

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 186, cod (L01XX42): DCI
PANOBINOSTATUM

I. INDICAȚIE:

- Mielomul Multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE

- În asociere cu bortezomib și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și/sau refractar, cărora li s-au administrat cel puțin două scheme anterioare de tratament, incluzând bortezomib și o substanță imunomodulatoare.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptarea.
- Infecții active netratate

IV. TRATAMENT

Tratamentul cu panobinostat trebuie inițiat sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolilor hematologice.

Doze și mod de administrare

Mod de administrare:

- pe cale orală, o dată pe zi, numai în zilele programate, la aceeași oră a zilei.
- capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă, cu sau fără alimente și nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate.
- dacă se omite o doză, aceasta poate fi luată până la 12 ore de la ora programată pentru administrarea dozei.
- dacă apar vărsături, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza următoare uzuală prescrisă.

Doze recomandate:

- Panobinostat
 - doza inițială recomandată de panobinostat este de 20 mg, administrată oral, o dată pe zi, în zilele 1, 3, 5, 8, 10 și 12 ale unui ciclu de 21 zile.
 - pacienții trebuie tratați inițial timp de opt cicluri.
 - la pacienții care obțin beneficii clinice tratamentul se continuă cu alte opt cicluri suplimentare
 - durata totală a tratamentului este de până la 16 cicluri (48 săptămâni).
- Bortezomib
 - doza recomandată de bortezomib este de 1,3 mg/m², administrată injectabil
- Dexametazona
 - doza recomandată de dexametazonă este de 20 mg, administrată pe cale orală, după masă.

- Panobinostat este administrat în combinație cu borteomib și dexametazonă, conform Tabelelor 1 și 2.

Trebuie consultate informațiile privind prescrierea borteomibului și dexametazonei înainte de începerea tratamentului combinat, indiferent dacă este necesară scăderea dozei sau nu.

Tabelul 1 Schema de dozare recomandată a panobinostat în combinație cu borteomib și dexametazonă (ciclurile 1 - 8)

Ciclurile 1 - 8 (cicluri cu durata de 3 săptămâni)	Săptămâna 1 Zilele							Săptămâna 2 Zilele							Săptămâna 3
Panobinostat	1		3		5			8		10		12			Perioadă de pauză
Borteomib	1			4				8			11				Perioadă de pauză
Dexametazonă	1	2		4	5			8	9		11	12			Perioadă de pauză

Tabelul 2 Schema de dozare recomandată a panobinostat în combinație cu borteomib și dexametazonă (ciclurile 9 - 16)

Ciclurile 9 - 16 (cicluri cu durata de 3 săptămâni)	Săptămâna 1 Zilele							Săptămâna 2 Zilele							Săptămâna 3
Panobinostat	1		3		5			8		10		12			Perioadă de pauză
Borteomib	1							8							Perioadă de pauză
Dexametazonă	1	2						8	9						Perioadă de pauză

Modificarea dozelor.

- Modificarea dozei și/sau schemei de tratament se face în funcție de tolerabilitatea individuală.
 - Dacă este necesară scăderea dozei, doza de panobinostat trebuie scăzută treptat, cu câte 5 mg (și anume, de la 20 mg la 15 mg sau de la 15 mg la 10 mg). Doza nu trebuie scăzută sub 10 mg și trebuie menținută aceeași schemă de tratament (ciclu de tratament cu durata de 3 săptămâni).
- Trombocitopenie
 - Numărul trombocitelor trebuie monitorizat înaintea administrării fiecărei doze de borteomib, respectiv în zilele 1, 4, 8 și 11 ale ciclurilor 1 - 8 (vezi Tabelul 1), și în zilele 1 și 8 ale ciclurilor 9 - 16 (vezi Tabelul 2).
 - Dacă pacienții prezintă trombocitopenie, pot fi necesare întreruperea temporară a administrării panobinostatului și scăderea dozei ulterioare (vezi Tabelul 3).
 - La pacienții cu un număr al trombocitelor de $< 50 \times 10^9/l$ (complicată cu hemoragie) sau $< 25 \times 10^9/l$, tratamentul cu panobinostat trebuie întrerupt și reluat la o doză scăzută atunci

când numărul trombocitelor revine la $> 50 \times 10^9/l$. Numărul de trombocite se monitorizează de minimum două ori pe săptămână până ajunge la valori $> 50 \times 10^9/l$.

