen bakteriellen Infektionen, invasiven Pilzinfektionen wie Aspergillose oder Candidiasis sowie Virusinfektionen, einschließlich Hepatitis B und Herpes simplex. Einige dieser Infektionen (z. B. Pneumonie) waren von schwerer Ausprägung (z. B. führten sie zu Sepsis oder Atem- oder Multiorganversagen) und haben zum Tod geführt (siehe Abschnitt 4.8). Zu beachten ist, dass bei 28% der Patienten eine Neutropenie Grad 3 und bei 7% eine Neutropenie Grad 4 beobachtet wurde, während eine febrile Neutropenie bei 1% der Patienten beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.8). Ärzte und Patienten sollten sich des erhöhten Infektionsrisikos unter Panobinostat bewusst sein.

Eine Behandlung mit Farydak sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen nicht begonnen werden. Vorbestehende Infektionen sollten vor Therapiebeginn behandelt werden. Während der Behandlung mit Panobinostat sollten Patienten auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwacht werden; wird eine Infektion diagnostiziert, muss umgehend eine geeignete Behandlung der Infektion eingeleitet und ein vorübergehendes oder endgültiges Absetzen von Farydak erwogen werden.

Wird eine invasive systemische Pilzinfektion diagnostiziert, sollte Panobinostat abgesetzt und eine geeignete antimykotische Therapie eingeleitet werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Bei mit Farydak behandelten Patienten wurden schwere Übelkeit, Diarrhoe, Obstipation und Erbrechen berichtet, die manchmal die Anwendung von Antiemetika und Antidiarrhoika erforderlich machten (siehe Abschnitt 4.8). Während der Therapie sollten Flüssigkeits- und Elektrolytspiegel im Blut, insbesondere Kalium, Magnesium und Phosphat, regelmäßig kontrolliert und, falls klinisch angezeigt, korrigiert werden, um eine mögliche Dehydratation und Elektrolytstörungen zu verhindern (siehe Abschnitt 4.2).

Falls es der Arzt für erforderlich hält und dies mit der üblichen medizinischen Praxis vereinbar ist, sollten Antiemetika (z. B. Prochlorperazin) prophylaktisch angewendet werden. Antiemetika mit einem bekannten Risiko einer QT-Verlängerung, wie etwa Dolasetron, Granisetron, Ondansetron und Tropisetron, sollten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Beim ersten Anzeichen von abdominalen Krämpfen, dünnem Stuhl oder Einsetzen von Diarrhoe wird empfohlen, den Patienten mit einem Antidiarrhoikum zu behandeln (z. B. Loperamid) oder eine zusätzliche Behandlung unter Berücksichtigung der üblichen Behandlungsleitlinien einzuleiten. Bei Bedarf sollten intravenöse Substitutionsflüssigkeiten und Elektrolyte gegeben werden. Arzneimittel mit abführenden Eigenschaften sollten mit Vorsicht angewendet werden, da sie möglicherweise eine Diarrhoe verschlimmern können. Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt zu kontaktieren um die Anwendung eines abführenden Mittels zu besprechen.

Änderungen im Elektrokardiogramm

Panobinostat kann die kardiale ventrikuläre Repolarisation (QT-Intervall) verlängern (siehe Abschnitt 5.3).

In der klinischen Phase III-Studie wurden bei einer Dosis von 20 mg Farydak in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason keine Episoden einer QTcF-Verlängerung von > 500 ms berichtet. Gepoolte klinische Daten von mehr als 500 Patienten, die mit Panobinostat als Monotherapie in verschiedenen Indikationen und mit unterschiedlichen Dosen behandelt worden waren, zeigten, dass die Inzidenz der QTc-Verlängerung vom CTC-Grad 3 (QTcF > 500 ms) insgesamt bei ungefähr 1% und bei einer Dosis von 60 mg oder höher bei 5% oder mehr lag; es wurden keine Episoden von Torsades de pointes beobachtet.

Zusätzliche Analysen deuten darauf hin, dass sich das Risiko einer QTc-Verlängerung mit der Zeit nicht erhöht (siehe Abschnitt 4.2).

Vor Behandlungsbeginn mit Farydak sollte die QTcF < 480 ms betragen.

Eine entsprechende Kontrolle der Elektrolyte (z. B. Kalium, Magnesium und Phosphat) und des EKG sollte vor Behandlungsbeginn und danach regelmäßig während der Behandlung erfolgen, insbesondere bei Patienten mit einer schweren gastrointestinalen Nebenwirkung (siehe Abschnitt 4.2).

Farydak sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, bei denen bereits eine

- QTc-Verlängerung besteht oder bei denen ein signifikantes Risiko für eine Entstehung besteht. Dazu gehören Patienten:

- mit Long-QT-Syndrom.
- mit unkontrollierter oder signifikanter Herzerkrankung, einschließlich kürzlichem Myokardinfarkt, kongestivem Herzversagen, instabiler Angina oder klinisch signifikanter Bradykardie.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen zu einer QTc-Verlängerung führen können, sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).
Bei gleichzeitiger Anwendung von Wirkstoffen, die die Plasmakonzentration von Panobinostat erhöhen können, wie z. B. starke CYP3A4-Hemmer, ist eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.5 und 4.2).

Lebertoxizität

Während der Behandlung mit Panobinostat wurde bei Patienten eine hepatische Dysfunktion, vorwiegend leichtes vorübergehendes Ansteigen der Aminotransferasen und des Gesamtbilirubins, berichtet.
Die Leberfunktion sollte vor Behandlungsbeginn und im weiteren Behandlungsverlauf regelmäßig kontrolliert werden. Wenn die Ergebnisse der Leberfunktionstests abnormale Werte, basierend auf der Klassifizierung der NCI-CTEP, zeigen, werden für Patienten mit leichten und mittelschweren Leberfunktionsstörungen Dosisanpassungen empfohlen, und die Patienten sollten solange beobachtet werden, bis sich die Werte wieder normalisiert haben oder Werte wie vor Behandlungsbeginn erreicht werden. Panobinostat sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden, da Erfahrung und Daten zur Sicherheit in dieser Population fehlen. Eine Anpassung der Bortezomib-Dosis sollte ebenfalls erwogen werden (siehe Bortezomib-Fachinformation und Tabelle 6).

