

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Farydak 10 mg capsule rigide
Farydak 15 mg capsule rigide
Farydak 20 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Farydak 10 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene panobinostat lattato anidro equivalente a 10 mg di panobinostat.

Farydak 15 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene panobinostat lattato anidro equivalente a 15 mg di panobinostat.

Farydak 20 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene panobinostat lattato anidro equivalente a 20 mg di panobinostat.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula).

Farydak 10 mg capsule rigide

Capsula rigida di gelatina opaca verde chiaro (15,6–16,2 mm), contenente polvere da bianca a quasi bianca, con marcatura circolare “LBH 10 mg” di colore nero sul cappuccio e due bande circolari di colore nero sul corpo.

Farydak 15 mg capsule rigide

Capsula rigida di gelatina opaca arancione (19,1–19,7 mm), contenente polvere da bianca a quasi bianca, con marcatura circolare “LBH 15 mg” di colore nero sul cappuccio e due bande circolari di colore nero sul corpo.

Farydak 20 mg capsule rigide

Capsula rigida di gelatina opaca rossa (19,1–19,7 mm), contenente polvere da bianca a quasi bianca, con marcatura circolare “LBH 20 mg” di colore nero sul cappuccio e due bande circolari di colore nero sul corpo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Farydak, in combinazione con bortezomib e desametasone, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e/o refrattario che hanno ricevuto almeno due precedenti regimi terapeutici comprendenti bortezomib e un agente immunomodulante.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Farydak deve essere iniziato da un medico esperto nell'uso di terapie antitumorali.

Posologia

La dose iniziale raccomandata di panobinostat è 20 mg, assunta per via orale una volta al giorno, nei giorni 1, 3, 5, 8, 10 e 12 di un ciclo di 21 giorni. I pazienti devono essere trattati inizialmente per otto cicli. Si raccomanda che i pazienti con beneficio clinico continuino il trattamento per ulteriori otto cicli. La durata totale del trattamento è fino a 16 cicli (48 settimane).

Panobinostat è somministrato in associazione con bortezomib e desametasone, come mostrato nelle Tabelle 1 e 2. Prima dell'inizio della terapia di associazione devono essere consultate le informazioni per la prescrizione di bortezomib e desametasone per valutare se è necessaria una riduzione della dose.

La dose raccomandata di bortezomib è 1,3 mg/m² somministrata per iniezione. La dose raccomandata di desametasone è 20 mg assunta per via orale a stomaco pieno.

Tabella 1 Schema posologico raccomandato di panobinostat in associazione con bortezomib e desametasone (cicli 1-8)

Cicli 1-8 (cicli di 3 settimane)	Settimana 1 Giorni						Settimana 2 Giorni						Settimana 3
	1		3		5		8		10		12		
Farydak	1		3		5		8		10		12		Periodo di riposo
Bortezomib	1			4			8			11			Periodo di riposo
Desametasone	1	2		4	5		8	9		11	12		Periodo di riposo

Tabella 2 Schema posologico raccomandato di panobinostat in associazione con bortezomib e desametasone (cicli 9-16)

Cicli 9-16 (cicli di 3 settimane)	Settimana 1 Giorni						Settimana 2 Giorni						Settimana 3
	1		3		5		8		10		12		
Farydak	1		3		5		8		10		12		Periodo di riposo
Bortezomib	1						8						Periodo di riposo
Desametasone	1	2					8	9					Periodo di riposo

Raccomandazioni per il monitoraggio

Conta ematica

Prima di iniziare il trattamento con panobinostat si deve effettuare una conta ematica completa. La conta delle piastrine al basale deve essere $\geq 100 \times 10^9/l$ e la conta assoluta dei neutrofili (ANC) al basale deve essere $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Durante il trattamento si deve monitorare frequentemente la conta ematica completa (in particolare prima di ogni iniezione di bortezomib, cioè nei giorni 1, 4, 8 e 11 dei cicli da 1 a 8 e nei giorni 1 e 8 dei cicli da 9 a 16), specialmente per trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4). Prima di iniziare ogni ciclo di terapia con panobinostat in combinazione con bortezomib e desametasone, la conta piastrinica deve essere almeno $\geq 100 \times 10^9/l$ (vedere paragrafo 4.4). Durante il "periodo di riposo" si devono considerare ulteriori monitoraggi della conta ematica – ad esempio nei giorni 15 e/o 18, in particolare nei pazienti di età ≥ 65 anni e nei pazienti con una conta delle piastrine al basale inferiore a $150 \times 10^9/l$.

ECG

Panobinostat può aumentare l'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.4). Pertanto un ECG deve essere registrato prima dell'inizio della terapia e ripetuto periodicamente prima di ogni ciclo di trattamento. Prima di iniziare il trattamento con panobinostat, il QTcF deve essere <480 msec (vedere il paragrafo dell'aggiustamento della dose e il paragrafo 4.4).

Elettroliti del sangue

Gli elettroliti del sangue, specialmente potassio, magnesio e fosforo, devono essere misurati al basale e monitorati periodicamente come clinicamente indicato, specialmente nei pazienti con diarrea. Valori anormali devono essere corretti come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.4).

Test della funzionalità epatica

La funzionalità epatica deve essere monitorata prima del trattamento e regolarmente durante il trattamento come clinicamente indicato, specialmente nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4).

Test della funzionalità tiroidea

Nello studio D2308, è stato riportato lieve ipotiroidismo nei pazienti trattati con panobinostat + bortezomib + desametasone; per alcuni pazienti è stato richiesto un trattamento (vedere paragrafo 4.4). La funzionalità tiroidea e pituitaria deve essere monitorata misurando i livelli ormonali (ad esempio T4 libero e TSH) come clinicamente indicato.

Aggiustamenti della dose

Modifiche della dose o dello schema di trattamento possono essere necessarie sulla base della tollerabilità individuale. Una valutazione clinica su come continuare il trattamento deve essere eseguita quando un paziente riporta una reazione avversa al medicinale.

Se è necessaria una riduzione di dose, la dose di panobinostat deve essere ridotta di 5 mg alla volta (cioè da 20 mg a 15 mg o da 15 mg a 10 mg). La dose non deve essere ridotta sotto i 10 mg e deve essere mantenuto lo stesso schema di trattamento (ciclo di tre settimane di trattamento).

Trombocitopenia

La conta piastrinica deve essere monitorata prima di ogni dose di bortezomib (cioè nei giorni 1, 4, 8 e 11 dei cicli da 1 a 8, vedere Tabella 1, e nei giorni 1 e 8 dei cicli da 9 a 16, vedere Tabella 2). Se i pazienti manifestano trombocitopenia, può essere necessario sospendere temporaneamente panobinostat e può essere necessario ridurre la dose successiva (vedere Tabella 3). Nei pazienti con una conta piastrinica $50 \times 10^9/l$ (complicata da sanguinamento) o $25 \times 10^9/l$, la terapia con Farydak deve essere sospesa e ripresa a una dose ridotta al recupero di una conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/l$. La conta piastrinica deve essere monitorata almeno due volte la settimana fino a $\geq 50 \times 10^9/l$. Trasfusioni piastriniche possono essere necessarie, se clinicamente indicate (vedere paragrafo 4.4). Si deve considerare l'interruzione del trattamento se la trombocitopenia non migliora nonostante le modifiche del trattamento descritte sotto e/o il paziente necessita di ripetute trasfusioni piastriniche. Inoltre, può essere considerato un aggiustamento della dose di bortezomib (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di bortezomib e Tabella 3).