- Pot fi necesare transfuzii cu trombocite, dacă acest lucru este clinic indicat.
- Poate fi avută în vedere oprirea definitivă a tratamentului dacă trombocitopenia nu se ameliorează în ciuda modificărilor tratamentului și/sau dacă pacientul necesită transfuzii repetate de trombocite.
- Suplimentar, poate fi avută în vedere ajustarea dozei de bortezomib.

Tabelul 3 Modificări recomandate ale dozei în cazul trombocitopeniei

Gradul trombocitopeniei în ziua tratamentului	Modificarea dozei inițiale de panobinostat	Doza de panobinostat la revenirea la trombocitopenie de grad 2 ($\geq 50 \times 10^9/l$)	Modificarea dozei inițiale de bortezomib	Doza de bortezomib la revenirea la trombocitopenie de grad 2 ($\geq 50 \times 10^9/l$)	
				1 doză omisă	Mai mult de 1 doză omisă
Gradul 3 Număr de trombocite $< 50 \times 10^9/l$ cu hemoragie	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la aceeași doză	Se reia la doză scăzută
Număr de trombocite gradul 4 $< 25 \times 10^9/l$	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la aceeași doză	Se reia la doză scăzută

- Toxicitate gastro-intestinală
 - Toxicitatea gastro-intestinală este foarte frecventă la pacienții tratați cu panobinostat.
 - Pacienții care prezintă diaree și greață sau vărsături pot necesita temporar întreruperea administrării dozelor sau scăderea dozelor conform detaliilor din Tabelul 4.
 - La primele semne de crampe abdominale, scaune moi sau la instalarea diareei, se recomandă ca pacientului să i se administreze un medicament antidiareic (de exemplu loperamidă).
 - În cazul diareei de gradul 3 sau vărsături de gradul 3 sau 4, în ciuda administrării unui medicament antiemetic, administrarea panobinostatului trebuie întreruptă temporar și reluată la o doză scăzută la revenirea la gradul 1.
 - Antiemetice profilactice trebuie administrate la latitudinea medicului și în conformitate cu practica medicală locală.

Tabelul 4 Modificări recomandate ale dozelor în cazul toxicității gastro-intestinale

Reacție adversă la medicament	Grad în ziua tratamentului	Modificarea dozei inițiale de panobinostat	Doza de panobinostat la revenirea la $<$ gradul 1	Modificarea dozei inițiale de bortezomib	Doza de bortezomib la revenirea la $<$ gradul 1
Diaree	Gradul 2 în ciuda administrării unui medicament antidiareic	Se omite doza	Se reia la aceeași doză	Se omite doza	Se reia la doză scăzută sau se modifică la administrarea o dată pe săptămână
	Gradul 3 în ciuda administrării unui antidiareic	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la doză scăzută sau la aceeași doză, dar cu o frecvență de o dată pe săptămână

	Gradul 4 în ciuda administrării unui medicament antidiareic	Se oprește tratamentul definitiv.		Se oprește tratamentul definitiv.	
--	---	-----------------------------------	--	-----------------------------------	--

- Neutropenie
 - Neutropenia poate necesita scăderea temporară sau permanentă a dozei (Tabelul 5).
 - În cazul neutropeniei de gradul 3 sau 4 trebuie avută în vedere utilizarea factorilor de creștere (de exemplu G-CSF).
 - Dacă neutropenia nu se ameliorează în ciuda modificărilor dozei și/sau în ciuda adăugării terapiei cu factor de stimulare a coloniilor granulocitare și/sau în cazul infecțiilor secundare severe, se poate avea în vedere întreruperea tratamentului.