Ältere Patienten

Es wird empfohlen, Patienten über 65 Jahre häufiger zu kontrollieren, vor allem auf Thrombozytopenie und gastrointestinale Toxizität (siehe Abschnitt 4.8 und Abschnitt 4.2).
Bei Patienten > 75 Jahren, abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten und der Begleiterkrankungen, kann eine Anpassung der Anfangsdosen oder des Zeitplans der Komponentengabe im Rahmen der Kombinationsbehandlung erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Starke CYP3A4-Induktoren

Starke Induktoren können die Wirksamkeit von Panobinostat verringern. Daher sollte eine gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren, einschließlich, aber nicht begrenzt auf Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut (Hypericum perforatum), vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter, die Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason einnehmen, müssen für drei Monate nach Ende der Behandlung äußerst zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6 sowie die Fachinformation zu Bortezomib und Dexamethason). Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Hypothyreose

Fälle von Hypothyreose wurden bei 8 von 381 Patienten berichtet, die mit Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason in der Studie C2308 behandelt wurden, wobei 2 Patienten eine Behandlung benötigten. Die Schilddrüsen- und die Hypophysenfunktion sollten, sofern klinisch angezeigt, durch Messung der Hormonspiegel (z. B. freies T4 und TSH) überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Metabolisierung von Farydak erfolgt sowohl ohne als auch mit Beteiligung von CYP-Enzymen. Ungefähr 40% von Panobinostat werden durch CYP3A4 metabolisiert. Die Metabolisierung durch CYP2D6 und 2C19 ist gering. Daher können Arzneimittel, die die Aktivität des CYP3A4-Enzyms beeinflussen, die Pharmakokinetik von Panobinostat verändern. Panobinostat ist ein P-gp-Substrat.

Arzneimittel, die die Plasmakonzentrationen von Panobinostat erhöhen können

Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 20 mg Panobinostat mit Ketoconazol, einem starken CYP3A4-Hemmer, erhöhte C_{max} und AUC von Panobinostat um das 1,6- bzw. 1,8-Fache im Vergleich zu Panobinostat alleine.
Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die starke CYP3A- und/oder Pgp-Hemmer sind, einschließlich, aber nicht begrenzt auf Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Posaconazol und Nefazodon, sollte die Panobinostat-Dosis verringert werden (siehe Abschnitt 4.2).
Patienten sollten angewiesen werden, Sternfrüchte, Grapefruit, Grapefruitsaft, Granatäpfel und Granatapfelsaft zu meiden, da bekannt ist, dass diese Cytochrom-P450 3A-Enzyme hemmen und die Bioverfügbarkeit von Panobinostat erhöhen können.

Arzneimittel, die die Konzentrationen von Panobinostat voraussichtlich verringern

Der Anteil von Panobinostat, der durch CYP3A4 metabolisiert wird, beträgt etwa 40%. In klinischen Studien zum Multiplen Myelom war bei gleichzeitiger Anwendung von Dexamethason, welches ein dosisabhängiger, leichter/moderater CYP3A4-Induktor ist, die Panobinostat-Exposition um etwa 20% verringert. Bei starken Induktoren werden größere Auswirkungen erwartet und sie könnten die Wirksamkeit von Panobinostat verringern, weshalb die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren, einschließlich, aber nicht begrenzt auf Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut (Hypericum perfora-

tum), vermieden werden sollte.

Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Panobinostat erhöht werden können

Panobinostat erhöhte die C_{max} und AUC von Dextromethorphan (ein Substrat von CYP2D6) um das 1,8- bzw. 1,6-Fache, und es ist nicht auszuschließen, dass dieser Effekt bei Anwendung eines empfindlicheren CYP2D6-Substrats noch stärker ausfällt. Die Anwendung von Panobinostat bei Patienten, die CYP2D6-Substrate mit einer engen therapeutischen Breite erhalten (einschließlich, aber nicht begrenzt auf Pimozid), ist zu vermeiden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Farydak mit empfindlichen CYP2D6-Substraten (z. B. Atomoxetin, Dextromethorphan, Metoprolol, Nebivolol, Perphenazin und Pimozid) sollte die Dosis der jeweiligen CYP2D6-Substrate je nach Verträglichkeit individuell titriert und der Patient häufig auf Nebenwirkungen kontrolliert werden.

Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Panobinostat verringert werden können

Hormonelle Kontrazeptiva

Bislang ist nicht bekannt, ob Panobinostat die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva beeinträchtigen kann. Darüber hinaus muss das Risiko einer reduzierten Wirksamkeit von Kontrazeptiva berücksichtigt werden, wenn Panobinostat zusammen mit Dexamethason verabreicht wird, da es sich bei Dexamethason bekanntermaßen um einen schwachen bis mittelstarken Induktor von CYP3A4 sowie anderer Enzyme und Transporter handelt. Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung verwenden.

Es liegen keine Daten vor, auf deren Grundlage das Risiko einer schwachen Induktion des Enzyms CYP3A4 im Gastrointestinaltrakt durch Panobinostat ausgeschlossen werden könnte. Dies könnte potenziell zu einer geringfügig verringerten Exposition gegenüber empfindlichen CYP3A4-Substraten führen.