Tabella 3 Modifiche della dose raccomandate per trombocitopenia

Grado di trombocitopenia il giorno del trattamento	Modifica della dose iniziale di panobinostat	Dose di panobinostat al recupero di trombocitopenia di grado 2 ($\geq 50 \times 10^9/l$)	Modifica della dose iniziale di bortezomib	Dose di bortezomib al recupero di trombocitopenia di grado 2 ($\geq 50 \times 10^9/l$)	
				1 dose omessa	Più di 1 dose omessa
Grado 3 Piastrine $< 50 \times 10^9/l$ con sanguinamento	Omettere la dose	Riprendere a dose ridotta	Omettere la dose	Riprendere alla stessa dose	Riprendere a dose ridotta
Grado 4 Piastrine $< 25 \times 10^9/l$	Omettere la dose	Riprendere a dose ridotta	Omettere la dose	Riprendere alla stessa dose	Riprendere a dose ridotta

Tossicità gastrointestinale

La tossicità gastrointestinale è molto comune nei pazienti trattati con panobinostat. I pazienti che manifestano diarrea e nausea o vomito possono richiedere una temporanea interruzione del trattamento o una riduzione della dose come descritto nella Tabella 4.

Tabella 4 Modifiche della dose raccomandate per tossicità gastrointestinale

Reazione avversa al medicinale	Grado il giorno del trattamento	Modifica della dose iniziale di panobinostat	Dose di panobinostat al recupero di grado ≤ 1	Modifica della dose iniziale di bortezomib	Dose di bortezomib al recupero di grado ≤ 1
Diarrea	Grado 2 nonostante l'uso di medicinali antidiarroici	Omettere la dose	Riprendere alla stessa dose	Omettere la dose	Riprendere a dose ridotta o passare a una volta alla settimana
	Grado 3 nonostante l'uso di medicinali antidiarroici	Omettere la dose	Riprendere a dose ridotta	Omettere la dose	Riprendere a dose ridotta o con la stessa dose ma con lo schema di una volta alla settimana
	Grado 4 nonostante l'uso di medicinali antidiarroici	Interruzione permanente		Interruzione permanente	

Ai primi segni di crampi addominali, feci molli o inizio di diarrea, si raccomanda che i pazienti siano trattati con un medicinale antidiarroico (ad esempio loperamide).

In caso di nausea di grado 3 o vomito di grado 3 o 4, nonostante la somministrazione di un antiemetico, panobinostat deve essere temporaneamente interrotto e ripreso a una dose ridotta al recupero di grado 1.

La profilassi antiemetica deve essere somministrata a discrezione del medico e in accordo con la pratica clinica locale (vedere paragrafo 4.4).

Neutropenia

La neutropenia può richiedere la riduzione temporanea o permanente della dose. Istruzioni per l'interruzione e la riduzione della dose di panobinostat sono descritte in Tabella 5.

Tabella 5 Modifiche della dose raccomandate per neutropenia

Grado di neutropenia il giorno del trattamento	Modifica della dose iniziale di panobinostat	Dose di panobinostat al recupero di neutropenia di grado 2 (<1,5-1,0 x 10⁹/l)	Modifica della dose iniziale di bortezomib	Dose di bortezomib al recupero di neutropenia di grado 2 (<1,5-1,0 x 10⁹/l)
Neutropenia di grado 3 (<1,0-0,5 x 10 ⁹ /l)	Omettere la dose	Riprendere alla stessa dose	Omettere la dose	Riprendere alla stessa dose
Neutropenia di grado 4 (<0,5 x 10 ⁹ /l) o neutropenia febbrile (<1,0 x 10 ⁹ /l e febbre ≥38,5°C)	Omettere la dose	Riprendere a dose ridotta	Omettere la dose	Riprendere alla stessa dose

In caso di neutropenia di grado 3 o 4, il medico deve prendere in considerazione l'uso di fattori di crescita (ad esempio G-CSF) secondo linee guida locali. Può essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento se la neutropenia non migliora nonostante la modifica della dose e/o nonostante l'aggiunta della terapia con fattore di crescita granulocitario, secondo la pratica medica locale e le linee guida di trattamento, e/o in caso di severe infezioni secondarie.

Prolungamento del QTc

In caso di intervallo QT lungo prima dell'inizio di panobinostat (QTcF ≥480 msec al basale), l'inizio del trattamento deve essere ritardato fino a quando la media pre-dose del QTcF è tornata ad essere di <480 msec. Inoltre ogni anomalia dei valori di potassio, magnesio o fosforo sierico deve essere corretta prima dell'inizio della terapia con Farydak (vedere paragrafo 4.4). In caso di prolungamento del QT durante il trattamento:

- La dose deve essere omessa se il QTcF è ≥480 msec o sopra i 60 msec dal basale.
- Se il prolungamento del QT si risolve entro 7 giorni, riprendere il trattamento alla dose precedente l'evento iniziale o a una dose ridotta se il prolungamento del QT è ricorrente.
- Se il prolungamento del QT non si risolve entro 7 giorni, il trattamento deve essere interrotto.
- Se ogni valore QTcF è sopra i 500 msec, la terapia con Farydak deve essere interrotta permanentemente.

Altre reazioni avverse al medicinale

Per i pazienti che accusano severe reazioni avverse al medicinale, diverse da trombocitopenia, tossicità gastrointestinale, neutropenia o prolungamento del QTc, la raccomandazione è la seguente:

- Tossicità ricorrente di grado 2 CTC o di grado 3 e 4 CTC – omettere la dose fino al recupero di grado ≤1 CTC e riprendere il trattamento a una dose ridotta.
- Tossicità ricorrente di grado 3 o 4 CTC – una ulteriore riduzione di dose può essere presa in considerazione una volta che la reazione avversa si è risolta a grado ≤1 CTC.

Categorie particolari di pazienti

Pazienti con compromissione renale

Nei pazienti oncologici con compromissione renale da lieve a severa l'esposizione plasmatica di panobinostat non è alterata. Pertanto, aggiustamenti della dose iniziale non sono necessari. Panobinostat non è stato studiato nei pazienti con malattia renale in fase terminale (end-stage renal disease, ESRD) o pazienti in dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

Uno studio clinico in pazienti oncologici con compromissione epatica ha mostrato che l'esposizione

plasmatica di panobinostat era aumentata rispettivamente del 43% (1,4-volte) e del 105% (2-volte) nei pazienti con lieve e moderata compromissione epatica. I pazienti con compromissione epatica lieve devono iniziare il trattamento con panobinostat alla dose ridotta di 15 mg durante il primo ciclo di trattamento. Un aumento della dose da 15 mg a 20 mg può essere preso in considerazione sulla base della tollerabilità del paziente. I pazienti con compromissione epatica moderata devono iniziare il trattamento con panobinostat alla dose ridotta di 10 mg durante il primo ciclo di trattamento. Un aumento della dose da 10 mg a 15 mg può essere preso in considerazione sulla base della tollerabilità del paziente. La frequenza del monitoraggio di questi pazienti deve essere aumentata durante il trattamento con panobinostat, in particolare durante la fase di aumento della dose. Panobinostat non deve essere somministrato in pazienti con severa compromissione epatica a causa della mancanza di esperienza e di dati di sicurezza in questa popolazione. Deve essere preso in considerazione anche un aggiustamento della dose di bortezomib (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di bortezomib e Tabella 6).