Tabelul 5 Modificări recomandate ale dozei în cazul apariției neutropeniei

Gradul neutropeniei în ziua tratamentului	Modificarea dozei inițiale de panobinostat	Doza de panobinostat la revenirea la neutropenie de grad 2 ($< 1,5 - 1,0 \times 10^9/l$)	Modificarea dozei inițiale de bortezomib	Doza de bortezomib la revenirea la neutropenie de grad 2 ($< 1,5 - 1,0 \times 10^9/l$)
Neutropenie gradul 3 ($< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$)	Se omite doza	Se reia la aceeași doză	Se omite doza	Se reia la aceeași doză
Neutropenie gradul 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$) sau neutropenie febrilă ($< 1,0 \times 10^9/l$ și febră $\geq 38,5^\circ C$)	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la aceeași doză

- Insuficiența hepatică
 - Insuficiența hepatică ușoară - administrarea panobinostatului trebuie să înceapă cu o doză scăzută de 15 mg în timpul primului ciclu de tratament; poate fi avută în vedere creșterea dozei de la 15 mg la 20 mg în funcție de tolerabilitatea pacientului.
 - Insuficiența hepatică moderată - tratamentul cu panobinostat trebuie inițiat la o doză scăzută de 10 mg pe durata primului ciclu de tratament; poate fi avută în vedere o creștere a dozei de la 10 mg la 15 mg în funcție de gradul de tolerabilitate al fiecărui pacient; frecvența monitorizării acestor pacienți trebuie crescută pe durata tratamentului cu panobinostat, mai ales în timpul perioadei de creșterea dozei.
 - Panobinostat nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă din cauza lipsei experienței și a datelor de siguranță la această populație.

Tabelul 6 Modificări recomandate ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică

Gradul insuficienței hepatice*)	Nivelul bilirubinei	Valori SGOT (AST)	Modificarea dozei inițiale de panobinostat	Modificarea dozei inițiale de bortezomib
Ușoară	$\leq 1,0 \times LNS$ $> 1,0 \times LNS$ și $\leq 1,5 \times LNS$	$> LNS$ Oricare	Se scade doza de panobinostat la 15 mg în primul ciclu de tratament. Se are în vedere creșterea dozei până la 20 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.	Nu există
Moderată	$> 1,5 \times LNS$ și $\leq 3,0 \times LNS$	Oricare	Se scade doza de panobinostat până la 10 mg în primul ciclu de tratament. Se are în vedere	Se scade doza de bortezomib până la $0,7 \text{ mg/m}^2$ în primul

			creșterea dozei până la 15 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.	ciclu de tratament. Se are în vedere creșterea dozei până la 1,0 g/m ² sau reducerea ulterioară a dozei până la 0,5 mg/m ² în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.
SGOT = transaminază glutamică oxaloacetică AST = aspartat aminotransferază LNS = limita normală superioară *) Pe baza clasificării NCI - CTEP				

- Prelungirea intervalului QTc
- În cazul apariției unui interval QT lung anterior inițierii tratamentului cu panobinostat (QTcF > 480 msec la momentul inițial), inițierea tratamentului trebuie întârziată până când valoarea medie QTcF predozare revine la < 480 msec; suplimentar, orice valori anormale ale potasiului, magneziului sau fosforului plasmatic trebuie corectate înaintea inițierii terapiei cu panobinostat.
- În cazul apariției prelungirii intervalului QT în timpul tratamentului:
- Doza trebuie omisă dacă QTcF este > 480 msec sau peste 60 msec față de valoarea inițială.
- Dacă prelungirea intervalului QT este remediată într-o perioadă de 7 zile, se va relua tratamentul la doza inițială la prima apariție sau la o doză scăzută dacă prelungirea intervalului QT este recurentă.
- Dacă prelungirea intervalului QT nu este remediată într-o perioadă de 7 zile, tratamentul trebuie întrerupt.
- Dacă orice valoare a intervalului QTcF este peste 500 msec, terapia cu panobinostat trebuie oprită definitiv.