Voraussichtliche pharmakodynamische Wechselwirkungen

Verlängerung des QT-Intervalls

Auf Basis von präklinischen und klinischen Daten hat Panobinostat ein Potenzial zur Verlängerung des QT-Intervalls. Die gleichzeitige Anwendung von Antiarrhythmika (einschließlich, aber nicht begrenzt auf Amiodaron, Disopyramid, Procainamid, Chinidin und Sotalol) und anderen Substanzen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (einschließlich, aber nicht begrenzt auf Chloroquin, Halofantrin, Clarithromycin, Methadon, Moxifloxacin, Bepridil und Pimozid), wird nicht empfohlen. Antiemetika mit einem bekannten Risiko einer QT-Verlängerung, wie etwa Dolasetron, Granisetron, Ondansetron und Tropisetron, sollten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Basierend auf Ergebnissen bei Tieren wird die Wahrscheinlichkeit, dass sich bei der Anwendung von Panobinostat bei Schwangeren das Risiko sowohl für den Tod des Fötus als auch für Fehlbildungen beim sich entwickelnden Skelett erhöhen kann, als hoch angesehen. Frauen im gebärfähigen Alter, die Farydak einnehmen, müssen während der Behandlung und nach Einnahme der letzten Farydak-Dosis drei weitere Monate lang eine äußerst zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung verwenden.

Aufgrund seines zytostatischen/zytotoxischen Wirkmechanismus kann Panobinostat die Qualität des während der Behandlung gebildeten Spermas beeinflussen. Sexuell aktive Männer, die Farydak einnehmen, und ihre weiblichen Partner sollten während der Behandlung des Mannes und nach Einnahme seiner letzten Farydak-Dosis weitere sechs Monate lang eine äußerst zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Wird Panobinostat zusammen mit Dexamethason verabreicht, welches als schwacher bis mittelmäßiger Induktor von CYP3A4 sowie anderen Enzymen und Transportern bekannt ist, muss das Risiko einer verringerten Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva in Betracht gezogen werden. Darüber hinaus ist derzeit nicht bekannt, ob Panobinostat die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva verringern kann, weshalb Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anwenden sollten.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine klinischen Studien zur Anwendung von Farydak bei schwangeren Patientinnen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität und embryo-fötale Toxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund des zytostatischen/zytotoxischen Wirkmechanismus von Panobinostat besteht ein hohes Risikopotenzial für den Fötus. Farydak sollte nur dann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen die potenziellen Risiken für den Fötus überwiegt. Bei einer Anwendung während der Schwangerschaft oder wenn die Patientin während der Anwendung schwanger wird, muss die Patientin über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Panobinostat in die Muttermilch übergeht. Aufgrund seines zytostatischen/zytotoxischen Wirkmechanismus ist das Stillen während der Behandlung mit Farydak kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Basierend auf präklinischen Befunden kann die männliche Fertilität durch die Behandlung mit Farydak beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Farydak kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach der Anwendung von Farydak kann Schwindel auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheitsdaten zu Panobinostat stammen von insgesamt 451 Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason behandelt wurden, sowie von insgesamt 278 Patienten, die mit Panobinostat als Monotherapie behandelt wurden.

Die nachfolgenden Sicherheitsdaten basieren auf der klinischen Phase III-Studie (Panorama 1) mit 381 Patienten mit Multiplem Myelom, die mit einmal täglich 20 mg Panobinostat dreimal pro Woche in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason behandelt wurden, wobei auf Behandlungswochen eine Woche Behandlungspause folgte. Die mediane Expositionsdauer in der Studie betrug 5,0 Monate. Im Rahmen der Studie wurden 15,7% der Patienten ≥ 48 Wochen lang behandelt.

Die häufigsten nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren Diarrhoe, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen.

Behandlungsbedingte hämatologische Toxizitäten waren unter anderem Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie und Lymphopenie.

QTcF > 480 und < 500 ms wurde bei 1,3% der Patienten gemessen und eine Änderung von > 60 ms im Vergleich zum Ausgangswert wurde bei 0,8% der Patienten beobachtet. Kein Patient wies eine absolute QTcF > 500 ms auf.

Kardiale Ereignisse (am häufigsten Vorhofflimmern, Tachykardie, Palpitation und Sinustachykardie) wurden bei 17,6% der Patienten unter Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason gegenüber 9,8% der Patienten unter Placebo + Bortezomib + Dexamethason berichtet; über synkopale Ereignisse wurde bei 6,0% bzw. 2,4% der Patienten berichtet.

Ein Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen unabhängig vom Kausalzusammenhang wurde bei 36,2% der Patienten beobachtet. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (UE), die zum Abbruch der Behandlung führten, waren Diarrhoe (4,5%), Asthenie und Fatigue (jeweils 2,9%) und Pneumonie (1,3%).

Todesfälle während der Behandlung, die nicht auf die Studienindikation (Multiples Myelom) zurückzuführen waren, wurden bei 6,8% der mit Panobinostat + Bortezomib+ Dexamethason behandelten Patienten berichtet, während 3,2% bei den mit Placebo + Bortezomib + Dexamethason behandelten Patienten berichtet wurden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen aus klinischen Studien

Nebenwirkungen aus der Phase III-Studie (Panorama 1) sind in Tabelle 7 aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind entsprechend der MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit aufgeführt, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst angegeben werden. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Außerdem basieren die entsprechenden Häufigkeitskategorien für jede Nebenwirkung auf der folgenden Konvention (CIOMS III): sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 7: Bei Patienten mit Multiplem Myelom beobachtete Nebenwirkungen in der Phase III-Studie