Tabella 6 Modifiche della dose iniziale raccomandate per pazienti con compromissione epatica

Grado di compromissione epatica*	Livelli di bilirubina	Livelli di SGOT (AST)	Modifica della dose iniziale di panobinostat	Modifica della dose iniziale di bortezomib
Lieve	≤1,0 x ULN	>ULN	Ridurre la dose di panobinostat a 15 mg nel primo ciclo di trattamento. Nei cicli successivi considerare un aumento della dose fino a 20 mg sulla base della tollerabilità del paziente.	Nessuna
	>1,0 x ULN e ≤1,5 x ULN	Qualsiasi		
Moderato	>1,5 x ULN e ≤3,0 x ULN	Qualsiasi	Ridurre la dose di panobinostat a 10 mg nel primo ciclo di trattamento. Nei cicli successivi considerare un aumento della dose fino a 15 mg sulla base della tollerabilità del paziente.	Ridurre la dose di bortezomib a 0,7 mg/m ² nel primo ciclo di trattamento. Nei cicli successivi considerare un aumento della dose a 1,0 mg/m ² o un'ulteriore riduzione della dose a 0,5 mg/m ² sulla base della tollerabilità del paziente.
SGOT = transaminasi glutammico-ossalacetica sierica; AST = aspartato aminotransferasi ULN = limite superiore dell'intervallo di normalità * Basato sulla classificazione NCI-CTEP				

Popolazione anziana

I pazienti sopra i 65 anni di età hanno presentato una più alta frequenza di reazioni avverse selezionate e di interruzioni del trattamento a causa di reazioni avverse. Si raccomanda di monitorare più frequentemente i pazienti sopra i 65 anni di età, specialmente per trombocitopenia e tossicità gastrointestinale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Per i pazienti di età >75 anni, in funzione delle condizioni generali del paziente e delle malattie concomitanti, può essere preso in considerazione un aggiustamento delle dosi iniziali o dello schema posologico dei componenti del regime in associazione. Panobinostat può essere iniziato alla dose di 15 mg e, se tollerato nel primo ciclo, aumentato a 20 mg nel secondo ciclo. Bortezomib può essere iniziato a 1,3 mg/m² una volta alla settimana nei giorni 1 e 8, e desametasone a 20 mg nei giorni 1 e 8.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di panobinostat nei pazienti pediatrici al di sotto dei

18 anni di età per l'indicazione mieloma multiplo (vedere paragrafo 5.2).

Potenti inibitori del CYP3A4

Nei pazienti che assumono medicinali concomitanti che sono potenti inibitori del CYP3A e/o della Pgp, compresi, ma non limitati a, ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, ritonavir, saquinavir, telitromicina, posaconazolo e nefazodone, la dose di panobinostat deve essere ridotta a 10 mg (vedere paragrafo 4.5). Se è richiesto un trattamento continuativo con un potente inibitore del CYP3A4, si può considerare un aumento della dose di panobinostat da 10 mg a 15 mg sulla base della tollerabilità del paziente.

Nei pazienti con compromissione epatica in terapia concomitante con medicinali che sono potenti inibitori del CYP3A4, il trattamento con panobinostat deve essere evitato a causa della mancanza di esperienza e di dati di sicurezza in questa popolazione di pazienti.

I pazienti che hanno già ricevuto una dose ridotta di panobinostat a causa di reazioni avverse non devono iniziare a prendere potenti inibitori del CYP3A. Se questo è inevitabile, i pazienti devono essere strettamente monitorati e può essere considerata un'ulteriore riduzione della dose o l'interruzione del trattamento come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.5).

Modo di somministrazione

Farydak deve essere somministrato per via orale una volta al giorno solo nei giorni previsti dallo schema posologico, ogni giorno allo stesso orario. Le capsule devono essere inghiottite intere con acqua, con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2), e non devono essere aperte, schiacciate o masticate. Se si dimentica una dose, la si può assumere entro 12 ore rispetto all'orario previsto per la sua assunzione. In caso di vomito il paziente non deve assumere una dose aggiuntiva, ma deve assumere la consueta dose successiva prescritta.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Panobinostat è usato in associazione, pertanto le informazioni per la prescrizione di bortezomib e desametasone devono essere consultate prima di iniziare il trattamento con panobinostat.

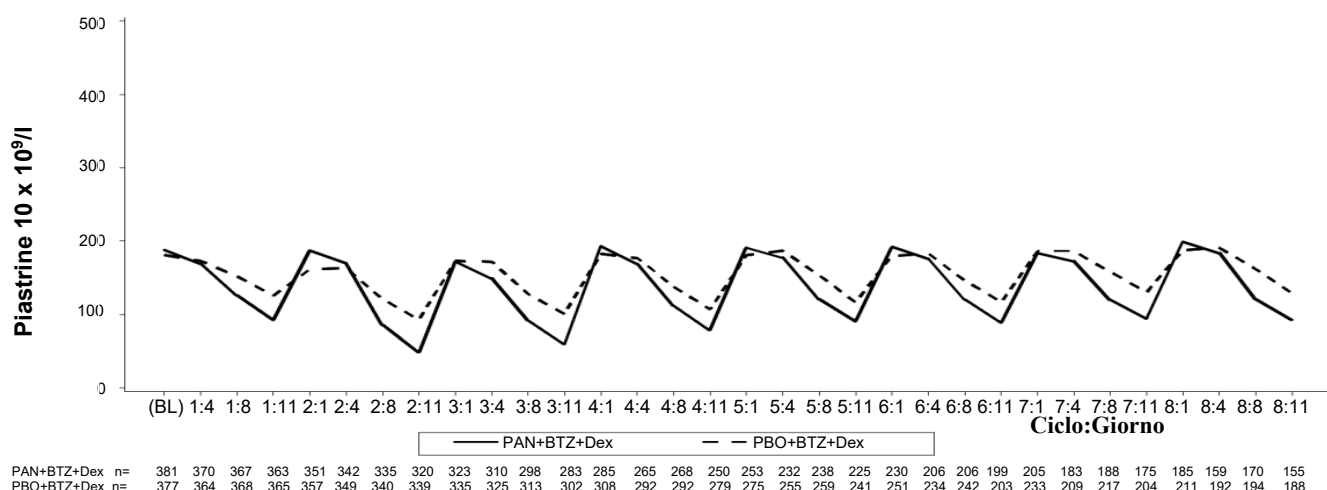
Diminuzione della conta delle cellule ematiche

Reazioni avverse al medicinale di tipo ematologico, comprendenti severa trombocitopenia, neutropenia e anemia (grado 3-4 CTC), sono state riportate nei pazienti trattati con panobinostat. Pertanto una conta ematica completa deve essere eseguita prima di iniziare la terapia con panobinostat, con frequente monitoraggio durante il trattamento (in particolare prima di ogni iniezione di bortezomib secondo il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di bortezomib).