Alte reacții adverse la medicament.

- Pentru pacienții care prezintă reacții adverse severe la medicament, altele decât trombocitopenia, toxicitatea gastro-intestinală, neutropenia sau prelungirea intervalului QTc, recomandarea este următoarea:
- recurența toxicității de gradul 2 CTC sau gradele 3 și 4 CTC - se omite doza până la revenirea la gradul < 1 CTC și se reia tratamentul la o doză scăzută.
- recurența toxicității de gradul 3 sau 4 CTC - o scădere ulterioară a dozei poate fi avută în vedere odată ce reacția adversă s-a remediat și a revenit la gradul < 1 CTC.
- Vârșnici
- La pacienții cu vârsta de peste 75 ani, poate fi avută în vedere o ajustare a dozelor inițiale ale componentelor schemei combinate, în funcție de starea generală a pacientului și de bolile concomitente:
 - Tratamentul cu panobinostat poate fi început la o doză de 15 mg și, dacă este tolerat în primul ciclu, doza poate fi crescută la 20 mg în al doilea ciclu.
 - Tratamentul cu borteomib poate fi început la o doză de 1,3 mg/m² o dată pe săptămână, în zilele 1 și 8, și
 - Tratamentul cu dexametazonă la doza de 20 mg în zilele 1 și 8.
 - Inhibitori potenți ai CYP3A4

- La pacienții care iau concomitent medicamente care sunt inhibitori potenți ai CYP3A și/sau Pgp (ex: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicină, posaconazol și nefazodon), doza de panobinostat trebuie scăzută la 10 mg.
- Dacă este necesară administrarea continuă a unui inhibitor potent al CYP3A4, poate fi avută în vedere o creștere a dozei de la 10 la 15 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.
- La pacienții cu insuficiență hepatică cărora li se administrează concomitent medicamente care sunt inhibitori potenți ai CYP3A4, trebuie evitată administrarea tratamentului cu panobinostat din cauza lipsei experienței și datelor de siguranță la această grupă de pacienți.
- Nu trebuie începută administrarea inhibitorilor CYP3A la pacienții cărora li s-a administrat deja o doză scăzută de panobinostat din cauza reacțiilor adverse.
- Dacă nu se poate evita administrarea, pacienții trebuie monitorizați atent și poate fi avută în vedere scăderea în continuare a dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului, după cum este indicat clinic.

Monitorizarea tratamentului

- Hemoleucogramă
 - Hemoleucogramă completă înainte de inițierea tratamentului cu panobinostat; numărul inițial de trombocite trebuie să fie $\geq 100 \times 10^9/l$, iar numărul absolut inițial de neutrofile (NAN) $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
 - Hemoleucograma trebuie efectuată frecvent în timpul tratamentului, înainte de fiecare injecție cu bortezomib (în zilele 1, 4, 8 și 11 ale ciclurilor 1 - 8 și în zilele 1 și 8 ale ciclurilor 9 - 16), mai ales în cazurile de trombocitopenie.
 - Anterior inițierii oricărui ciclu de tratament cu panobinostat în combinație cu bortezomib și dexametazonă, numărul de trombocite trebuie să fie cel puțin $\geq 100 \times 10^9/l$.
 - Trebuie avută în vedere efectuarea unor hemoleucograme suplimentare în timpul "perioadei de pauză" - de exemplu în zilele 15 și/sau 18, mai ales la pacienții > 65 ani și la pacienții cu număr inițial de trombocite situat sub $150 \times 10^9/l$.
- EKG
 - Deoarece panobinostat poate crește intervalul QTc, trebuie efectuat un EKG înainte de începerea tratamentului și repetat periodic, înainte de fiecare ciclu de tratament.
 - Valoarea QTcF trebuie să fie < 480 msec înainte de inițierea tratamentului cu panobinostat.
- Electroliți
 - Valorile electroliților, mai ales potasiu, magneziu și fosfor, trebuie măsurate la momentul inițial și monitorizate periodic conform indicațiilor clinice, mai ales la pacienții cu diaree.
 - Valorile anormale trebuie corectate conform indicațiilor clinice.
- Teste ale funcției hepatice
 - Funcția hepatică trebuie monitorizată anterior tratamentului și, regulat, pe durata tratamentului, conform indicațiilor clinice, mai ales la pacienții cu insuficiență hepatică.
- Teste ale funcției tiroidei
 - Deoarece s-a raportat apariția unui hipotiroidism ușor la pacienții tratați cu panobinostat + bortezomib + dexametazonă, ce a necesitat uneori tratament, trebuie monitorizate funcțiile glandei tiroide și glandei hipofize prin măsurarea valorilor hormonale (ex: T4 liber și TSH), conform indicațiilor clinice.
- Vârșnici