Systemorganklasse	***Häufigkeit***	***Nebenwirkung***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektion der oberen Atemwege, Pneumonie
	Häufig	Septischer Schock, Harnwegsinfektion, Virusinfektion, orale Herpesinfektion, Clostridium-difficile-Kolitis, Otitis media, Zellulitis, Sepsis, Gastroenteritis, Infektion der unteren Atemwege, Candidiasis
	Gelegentlich	Pneumonie durch Pilze, Hepatitis B, Aspergillose
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems [a]	Sehr häufig	Panzytopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Lymphopenie
Endokrine Erkrankungen	Häufig	Hypothyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit, Hypophosphatämie [a], Hyponatriämie [a], Hypokaliämie [a]
	Häufig	Hyperglykämie, Dehydration, Hypalbuminämie, Flüssigkeitsretention, Hyperurikämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindelgefühl, Kopfschmerz
	Häufig	Intrakranielle Blutung, Synkope, Tremor, Geschmacksstörung
Augenerkrankungen	Häufig	Bindehautblutung
Herzerkrankungen	Häufig	Bradykardie, Vorhofflimmern, Sinustachykardie, Tachykardie, Palpitation

	Gelegentlich	Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypotonie
	Häufig	Hypertonie, Hämatom, orthostatische Hypotonie
	Gelegentlich	Hämorrhagischer Schock
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Husten, Dyspnoe
	Häufig	Respiratorische Insuffizienz, Lungenrasseln, Giemen, Epistaxis
	Gelegentlich	Lungenblutung, Hämoptyse
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz, Dyspepsie
	Häufig	Gastrointestinalblutung, Hämatochezie, Gastritis, Cheilitis, aufgeblähter Bauch, Mundtrockenheit, Flatulenz
	Gelegentlich	Kolitis, Hämatemesis, gastrointestinale Schmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Anomale Leberfunktion, Hyperbilirubinämie [a]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautläsionen, Ausschlag, Erythem
	Gelegentlich	Petechien
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Gelenkschwellung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Nierenversagen, Hämaturie, Harninkontinenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue, peripheres Ödem, Fieber, Asthenie
	Häufig	Schüttelfrost, Unwohlsein
Untersuchungen	Sehr häufig	Gewichtsverlust
	Häufig	Erhöhter Blutharnstoff, verminderte glomeruläre Filtrationsrate, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm, erhöhtes Kreatinin im Blut [a], erhöhte SGPT Alanin-Transaminase (ALT) [a], erhöhte SGOT Aspartat-Transaminase (AST) [a]

[a] Häufigkeit basiert auf Laborwerten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gastrointestinal

Zu den häufigsten berichteten Nebenwirkungen gehört gastrointestinale Toxizität, primär Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen. Allerdings wurde aufgrund dieser Reaktionen nur bei einer verhältnismäßig kleinen Patientengruppe über einen Abbruch der Behandlung berichtet, in 4,5% der Fälle aufgrund von Diarrhoe und in 0,5% der Fälle jeweils aufgrund von Übelkeit und Erbrechen. Patienten sollten angewiesen werden, bei schwerer gastrointestinaler Toxizität ihren Arzt zu informieren. Eine Dosisanpassung oder ein Aussetzen der Behandlung kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombozytopenie

Aufgrund der Natur des Multiplen Myeloms und der bekannten Hämatotoxizität von Panobinostat und dem Kombinationsarzneimittel Bortezomib wurden Thrombozytopenien, oft auch von schwerer Ausprägung, vielfach beobachtet. Thrombozytopenien vom CTC-Grad 3 oder 4 traten bei 256 Patienten auf, wobei die mediane Zeit bis zum Beginn einen Monat betrug. Die Thrombozytopenie ist allerdings reversibel (mediane Zeit bis zur Wiederherstellung 12 Tage) und kann normalerweise durch eine Dosisanpassung und -unterbrechung mit oder ohne Thrombozyten- Transfusion behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4). 33,3% der Patienten im Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason-Arm und 10,3% der Patienten im Placebo + Bortezomib + Dexamethason-Arm erhielten während der Behandlung Thrombozyten-Transfusionen.

Eine Thrombozytopenie führt selten zum Abbruch der Behandlung (1,6% der Patienten). Bei den meisten Patienten mit Thrombozytopenie kam es nicht zu Blutungen. Bei 20,7 % der Patienten kam es zu Blutungen, am häufigsten in Form von Epistaxis (4,7%), Hämatomen (2,6%) und Bindehautblutungen (2,1%). CTC-Grad 3 oder 4-Blutungen wurden bei 4,2 % der Patienten berichtet, am häufigsten in Form gastrointestinaler Blutungen. Fünf Patienten (1,3%) verstarben aufgrund von Ereignissen, die mit Blutungen in Verbindung standen. Von den an Blutungen verstorbenen Patienten litt ein Patient an einer Thrombozytopenie Grad 4, drei Patienten hatten eine Thrombozytopenie Grad 3 und bei einem Patienten lag eine Thrombozytopenie Grad 1 vor.

Neutropenie

Neutropenien wurden anhand der im Verlauf der Studie ermittelten Laborbefunde häufig berichtet (alle Schweregrade: 75%). Die meisten neu auftretenden schweren Neutropenie-Fälle waren Grad 3 (28%), mit

deutlich weniger Fällen mit Grad 4 (6,6%). Während es bei vielen Patienten zu Neutropenien kam, traten febrile Neutropenien nur bei einem Bruchteil der behandelten Patienten auf (1,0%, sowohl bei allen CTC-Schweregraden als auch bei Grad 3 und 4). Patienten mit Neutropenie sind anfällig für Infektionen, hauptsächlich Infektionen der oberen Atemwege oder Pneumonie. Bei nur 0,3% der Patienten wurde die Behandlung aufgrund einer Neutropenie beendet.

Fatigue und Asthenie

Fatigue wurde bei 41,2% und Asthenie bei 22,0% der Patienten berichtet. CTC-Grad 3 Fatigue wurde bei 15,7% der Patienten berichtet, Grad 4 bei 1,3%. Eine Asthenie Grad 3 wurde bei 9,4% der Patienten beobachtet, während eine Asthenie CTC-Grad 4 bei keinem Patienten auftrat. Die Behandlung wurde bei 2,9% der Patienten wegen Fatigue und Asthenie beendet.