Prima di iniziare il trattamento, la conta piastrinica deve essere $\geq 100 \times 10^9/l$ e la conta assoluta dei neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Prima di iniziare qualsiasi ciclo di trattamento la conta piastrinica deve essere $\geq 100 \times 10^9/l$ (vedere paragrafo 4.2).

Nello studio di fase III, la trombocitopenia di solito ritornava al valore basale entro l'inizio del successivo ciclo di 21 giorni (vedere Figura 1). Il tempo mediano di insorgenza di trombocitopenia di grado 3 e 4 era un mese e il tempo mediano di recupero era di 12 giorni.

Figura 1 Conta piastrinica mediana nel tempo (Studio D2308, dati di sicurezza, cicli 1-8)



PAN=panobinostat
BTZ= bortezomib
Dex = desametasone

Nei pazienti con trombocitopenia di grado 3 CTC (conta piastrinica $<50 \times 10^9/l$ con sanguinamento) può rendersi necessaria la sospensione temporanea di panobinostat e/o la riduzione della dose successiva. Trasfusioni piastriniche possono essere necessarie come clinicamente indicato (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Emorragia

Emorragia è stata riportata nei pazienti durante il trattamento con panobinostat. Emorragia di grado 3 o 4 CTC è stata riportata nel 4,2% dei pazienti, inclusi casi di emorragia gastrointestinale e polmonare con esito fatale. Pertanto, medici e pazienti devono essere consapevoli dell'aumentato rischio di trombocitopenia e della possibilità di emorragie, soprattutto nei pazienti con disturbi della coagulazione o in coloro che sono in terapia cronica con anticoagulanti.

Infezioni

In pazienti in trattamento con panobinostat sono state riportate infezioni localizzate e sistemiche, comprendenti polmonite, altre infezioni batteriche, infezioni micotiche invasive come aspergillosi o candidosi, e infezioni virali tra cui epatite B e herpes simplex. Alcune di queste infezioni (ad esempio polmonite) sono state severe (ad esempio portando a sepsi, o insufficienza respiratoria o insufficienza multiorgano) e hanno avuto esiti fatali (vedere paragrafo 4.8). Da notare che, mentre neutropenia di grado 3 e grado 4 è stata osservata rispettivamente nel 28% e nel 7% dei pazienti, neutropenia febbrile è stata osservata nell'1% dei pazienti (vedere paragrafo 4.8). Medici e pazienti devono essere consapevoli dell'aumentato rischio di infezioni con panobinostat.

Il trattamento con Farydak non deve essere iniziato nei pazienti con infezioni in atto. Infezioni preesistenti devono essere trattate prima dell'inizio della terapia. Durante il trattamento con panobinostat i pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di infezioni; se viene diagnosticata un'infezione, si deve prontamente istituire un trattamento appropriato anti infettivo e deve essere presa in considerazione la sospensione o l'interruzione di Farydak.

Se viene diagnosticata un'infezione fungina sistemica invasiva, panobinostat deve essere interrotto e deve essere istituita un'appropriata terapia antifungina.

Disturbi gastrointestinali

Nausea severa, diarrea, stipsi e vomito, che a volte richiedono l'uso di medicinali antiemetici e

antidiarroici, sono state riportate in pazienti trattati con Farydak (vedere paragrafo 4.8). I livelli di liquidi ed elettroliti nel sangue, soprattutto potassio, magnesio e fosfato, devono essere periodicamente monitorati durante la terapia e corretti come clinicamente indicato per prevenire potenziale disidratazione e squilibri elettrolitici (vedere paragrafo 4.2).

Una profilassi antiemetica (ad esempio proclorperazina) può essere presa in considerazione a discrezione del medico e in accordo con la pratica clinica locale. Medicinali antiemetici con un rischio noto di prolungamento del QT, come dolasetron, granisetron, ondansetron e tropisetron, devono essere usati con cautela (vedere paragrafo 4.5).

Al primo segno di crampi addominali, feci molli o comparsa di diarrea, si raccomanda che il paziente venga trattato con un medicinale antidiarroico (ad esempio loperamide) o qualsiasi trattamento aggiuntivo in accordo con le locali linee guida di trattamento. Il reintegro di liquidi ed elettroliti per via endovenosa può essere utilizzato quando appropriato. Medicinali con proprietà lassative devono essere utilizzati con cautela a causa della possibilità di aggravare la diarrea. I pazienti devono essere avvisati di contattare il medico per discutere l'uso di qualsiasi prodotto lassativo.

Variazioni elettrocardiografiche

Panobinostat può prolungare la ripolarizzazione cardiaca ventricolare (intervallo QT).

Non sono stati riportati episodi di prolungamento del QTcF >500 msec con la dose di 20 mg di Farydak nello studio clinico di fase III, in combinazione con bortezomib e desametasone. Dati clinici raccolti da più di 500 pazienti trattati con panobinostat in monoterapia in diverse indicazioni e a diverse dosi hanno mostrato che l'incidenza del prolungamento del QTc di grado 3 CTC (QTcF >500 msec) è stata complessivamente di circa l'1% e del 5% o più alla dose di 60 mg o superiore; non sono stati osservati episodi di torsione di punta.

Un'analisi ulteriore suggerisce che il rischio di prolungamento del QTc non aumenta nel tempo (vedere paragrafo 4.2).

Prima di iniziare il trattamento con Farydak il QTcF deve essere <480 msec.

Un monitoraggio appropriato degli elettroliti (ad esempio potassio, magnesio e fosforo) e dell'ECG deve essere eseguito al basale e periodicamente durante il trattamento, in particolare in pazienti con severe reazioni avverse gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2).

Farydak deve essere utilizzato con cautela in pazienti che hanno già o che sono a rischio significativo di sviluppare un prolungamento del QTc. Questo include i pazienti:

- con sindrome del QT lungo.
- con malattia cardiaca non controllata o significativa, incluso infarto miocardico recente, insufficienza cardiaca congestizia, angina instabile o bradicardia clinicamente significativa.

La somministrazione concomitante di medicinali che sono noti per causare prolungamento del QTc deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafo 4.5).

In caso di uso concomitante di agenti che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di panobinostat, come potenti inibitori del CYP3A, è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.5 e 4.2).

Tossicità epatica

Disfunzione epatica, principalmente lievi aumenti transitori delle aminotransferasi e della bilirubina totale, è stata riportata in pazienti durante il trattamento con panobinostat.

La funzionalità epatica deve essere monitorata prima del trattamento e regolarmente durante il trattamento. Se i risultati dei test di funzionalità epatica mostrano anomalie secondo la classificazione

NCI-CTEP, per i pazienti con lieve e moderata compromissione epatica sono raccomandati aggiustamenti della dose e il paziente deve essere seguito fino a quando i valori tornano a livelli normali o pre-trattamento. Panobinostat non deve essere somministrato in pazienti con severa compromissione epatica a causa della mancanza di esperienza e di dati di sicurezza in questa popolazione. Deve essere preso in considerazione anche un aggiustamento della dose di bortezomib (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di bortezomib e Tabella 6).