- Deoarece pacienții cu vârsta peste 65 ani au prezentat o frecvență mai ridicată a anumitor evenimente adverse și întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse, se recomandă monitorizarea mai frecventă a acestora, mai ales în cazurile de trombocitopenie și toxicitate gastrointestinală.

V. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII

- Hemoragia
 - Hemoragia a fost raportată la pacienți în timpul tratamentului cu panobinostat, inclusiv cazuri letale de hemoragie gastro-intestinală și pulmonară.
 - Atenție la riscul crescut de apariție a trombocitopeniei și la posibilitatea apariției hemoragiei, mai ales la pacienții cu tulburări de coagulare sau la cei cărora li se administrează terapie anticoagulantă.
- Infecție
 - La pacienții cărora li s-a administrat panobinostat au fost raportate infecții localizate și sistemice:
 - infecții bacteriene: pneumonie,
 - infecții fungice invazive: aspergiloza sau candidoza,
 - infecții virale: hepatită B; herpes simplex, unele severe ce au dus la apariția sepsisului sau la insuficiență organică sau multiorganică cu rezultate letale.
 - Tratamentul cu panobinostat nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active.
 - Infecțiile existente trebuie tratate anterior inițierii terapiei.
 - În timpul tratamentului cu panobinostat, pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica semnele și simptomele infecțiilor; dacă se stabilește un diagnostic de infecție, trebuie instituit prompt un tratament adecvat antiinfecțios și trebuie avute în vedere întreruperea sau oprirea definitivă a tratamentului cu panobinostat.
 - Dacă se stabilește un diagnostic de infecție fungică sistemică invazivă, administrarea panobinostat trebuie întreruptă și trebuie instituit tratament antifungic adecvat.
- Femei aflate la vârstă fertilă
 - Femeile aflate la vârstă fertilă care utilizează panobinostat în combinație cu bortezomib și dexametazonă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente timp de trei luni de la întreruperea tratamentului.
 - Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze în mod suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră.
- Sarcina
 - Datorită modului de acțiune citostatic/citotoxic al panobinostatului, riscul potențial la făt este ridicat.
 - Panobinostat trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiile anticipate depășesc posibilele riscuri pentru făt.
 - Dacă medicamentul este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta devine gravidă în timpul administrării medicamentului, pacienta trebuie informată cu privire la posibilul risc la adresa fătului.

VI. REACȚII ADVERSE

- Infecții: pneumonie; infecții ale căilor respiratorii superioare; infecții virale; candidoză; sepsis
- Tulburări hematologice și limfatice: neutropenie; trombocitopenie; anemie; limfopenie
- Tulburări ale sistemului nervos: amețeli; cefalee

- Tulburări cardio-vasculare: bradicardie, tahicardie, fibrilație atrială, hipo/hipertensiune arterială
- Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale: tuse; dispnee
- Tulburări gastro-intestinale: diaree; greață; vărsături; dureri abdominale; dispepsie
- Tulburări metabolice și de nutriție: inapetență, hipofosfatemie, hiponatremie, hipokaliemie
- Tulburări psihice: insomnie
- Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: fatigabilitate; astenie; pirexie; edem periferic

VII. PRESCRIPTORI:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.