Infektionen

Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom sind anfällig für Infektionen. Mögliche Faktoren, die dazu beitragen, können unter anderem eine Chemotherapie in der Vorgeschichte, Stammzelltransplantation, die Art der Erkrankung und eine mit der Farydak-Behandlung assoziierte Neutropenie oder Lymphopenie sein. Die häufigsten berichteten Infektionen waren unter anderem Infektionen der oberen Atemwege, Pneumonie und Nasopharyngitis. Es wurden Todesfälle aufgrund von Pneumonie oder Sepsis berichtet. Ein Abbruch der Behandlung aufgrund von Infektionen wurde bei 5% der Patienten berichtet.

QT-Verlängerung und Abweichungen beim EKG

QTc-Verlängerungen von meist leichter Ausprägung wurden beobachtet: Ein QTcF-Intervall > 450 ms und ≤ 480 ms wurde bei 10,8% der Patienten gemessen, mit einem maximalen Anstieg von > 30 ms und ≤ 60 ms im Vergleich zum Ausgangswert bei 14,5% der Patienten. Bei keinem Patienten wurde eine QTcF > 500 ms berichtet.

Bei Patienten unter Behandlung mit Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason wurden Veränderungen beim EKG (Elektrokardiogramm) beobachtet; zumeist handelte es sich um ST-T- Senkungen (21,7%) und T-Wellen-Veränderungen (39,6%). Unabhängig von der Chronologie der Ereignisse wurde über Synkopen bei 9% der Patienten mit einer ST-T-Senkung und 7,2% der Patienten mit einer T-Wellen-Veränderung sowie bei 4,9% der Patienten, bei denen keine dieser EKG-Veränderungen auftraten, berichtet. Ebenso wurde bei 4,5% der Patienten mit einer ST-T- Senkung und 4,8% der Patienten mit einer T-Wellen-Veränderung sowie bei 2,7% der Patienten, bei denen keine dieser EKG-Veränderungen auftraten, eine ischämische Herzkrankheit (einschließlich Myokardinfarkt und Myokardischämie) berichtet.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Häufigkeit von Todesfällen, die nicht mit der Studienindikation im Zusammenhang standen, betrug 8,8% bei Patienten ≥ 65 Jahre im Vergleich zu 5,4% bei Patienten < 65 Jahre.

Nebenwirkungen, die zu einem dauerhaften Abbruch führten, traten bei 30% der Patienten < 65 Jahre, bei 44% der Patienten zwischen 65 und 75 Jahre und bei 47% der ≥ 75-Jährigen auf. Häufiger aufgetrenene Grad 3-4-Ereignisse waren unter anderem (Prozentangaben für Patienten < 65 Jahre, 65-75 Jahre bzw. ≥ 75 Jahre): Thrombozytopenie (60%, 74% und 91%), Anämie (16%, 17% und 29%), Diarrhö (21%, 27% und 47%) und Fatigue (18%, 28% und 47%).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Überdosierungen aus klinischen Studien vor. Die beobachteten Nebenwirkungen entsprachen dem Sicherheitsprofil, wobei die Ereignisse hauptsächlich hämatologische und gastrointestinale Beschwerden umfassten, wie etwa Thrombozytopenie, Panzytopenie, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und Anorexie. Im Falle einer Überdosierung sollten eine kardiale Überwachung und Beurteilung des Elektrolytstatus und der Thrombozytenzahl durchgeführt und gegebenenfalls unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Es ist nicht bekannt, ob Panobinostat dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel,
ATC-Code: L01XX42

Wirkmechanismus

Farydak ist ein Histon-Deacetylase (HDAC)-Hemmer, der in nanomolaren Konzentrationen die enzymatische Aktivität von HDACs hemmt. HDACs katalysieren die Entfernung von Acetylgruppen von den Lysinresten von Histonen und einigen Nicht-Histon-Proteinen. Die Hemmung der HDAC- Aktivität führt zu einer verstärkten Acetylierung von Histon-Proteinen, eine epigenetische Modulation, die zu einer Relaxierung des Chromatins und dadurch zu einer transkriptionellen Aktivierung führt.

In vitro verursachte Panobinostat eine Akkumulation von acetylierten Histonen und anderen Proteinen, ein-

schließlich des Stillstands des Zellzyklus und/oder der Apoptose einiger transformierter Zellen. In Xenograft-Maus-Modellen zeigte sich bei Behandlung mit Panobinostat ein erhöhter Spiegel acetylierter Histone. Panobinostat zeigt eine stärkere Zytotoxizität gegenüber Tumorzellen als gegenüber gesunden Zellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Behandlung von Tumorzellen mit Panobinostat führte zu einem dosisabhängigen Anstieg der Acetylierung der Histone H3 und H4 sowohl in vitro als auch in präklinischen Xenograft- Tiermodellen, was auf eine zielgerichtete Hemmung hinweist. Zusätzlich wurde durch die Panobinostat-Exposition eine erhöhte Expression des Tumorsuppressor-Gens p21 CDKNIA (Inhibitor cyclin-abhängiger Kinasen 1/p21) ausgelöst, einem Schlüsselmediator für G1-Arrest und -Differenzierung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Wirksamkeit bei Patienten mit rezidiviertem oder rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom (Studie D2308 - Panorama 1)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason wurden in einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase III-Studie mit Patienten mit rezidiviertem oder rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom untersucht, die sich zuvor schon 1-3 Therapielinien unterzogen hatten.

Die Patienten erhielten Panobinostat (einmal täglich oral 20 mg dreimal pro Woche, wobei auf 2 Behandlungswochen eine Woche Behandlungspause folgte) in Kombination mit Bortezomib (1,3 mg/m^2 intravenös injiziert) und Dexamethason (20 mg). Die Behandlung wurde über maximal 16 Zyklen durchgeführt (siehe Tabellen 1 und 2).