Popolazione anziana

Si raccomanda di monitorare più frequentemente i pazienti sopra i 65 anni di età, specialmente per trombocitopenia e tossicità gastrointestinale (vedere paragrafo 4.8 e paragrafo 4.2).

Per i pazienti di età >75 anni, in funzione delle condizioni generali del paziente e delle malattie concomitanti, può essere preso in considerazione un aggiustamento delle dosi iniziali o dello schema posologico dei componenti del regime in associazione (vedere paragrafo 4.2).

Potenti induttori del CYP3A4

Potenti induttori possono ridurre l'efficacia di panobinostat, pertanto l'uso concomitante di potenti induttori del CYP3A4, compresi, ma non limitati a, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina e l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Donne in età fertile

Le donne in età fertile che assumono panobinostat in combinazione con bortezomib e desametasone devono utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace per tre mesi dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.5 e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di bortezomib e desametasone). Le donne che utilizzano contraccettivi ormonali devono utilizzare in aggiunta un metodo contraccettivo di barriera.

Ipotiroidismo

Nello studio D2308, sono stati riportati eventi di ipotiroidismo in 8 dei 381 pazienti trattati con panobinostat + bortezomib + desametasone, per 2 dei quali è stato richiesto un trattamento. La funzionalità tiroidea e pituitaria deve essere monitorata misurando i livelli ormonali (ad esempio T4 libero e TSH) come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il metabolismo di Farydak avviene attraverso entrambe le vie non-CYP e CYP mediate. Circa il 40% di panobinostat è metabolizzato dal CYP3A4. Minore è il metabolismo via CYP2D6 e 2C19. Pertanto, i medicinali che possono influenzare l'attività dell'enzima CYP3A4 possono alterare la farmacocinetica di panobinostat. Panobinostat è un substrato della P-gp.

Agenti che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di panobinostat

La somministrazione contemporanea di una dose singola di 20 mg di panobinostat con ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A, ha aumentato la C_{max} e l'AUC di panobinostat rispettivamente di 1,6- e 1,8-volte, rispetto a quando panobinostat è somministrato da solo.

Nei pazienti che assumono medicinali concomitanti che sono potenti inibitori del CYP3A e/o della Pgp, compreso, ma non limitato a, ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, ritonavir, saquinavir, telitromicina, posaconazolo e nefazodone, la dose di panobinostat deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere informati di evitare la carambola (frutto stella), il pompelmo, il succo di

pompelmo, il melograno e il succo di melograno, poiché questi frutti sono noti per inibire gli enzimi del citocromo P450 3A e possono aumentare la biodisponibilità di panobinostat.

Agenti in grado di diminuire le concentrazioni di panobinostat

La frazione di panobinostat metabolizzata dal CYP3A4 è di circa il 40%. Negli studi clinici nel mieloma multiplo, l'esposizione di panobinostat è stata diminuita di circa il 20% dall'uso concomitante di desametasone, che è un induttore lieve/moderato dose-dipendente del CYP3A4. Potenti induttori in grado di avere un effetto maggiore possono ridurre l'efficacia di panobinostat, pertanto l'uso concomitante di potenti induttori del CYP3A4, compresi, ma non limitati a, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina e l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), deve essere evitato.

Agenti le cui concentrazioni plasmatiche possono essere aumentate da panobinostat

Panobinostat ha aumentato la C_{max} e l'AUC di destrometorfano (un substrato del CYP2D6) rispettivamente di 1,8- e 1,6-volte, e non si può escludere che l'effetto possa essere maggiore su un substrato più sensibile del CYP2D6. Si deve evitare l'uso di panobinostat nei pazienti che stanno assumendo substrati del CYP2D6 con un ristretto indice terapeutico (compresi, ma non limitati a, pimozide). Quando Farydak è somministrato in concomitanza con substrati sensibili del CYP2D6 (ad esempio atomoxetina, destrometorfano, metoprololo, nebivololo, perfenazina e pimozide), si deve titolare la dose dei singoli substrati del CYP2D6 sulla base della tollerabilità e monitorare frequentemente i pazienti per reazioni avverse.

Agenti le cui concentrazioni plasmatiche possono essere diminuite da panobinostat

Contraccettivi ormonali

Attualmente non è noto se panobinostat possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali. Inoltre, quando panobinostat è somministrato insieme a desametasone, che è noto essere un induttore da debole a moderato del CYP3A4 così come di altri enzimi e trasportatori, è necessario prendere in considerazione il rischio di una ridotta efficacia dei contraccettivi. Le donne che usano contraccettivi ormonali devono utilizzare in aggiunta un metodo contraccettivo di barriera.

Non ci sono dati disponibili che possono essere utilizzati per escludere il rischio che panobinostat possa essere un debole induttore dell'enzima CYP3A4 nel tratto gastrointestinale. Questo potrebbe potenzialmente portare a una lieve diminuzione dell'esposizione a substrati sensibili del CYP3A4.

Interazioni farmacodinamiche attese

Prolungamento dell'intervallo QT

Sulla base dei dati preclinici e clinici, panobinostat ha la potenzialità di prolungare l'intervallo QT. L'uso concomitante di medicinali antiaritmici (compreso, ma non limitato a, amiodarone, disopiramide, procainamide, chinidina e sotalolo) e altre sostanze che sono note per prolungare l'intervallo QT (compreso, ma non limitato a, cloroquina, alofantrina, claritromicina, metadone, moxifloxacina, bepridil e pimozide) non è raccomandato. Medicinali antiemetici con un rischio noto di prolungamento del QT come dolasetron, granisetron, ondansetron e tropisetron devono essere usati con cautela (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione negli uomini e nelle donne

Sulla base dei risultati negli animali, si prevede sia elevata la probabilità di panobinostat di aumentare il rischio sia di morte fetale sia di anomalie dello sviluppo scheletrico quando somministrato a donne in gravidanza. Le donne in età fertile devono effettuare un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con Farydak e devono utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento e per tre mesi dopo l'ultima dose di Farydak. Le donne che utilizzano contraccettivi

ormonali devono utilizzare in aggiunta un metodo contraccettivo di barriera.

Per il suo meccanismo d'azione citostatico/citotossico, panobinostat può influenzare la qualità dello sperma formatosi durante il trattamento. Gli uomini sessualmente attivi che assumono Farydak e le loro partner devono utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento dell'uomo e per sei mesi dopo la sua ultima dose di Farydak.

Quando panobinostat è somministrato insieme a desametasone, che è noto essere un induttore da debole a moderato del CYP3A4, così come di altri enzimi e trasportatori, è necessario prendere in considerazione il rischio di una ridotta efficacia dei contraccettivi ormonali. Inoltre, non è attualmente noto se panobinostat possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali, e pertanto le donne che assumono contraccettivi ormonali devono utilizzare in aggiunta un metodo contraccettivo di barriera.

Gravidanza

Non vi sono studi clinici sull'uso di Farydak in pazienti in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva ed embriofetale (vedere paragrafo 5.3). Dato il meccanismo d'azione citostatico/citotossico di panobinostat, il potenziale rischio per il feto è alto. Farydak deve essere usato durante la gravidanza solo se i benefici attesi superano i potenziali rischi per il feto. Se viene utilizzato durante la gravidanza o se la paziente inizia una gravidanza durante il trattamento, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se panobinostat sia escreto nel latte materno. Dato il suo meccanismo d'azione citotossico/citostatico, l'allattamento con latte materno è controindicato durante il trattamento con Farydak (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Sulla base dei dati non-clinici, la fertilità maschile può essere compromessa dal trattamento con Farydak (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Farydak altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Capogiri possono verificarsi in seguito alla somministrazione di Farydak (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I dati di sicurezza di panobinostat sono stati valutati da un totale di 451 pazienti con mieloma multiplo trattati con panobinostat in combinazione con bortezomib e desametasone e da un totale di 278 pazienti trattati con panobinostat in monoterapia.

I dati di sicurezza qui sotto riportati sono basati sullo studio clinico di fase III (Panorama 1) in 381 pazienti con mieloma multiplo trattati con 20 mg di panobinostat una volta al giorno, tre volte alla settimana, in un regime posologico di 2 settimane consecutive seguite da 1 settimana di riposo (senza trattamento), in combinazione con bortezomib e desametasone.

La durata mediana di esposizione nello studio è stata di 5,0 mesi. Il 15,7% dei pazienti è stato esposto al trattamento in studio per ≥ 48 settimane.

Le reazioni avverse non ematologiche più comuni sono state diarrea, affaticamento, nausea e vomito.

Tossicità ematologiche emerse in trattamento comprendevano trombocitopenia, anemia, neutropenia e linfopenia.

Valori di QTcF >480 e <500 msec sono stati registrati nell'1,3% dei pazienti e una variazione rispetto al basale >60 msec è stata osservata nello 0,8% dei pazienti. Nessun paziente ha avuto un QTcF assoluto >500 msec.

Eventi cardiaci (più frequentemente fibrillazione atriale, tachicardia, palpitazioni e tachicardia sinusale) sono stati riportati nel 17,6% dei pazienti trattati con panobinostat + bortezomib + desametasone rispetto al 9,8% dei pazienti trattati con placebo + bortezomib + desametasone e casi di sincope sono stati riportati rispettivamente nel 6,0% rispetto al 2,4% dei pazienti.

L'interruzione a causa di eventi avversi, indipendentemente dalla causalità, è stata osservata nel 36,2% dei pazienti. Gli eventi avversi più comuni che hanno portato all'interruzione del trattamento sono stati diarrea (4,5%), astenia e affaticamento (2,9% ciascuno) e polmonite (1,3%).

I decessi durante il trattamento, non dovuti all'indicazione in studio (mieloma multiplo), sono stati riportati nel 6,8% dei pazienti trattati con panobinostat + bortezomib + desametasone rispetto al 3,2% dei pazienti trattati con placebo + bortezomib + desametasone.

Tabella delle reazioni avverse al medicinale provenienti dagli studi clinici

Le reazioni avverse al medicinale provenienti dallo studio di fase III (Panorama 1) sono mostrate nella Tabella 7. Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ciascuna classe di sistema e organo, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di frequenza. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Inoltre, per ogni reazione avversa la corrispondente categoria di frequenza si basa sulla seguente convenzione (CIOMS III): molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La tabella 7 include le reazioni avverse che si verificano a causa dell'aggiunta di panobinostat all'associazione di bortezomib e desametasone. La categoria di frequenza riflette l'associazione di tutti i medicinali, cioè panobinostat + bortezomib + desametasone. Per le reazioni avverse correlate al trattamento con bortezomib o desametasone, si rimanda al relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Tabella 7 Reazioni avverse al medicinale panobinostat osservate in pazienti con mieloma multiplo nello studio di fase III

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezione delle vie respiratorie superiori, polmonite
	Comune	Shock settico, infezione del tratto urinario, infezione virale, herpes orale, colite da <i>Clostridium difficile</i> , otite media, cellulite, sepsi, gastroenterite, infezione delle basse vie respiratorie, candidosi
	Non comune	Polmonite fungina, epatite B, aspergillosi
Patologie del sistema emolinfopoietico ^a	Molto comune	Pancitopenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia, linfopenia
Patologie endocrine	Comune	Ipotiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Riduzione dell'appetito, ipofosfatemia ^a , iponatremia ^a , ipocaliemia ^a
	Comune	Iperglicemia, disidratazione, ipoalbuminemia, ritenzione idrica, iperuricemia, ipocalcemia, ipomagnesiemia
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Insonnia

Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Capogiri, mal di testa
	Comune	Emorragia intracranica, sincope, tremore, disgeusia
Patologie dell'occhio	Comune	Emorragia congiuntivale
Patologie cardiache	Comune	Bradycardia, fibrillazione atriale, tachicardia sinusale, tachicardia, palpitazioni
	Non comune	Infarto del miocardio
Patologie vascolari	Molto comune	Ipotensione
	Comune	Ipertensione, ematoma, ipotensione ortostatica
	Non comune	Shock emorragico
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Tosse, dispnea
	Comune	Insufficienza respiratoria, rantoli, sibili, epistassi
	Non comune	Emorragia polmonare, emottisi
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, dispepsia
	Comune	Emorragia gastrointestinale, ematochezia, gastrite, cheilite, distensione addominale, secchezza della bocca, flatulenza
	Non comune	Colite, ematemesi, dolore gastrointestinale
Patologie epatobiliari	Comune	Funzione epatica anormale, iperbilirubinemia ^a
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Lesioni cutanee, rash, eritema
	Non comune	Petecchie
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Gonfiore articolare
Patologie renali e urinarie	Comune	Compromissione renale, ematuria, incontinenza urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Affaticamento, edema periferico, ipertensione, astenia
	Comune	Brividi, malessere
Esami diagnostici	Molto comune	Diminuzione del peso corporeo
	Comune	Aumento dell'urea ematica (azotemia), diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare, aumento della fosfatasi alcalina ematica, prolungamento del QT all'elettrocardiogramma, aumento della creatinina ematica ^a , aumento della SGPT alanina aminotransferasi (ALT) ^a , aumento della SGOT aspartato aminotransferasi (AST) ^a

^a Frequenza basata sui valori di laboratorio

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Gastrointestinale

La tossicità gastrointestinale, principalmente diarrea, nausea e vomito, è tra le reazioni avverse più frequentemente riportate. Tuttavia, l'interruzione del trattamento a causa di queste reazioni è stata riportata in una percentuale di pazienti relativamente piccola, con diarrea al 4,5% e nausea e vomito allo 0,5% ciascuno. I pazienti devono essere avvisati di contattare il proprio medico se si verifica una severa tossicità gastrointestinale e può essere necessaria una riduzione o una interruzione della dose (vedere paragrafo 4.4).