Insgesamt wurden 768 Patienten im Verhältnis von 1:1 randomisiert entweder dem Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason-Arm (n = 387) oder dem Placebo + Bortezomib + Dexamethason-Arm (n = 381) zugeteilt, stratifiziert nach vorheriger Anwendung von Bortezomib [Ja (n = 336 (43,8%)), Nein (n =432 (56,3%))] und Anzahl vorheriger gegen das Myelom gerichteten Therapielinien [1 vorherige Linie (n = 352 (45,8%)), 2 bis 3 vorherige Linien (n = 416 (54,2%))]. Demografie und Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn zwischen den Studiengruppen waren ausgeglichen und vergleichbar.

Das mediane Alter lag bei 63 Jahren, Bereich 28-84; 42,1% der Patienten waren älter als 65 Jahre. Insgesamt waren 53,0% der Patienten männlich. In der Studienpopulation waren 65% Kaukasier, 30,2% Asiaten und 2,9% Schwarze. Bei 93% der Patienten lag der ECOG-Performance-Status bei 0-1. Die mediane Anzahl vorheriger Therapien lag bei 1,0. Mehr als die Hälfte (57,2%) der Patienten hatte sich zuvor einer Stammzelltransplantation unterzogen und 62,8% der Patienten hatten ein Rezidiv nach vorherigen antineoplastischen Therapien (z. B. Melphalan 79,6%, Dexamethason
81,1%, Thalidomid 51,2%, Cyclophosphamid 45,3%, Bortezomib 43,0%, Kombination aus Bortezomib und Dexamethason 37,8%, Lenalidomid 20,4%). Mehr als ein Drittel (35,8%) der Patienten waren rezidiviert und refraktär auf die vorherige Therapie.

Die mediane Dauer der Nachbeobachtungszeit lag bei 28,75 Monaten im Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason-Arm und bei 29,04 Monaten im Placebo + Bortezomib + Dexamethason-Arm.

Der primäre Endpunkt war definiert als das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß den modifizierten Kriterien der Europäischen Vereinigung für Knochenmarktransplantationen (European Bone Marrow Transplant Group, mEBMT) und der Einschätzung durch den Prüfarzt. In der Gesamtpopulation wies das auf der Gesamtgruppe (FAS) basierende PFS einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf (stratifizierter Log-Rank-Test p < 0,0001, mit einer geschätzten Risikoreduktion von 37% im Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason-Arm im Vergleich zum Placebo + Bortezomib + Dexamethason-Arm (Hazard Ratio: 0,63 (95%-KI: 0,52; 0,76)). Das mediane PFS (95%-KI) lag bei 12 Monaten (10,3; 12,9) bzw. 8,1 Monaten (7,6; 9,2).

Das Gesamtüberleben (OS) war der wichtigste sekundäre Endpunkt. Die finale Anzahl an OS-Ereignissen wurde bisher noch nicht erreicht. Zum Zeitpunkt einer zweiten OS-Zwischenanalyse nach 359 (86,5%) von geplanten 415 OS-Ereignissen, die für die finale OS-Analyse benötigt werden, lag das mediane OS bei 38,24 Monaten im Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason-Arm bzw. bei 35,38 Monaten im Placebo + Bortezomib + Dexamethason-Arm.

Von der vorab definierten Subgruppe von Patienten, die mit Bortezomib und mit einem Immunmodulator vorbehandelt waren (N=193), erhielten 76% der Patienten mindestens zwei vorherige Therapien. In dieser Untergruppe von Patienten (N=147) betrug die mediane Behandlungszeit 4,5 Monate im Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason-Arm und 4,8 Monate im Placebo + Bortezomib + Dexamethason-Arm. Das mediane PFS (95%-KI) belief sich auf 12,5 Monate (7,26; 14,03) im Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason-Arm bzw. auf 4,7 Monate (3,71; 6,05) im Placebo + Bortezomib + Dexamethason-Arm [HR: 0,47 (0,31; 0,72)]. Diese Patienten hatten im Median 3 vorherige Therapien erhalten. Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefasst und die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS sind in Abbildung 2 dargestellt.

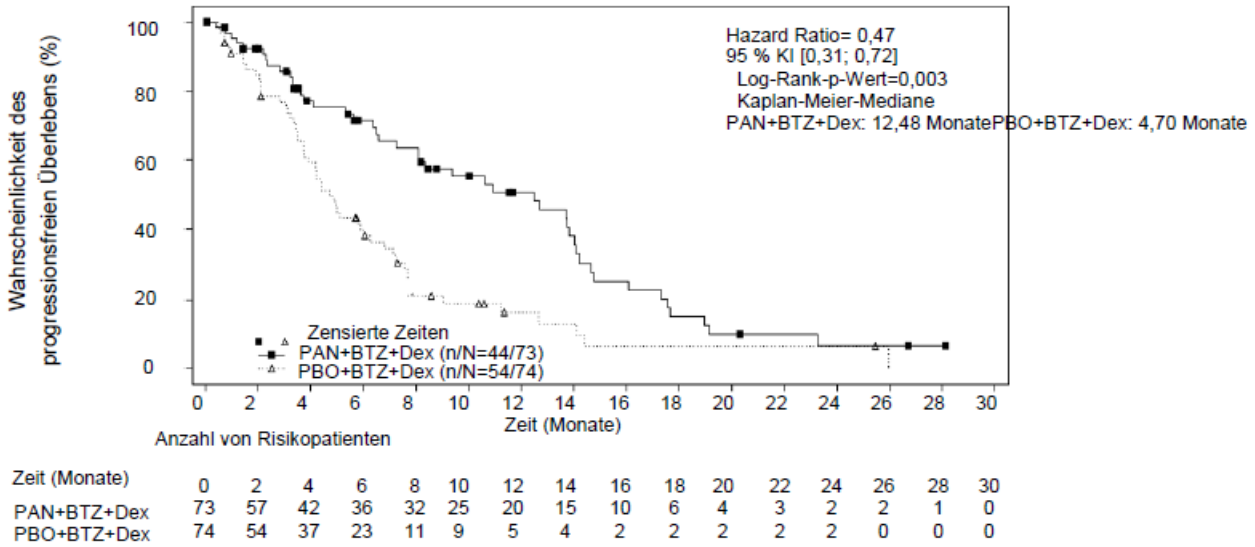
Tabelle 8: Progressionsfreies Überleben bei Patienten, die mindestens zwei vorherige Therapien, darunter Bortezomib und einen Immunmodulator, erhalten hatten