Trombocitopenia

La trombocitopenia, spesso severa, è stata frequentemente osservata a causa della natura del mieloma multiplo e della nota ematotossicità ematologica di panobinostat e del medicinale in associazione bortezomib. Trombocitopenia di grado 3 o 4 CTC si è verificata in 256 pazienti, con un tempo mediano di insorgenza di un mese. Tuttavia, la trombocitopenia è reversibile (tempo mediano di

recupero di 12 giorni) e di solito può essere gestita mediante aggiustamento della dose e sospensione del trattamento con o senza trasfusione piastrinica (vedere paragrafo 4.4). Durante il trattamento il 33,3% dei pazienti nel braccio panobinostat + bortezomib + desametasone e il 10,3% dei pazienti nel braccio placebo + bortezomib + desametasone hanno ricevuto trasfusioni piastriniche.

La trombocitopenia raramente porta all'interruzione del trattamento (1,6% dei pazienti). La maggior parte dei pazienti con trombocitopenia non ha avuto emorragie. Il 20,7% dei pazienti ha manifestato emorragie, più frequentemente epistassi (4,7%), ematomi (2,6%), ed emorragia congiuntivale (2,1%). Emorragia di grado 3 o 4 CTC è stata riportata nel 4,2% dei pazienti, ed ha incluso più comunemente in forma emorragia gastrointestinale. Cinque pazienti (1,3%) sono deceduti per eventi associati a emorragia. Tra i pazienti che sono deceduti per emorragia, un paziente aveva trombocitopenia di grado 4, tre pazienti avevano trombocitopenia di grado 3 e un paziente aveva trombocitopenia di grado 1

Neutropenia

Neutropenia è stata frequentemente riportata sulla base dei risultati di laboratorio determinati durante lo studio (tutti i gradi: 75%). La maggior parte delle neutropenie severe di nuova insorgenza è stata di grado 3 (28%), con un numero nettamente inferiore di casi di grado 4 (6,6%). Mentre molti pazienti hanno sviluppato neutropenia, neutropenia febbrile si è verificata solo in una frazione di pazienti trattati (1,0%, sia per tutti i gradi sia per i gradi 3 e 4 CTC). I pazienti con neutropenia sono esposti alle infezioni, soprattutto infezione delle vie respiratorie superiori o polmonite. Solo nello 0,3% dei pazienti il trattamento è stato interrotto a causa di neutropenia.

Affaticamento e astenia

Affaticamento e astenia sono state riportate rispettivamente nel 41,2% e nel 22% dei pazienti. Affaticamento di grado 3 CTC è stata riportata nel 15,7% dei pazienti, e di grado 4 nell'1,3%. Astenia di grado 3 è stata osservata nel 9,4% dei pazienti, nessun paziente ha manifestato astenia di grado 4 CTC. Il trattamento è stato interrotto nel 2,9% dei pazienti a causa di affaticamento e astenia.

Infezioni

I pazienti affetti da mieloma multiplo recidivo o refrattario sono a rischio di infezioni. Cause potenziali possono comprendere precedente storia di chemioterapia, trapianto di cellule staminali, natura della malattia e neutropenia o linfopenia associate al trattamento con Farydak. Le infezioni più frequentemente riportate includono infezione delle vie respiratorie superiori, polmonite e nasofaringite. Sono stati segnalati casi fatali in pazienti con polmonite o sepsi. L'interruzione del trattamento a causa di infezioni è stata riportata nel 5% dei pazienti.

Prolungamento del QT e anomalie dell'ECG

E' stato osservato prolungamento del QTc per lo più di grado lieve: intervallo QTcF >450 msec e ≤480 msec è stato riportato nel 10,8% dei pazienti, con aumento massimo dal basale >30 msec e ≤60 msec nel 14,5% dei pazienti. In nessun paziente è stato riportato QTcF >500 msec.

Anomalie dell'ECG (elettrocardiogramma) sono state riportate in pazienti trattati con panobinostat+bortezomib+desametasone, principalmente riguardanti depressione ST-T (21,7%) e variazioni dell'onda T (39,6%). Indipendentemente dalla cronologia degli eventi, sincope è stata riportata nel 9% dei pazienti con depressione ST-T e nel 7,2% dei pazienti con variazione dell'onda T e nel 4,9% dei pazienti con nessuna di queste anomalie dell'ECG. Analogamente cardiopatia ischemica (compreso infarto del miocardio e ischemia) è stata riportata nel 4,5% dei pazienti con depressione ST-T e nel 4,8% dei pazienti con variazione dell'onda T e nel 2,7% dei pazienti con nessuna di queste anomalie dell'ECG.

Categorie particolari di pazienti

Popolazione anziana

L'incidenza di decessi non correlati all'indicazione in studio è stata dell'8,8% nei pazienti di età ≥65 anni, rispetto al 5,4% nei pazienti di età <65 anni.

Le reazioni avverse che hanno portato alla sospensione permanente si sono verificate rispettivamente nel 30%, 44% e 47% dei pazienti di età <65 anni, tra 65 e 75 anni e ≥75 anni. Gli eventi di grado 3-4 più frequentemente osservati nei pazienti includevano (percentuali presentate rispettivamente per i pazienti di età <65 anni, tra 65 e 75 anni e ≥75 anni): trombocitopenia (60%, 74%, e 91%), anemia (16%, 17% e 29%), diarrea (21%, 27% e 47%), e affaticamento (18%, 28% e 47%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nel corso degli studi clinici è stata riportata una limitata esperienza con il sovradosaggio. Le reazioni avverse osservate sono state coerenti con il profilo di sicurezza, con eventi che coinvolgono principalmente disturbi ematologici e gastrointestinali come trombocitopenia, pancitopenia, diarrea, nausea, vomito e anoressia. In caso di sovradosaggio devono essere intrapresi monitoraggio cardiaco e valutazione degli elettroliti e della conta piastrinica e cure di supporto somministrate come necessario. Non è noto se panobinostat è dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri agenti antineoplastici, inibitori della istone deacetilasi (HDAC), codice ATC: L01XH03

Meccanismo d'azione

Farydak è un inibitore delle istone deacetilasi (HDAC) che inibisce l'attività enzimatica delle HDACs a concentrazioni nanomolari. Le HDACs catalizzano la rimozione dei gruppi acetile dai residui di lisina degli istoni e da alcune proteine non istoniche. L'inibizione dell'attività della HDAC comporta un aumento dell'acetilazione delle proteine istoniche, un'alterazione epigenetica che induce il rilassamento della cromatina, determinando l'attivazione della trascrizione. *In vitro*, panobinostat causa accumulo di istoni e di altre proteine acetilate, inducendo l'arresto del ciclo cellulare e/o l'apoptosi di alcune cellule trasformate. Un aumento dei livelli di istoni acetilati è stato osservato in xenotrapianti di topi che erano stati trattati con panobinostat. Panobinostat mostra una maggiore citotossicità verso cellule tumorali rispetto alle cellule normali.