	Farydak Bortezomib und Dexamethason	***Placebo Bortezomib und Dexamethason***

	N=73	*N=74*
Progressionsfreies Überleben		
Median, Monate [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 anhand stratifiziertem Cox-Modell

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Diagramm des progressionsfreien Überlebens bei Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorherige Therapien, darunter Bortezomib und einen Immunmodulator, erhalten hatten



PAN= Panobinostat
PBO= Placebo
BTZ= Bortezomib
Dex = Dexamethason

In der Subgruppe von Patienten, die mindestens zwei vorherige Therapien, darunter Bortezomib und einen Immunmodulator, erhalten hatten (n=147), lag die Gesamtansprechrate auf Grundlage der modifizierten EBMT-Kriterien bei 59% im Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason-Arm bzw. bei 39% im Placebo + Bortezomib + Dexamethason-Arm. Die Ansprechraten sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Ansprechraten bei Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorherige Therapien, darunter Bortezomib und einen Immunmodulator, erhalten hatten

	Farydak Bortezomib und Dexamethason N=73	*Placebo Bortezomib und Dexamethason N=74*
Gesamtansprechen	43 (59%)	29 (39%)
[95 %-KI]	(46,8; 70,3)	(28; 51,2)
Vollständiges Ansprechen	6 (8%)	0
Fast vollständiges Ansprechen	10 (14%)	6 (8%)
Partielles Ansprechen	27 (37%)	23 (31%)

Klinische Wirksamkeit bei Patienten mit Bortezomib-refraktärem Multiplem Myelom (Studie DUS71 - Panorama 2)

Die Studie DUS71 war eine zweistufige, einarmige, offene, multizentrische Phase II-Studie mit oral eingenommenem Panobinostat (20 mg) in Kombination mit Bortezomib (1,3 mg/m^2) und Dexamethason (20 mg) bei 55 Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die Bortezomib-refraktär waren und zuvor schon mindestens zwei Therapielinien erhalten hatten. Die Patienten mussten zuvor mit einem IMiD (Lenalidomid oder Thalidomid) behandelt worden sein. Die Refraktärität gegenüber Bortezomib war definiert als Krankheitsprogression an Tag 60 oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Therapielinie, die Bortezomib beinhaltete.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Beurteilung der Gesamtansprechrate (ORR) nach 8 Therapiezyklen gemäß den mEBMT-Kriterien.

Die Patienten waren stark vorbehandelt und hatten zuvor mehrere Behandlungslinien durchlaufen (Median: 4; Bereich: 2-11). Alle 55 Patienten waren mit Bortezomib und mindestens einem IMiD (Lenalidomid: 98,2%, Thalidomid: 69,1%) vorbehandelt. Die Mehrheit der Patienten hatte zuvor eine Transplantation erhalten (63,6%).

Die mediane Expositionsdauer im Rahmen der Studie lag bei 4,6 Monaten (Bereich: 0,1-24,1 Monate). Die Patienten erreichten eine ORR (≥ PR (partielles Ansprechen)) von 34,5% und 52,7% (≥ MR (minimales An-

sprechen)). Die mediane Dauer bis zum Ansprechen lag bei 1,4 Monaten, und die mediane Ansprechdauer bei lag 6,0 Monaten. Das mediane OS lag bei 17,5 Monaten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen beim Multiplem Myelom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Panobinostat wird schnell und fast vollständig resorbiert, wobei nach oraler Anwendung bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung T_{max} innerhalb von 2 Stunden erreicht wurde. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Panobinostat lag bei etwa 21%. Nach oraler Anwendung scheint die Pharmakokinetik von Panobinostat innerhalb des Dosisbereichs von 10-30 mg linear zu sein, bei höheren Dosen steigt die AUC allerdings dosisabhängig unterproportional an.

Die Gesamtexposition gegenüber Panobinostat sowie interindividuelle Unterschiede wurden durch Mahlzeiten nicht beeinflusst, während eine Mahlzeit C_{max} um < 45% verringerte und T_{max} um 1 bis 2,5 Stunden verlängerte (d. h. sowohl bei normalem als auch fettreichem Frühstück). Da Mahlzeiten die Bioverfügbarkeit (AUC) insgesamt nicht beeinflussten, kann Panobinostat bei Krebspatienten unabhängig von den Mahlzeiten angewendet werden.

Verteilung

Panobinostat ist beim Menschen moderat (ungefähr 90%) an Plasmaproteine gebunden. In vitro beträgt der Anteil in den Erythrozyten 0,60, unabhängig von der Konzentration. Basierend auf den finalen Parameterschätzungen in der pharmakokinetischen Populationsanalyse liegt das Verteilungsvolumen von Panobinostat im Steady State (Vss) bei ungefähr 1.000 Litern.

Biotransformation

Panobinostat wird umfangreich metabolisiert und ein Großteil der Dosis wird verstoffwechselt bevor sie den systemischen Blutkreislauf erreicht. Relevante Stoffwechselwege, die an der Biotransformation von Panobinostat beteiligt sind, sind Reduktions-, Hydrolyse- und Oxidationsprozesse sowie Glucuronidierung. Die oxidative Metabolisierung von Panobinostat spielt eine weniger bedeutende Rolle, wobei etwa 40% der Dosis auf diesem Weg eliminiert wird.

Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) ist das hauptsächliche Oxidationsenzym mit möglicher geringer Beteiligung von CYP2D6 und 2C19.

Panobinostat lag zu 6 bis 9% als unveränderte Substanz im Plasma vor. Die Ausgangssubstanz scheint für die gesamte pharmakologische Aktivität von Panobinostat verantwortlich zu sein.

Elimination

Nach eine oralen Einzeldosis von [^{14}C]-markiertem Panobinostat bei Patienten werden 29 bis 51% der applizierten Radioaktivität über den Urin ausgeschieden und 44 bis 77% über die Fäzes.

Unverändertes Panobinostat machte < 2,5% der Dosis im Urin und < 3,5% der Dosis in den Fäzes aus. Der Rest waren Metaboliten. Die scheinbare renale Clearance (CL_R/F) von Panobinostat lag im Bereich von 2,4 bis 5,5 l/h. Basierend auf den finalen Parameterschätzungen in der pharmakokinetischen Populationsanalyse liegt die terminale Eliminationshalbwertszeit von Panobinostat bei ungefähr 37 Stunden.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Panobinostat bei Patienten mit Multiplem Myelom unter 18 Jahren wurde nicht untersucht.

Ältere Patienten

In der klinischen Phase III-Studie waren 162 von 387 Patienten 65 Jahre und älter. Bei gepoolten Daten von Studien mit Panobinostat als Monotherapie innerhalb eines Dosisbereichs von 10 mg bis 80 mg war die Plasmaexposition von Panobinostat bei Patienten, die 65 Jahre oder jünger waren, vergleichbar mit derjenigen von Patienten, die älter als 65 Jahre waren.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Panobinostat wurde in einer Phase I-Studie untersucht, an der 24 Patienten mit soliden Tumoren und Leberfunktionsstörungen unterschiedlicher Schweregrade teilnahmen. Eine leichte und mittelschwere Leberfunktionsstörung, basierend auf der Klassifizierung der NCI-CTEP, erhöhte die Plasmaexposition von Panobinostat um 43% bzw. 105%. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Panobinostat wurde in einer Phase I-Studie untersucht, an der 37 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren und Nierenfunktionsstörungen unterschiedlicher Schweregrade teilnahmen. Eine leichte, mittelschwere und schwere Nierenfunktionsstörung, basierend auf der anfänglichen Kreatinin-Clearance im Urin, führte in keiner der Gruppen mit leichter, mittelschwerer und schwerer Funktionsstörung zu einem Anstieg der Plasmaexposition von Panobinostat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe

Nach Anwendung von Panobinostat bei Ratten und Hunden wurden als primäre Zielorgane einer Toxizität das erythropoetische, myelopoetische und lymphatische System identifiziert. Die thyreoidalen Veränderungen, einschließlich Veränderungen der Hormonspiegel, bei Hunden (Abnahme von Trijodthyronin (T3)) und Ratten (Abnahme von Trijodthyronin (T3), Tetrajodthyronin (T4) (männliche Tiere) und schilddrüsenstimulierendem Hormon (TSH)) wurden bei Expositionen beobachtet, die dem 0,07-2,2-fachen des klinischen AUC-Werts beim Menschen entsprechen.

Karzinogenese und Mutagenese

Studien zur Karzinogenese wurden mit Panobinostat nicht durchgeführt. Panobinostat zeigte ein mutagenes Potenzial im Ames-Test, führte in vitro in humanen peripheren Blutlymphozyten zu Endoreduplikationen und in einer in vivo COMET-Studie mit Mauslymphomzellen L5178Y zu DNS-Schäden, was jeweils auf den pharmakologischen Wirkmechanismus zurückzuführen ist.

Reproduktionstoxizität

Bei weiblichen Ratten wurde ein Anstieg früher Resorptionen verzeichnet (Dosen ≥ 30 mg/kg). Prostataatrophie mit gleichzeitig verringerter Anzahl sekretorischer Granula, Hodendegeneration, Oligospermie und eine erhöhte Anzahl epididymaler Zelltrümmer wurden bei Hunden unter Expositionen beobachtet, die dem 0,41-0,69-fachen des klinischen AUC-Werts beim Menschen entsprechen. Nach einer Erholungsphase von 4 Wochen waren diese Effekte nicht vollständig reversibel.

Basierend auf Ergebnissen bei Tieren wird die Wahrscheinlichkeit, dass Panobinostat das Risiko eines fötalen Todes und von Fehlbildungen beim sich entwickelnden Skelett erhöht, als hoch angesehen.

Embryo-fötale Letalität und Anstiege der Skelettanomalien (zusätzliche Brustbeinsegmente, zusätzliche Rippen, Anstieg geringfügiger skelettaler Anomalien, verzögerte Verknöcherung und Abweichungen bei den Brustbeinsegmenten) wurden oberhalb von Expositionen entsprechend dem 0,25-fachen des klinischen AUC-Werts beim Menschen beobachtet.

Die Wirkungen von Panobinostat auf die Wehen und das postnatale Wachstum und die Reifung wurden in Tierstudien nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Magnesiumstearat
Mannitol
Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Kapselhülle

Farydak 10 mg Hartkapseln

Gelatine Titandioxid (E 171)
Brillantblau FCF (E 133)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172, gelb)

Farydak 15 mg Hartkapseln

Gelatine Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172, gelb)
Eisen(III)-oxid (E 172, rot)

Farydak 20 mg Hartkapseln

Gelatine Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172, rot)

Druckfarbe

Eisen(II,III)-oxid (E 172, schwarz)
Propylenglycol (E 1520)
Schellack

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PCTFE/Alu-Blisterpackungen mit 6 Kapseln. Packungen mit 6, 12 oder 24 Kapseln.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/15/1023/001-003

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

28. August 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.