Effetti farmacodinamici

Il trattamento delle cellule tumorali con panobinostat ha determinato un aumento dose-dipendente dell'acetilazione degli istoni H3 e H4 sia *in vitro* sia in modelli animali preclinici di xenotrapianto, dimostrando inibizione del bersaglio. Inoltre, l'esposizione a panobinostat ha innescato un aumento dell'espressione del gene oncosoppressore p21^{CDKN1A} (inibitore della chinasi ciclina dipendente 1/p21), un mediatore chiave dell'arresto alla fase G1 e della differenziazione cellulare.

Efficacia e sicurezza clinica

Efficacia clinica nei pazienti con mieloma multiplo recidivato, e recidivato e refrattario (Studio D2308 – Panorama 1)

L'efficacia e la sicurezza di panobinostat in combinazione con bortezomib e desametasone sono state valutate in uno studio multicentrico di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, in pazienti con mieloma multiplo recidivato o recidivato e refrattario che avevano ricevuto

da 1 a 3 linee di terapia precedenti.

I pazienti hanno ricevuto panobinostat (20 mg assunto per via orale una volta al giorno, per tre volte la settimana, per due settimane consecutive seguite da una settimana di sospensione), in combinazione con bortezomib (1,3 mg/m² iniettato per via endovenosa) e desametasone (20 mg). Il trattamento è stato somministrato per un massimo di 16 cicli (vedere Tabelle 1 e 2).

768 pazienti in totale sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 nei bracci panobinostat + bortezomib + desametasone (n=387) o placebo + bortezomib + desametasone (n=381), stratificati in base al precedente utilizzo di bortezomib [Sì (n=336 (43,8%)), No (n=432 (56,3%))] e numero di linee di terapia anti-mieloma precedenti [1 linea precedente (n=352 (45,8%)), 2 o 3 linee precedenti (n=416 (54,2%))]. Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale erano bilanciate e comparabili tra i due bracci dello studio.

L'età mediana era di 63 anni, range 28-84; il 42,1% dei pazienti aveva più di 65 anni. Il 53,0% del totale dei pazienti erano maschi. I Caucasici rappresentavano il 65,0% della popolazione in studio, gli Asiatici il 30,2% e i neri il 2,9%. Nel 93% dei pazienti il performance status ECOG era 0-1. Il numero mediano delle terapie precedenti era 1,0. Più della metà (57,2%) dei pazienti era stato sottoposto a trapianto di cellule staminali e il 62,8% dei pazienti era recidivato dopo precedenti terapie anti-neoplastiche (ad esempio melfalan 79,6%, desametasone 81,1%, talidomide 51,2%, ciclofosfamide 45,3%, bortezomib 43,0%, associazione bortezomib e desametasone 37,8%, lenalidomide 20,4%). Più di un terzo (35,8%) dei pazienti era recidivato e refrattario a precedente trattamento.

La durata mediana del follow-up era 28,75 mesi nel braccio panobinostat + bortezomib + desametasone e 29,04 mesi nel braccio placebo + bortezomib + desametasone.

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) secondo i criteri modificati dell'European Bone Marrow Transplant Group (mEBMT) e valutata dallo sperimentatore. Nella popolazione complessiva dei pazienti la PFS basata sul set di analisi completo (full analysis set, FAS) vi era una differenza statisticamente significativa tra i bracci di trattamento ($p < 0,0001$ basato su Log-rank test stratificato, con una riduzione del rischio stimata del 37% nel braccio panobinostat + bortezomib + desametasone rispetto al braccio placebo + bortezomib + desametasone (Hazard ratio: 0,63 (95% IC: 0,52, 0,76)). La PFS mediana (95% IC) era rispettivamente 12,0 mesi (10,3, 12,9) e 8,1 mesi (7,6, 9,2).

La sopravvivenza globale (OS) era l'endpoint secondario principale. L'OS tra i due gruppi di trattamento non aveva una differenza statisticamente significativa. L'OS mediana era di 40,3 mesi nel braccio panobinostat + bortezomib + desametasone e 35,8 mesi nel braccio placebo + bortezomib + desametasone (hazard ratio: 0,94 (95% IC: 0,78, 1,14)).

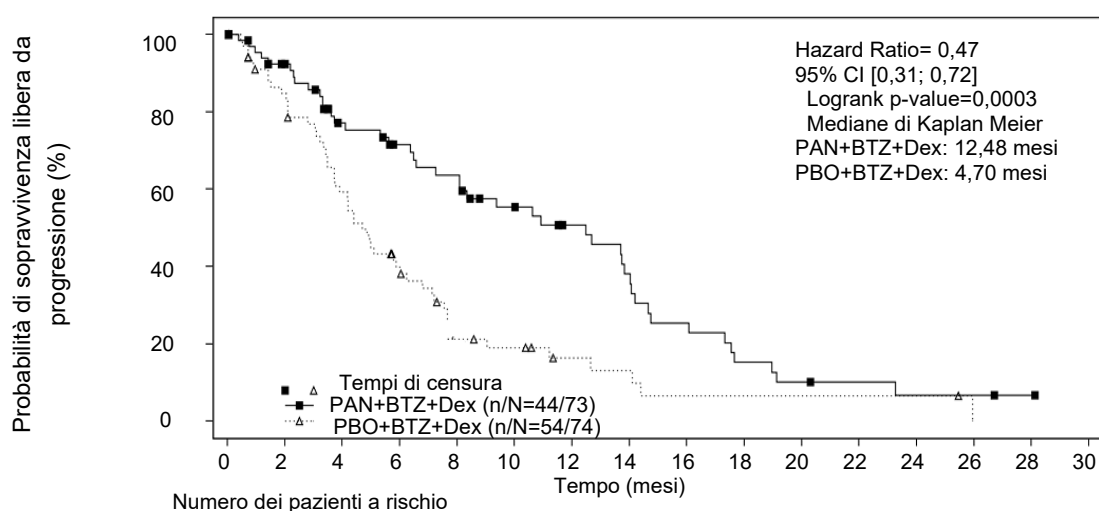
Nel sottogruppo pre-specificato di pazienti con precedente trattamento con bortezomib e un agente immunomodulante (N=193), il 76% dei pazienti aveva ricevuto almeno due precedenti regimi terapeutici. In questo sottogruppo di pazienti (N=147), la durata mediana del trattamento è stata di 4,5 mesi nel braccio panobinostat + bortezomib + desametasone e di 4,8 mesi nel braccio placebo + bortezomib + desametasone. La PFS mediana (95% IC) era 12,5 mesi (7,26, 14,03) nel braccio panobinostat + bortezomib + desametasone e 4,7 mesi (3,71, 6,05) nel braccio placebo + bortezomib + desametasone [HR: 0,47 (0,31, 0,72)]. Questi pazienti hanno avuto una mediana di 3 precedenti terapie. I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 8 e le curve di Kaplan Meier per PFS sono presentate nella Figura 2.

Tabella 8 Sopravvivenza libera da progressione nei pazienti che hanno ricevuto almeno due precedenti regimi terapeutici comprendenti bortezominb e un agente immunomodulante

	Farydak bortezomib e desametasone N=73	Placebo bortezomib e desametasone N=74
Sopravvivenza libera da progressione		
Mediana, mesi [95% IC]	12,5 [7,26, 14,03]	4,7 [3,71, 6,05]
Hazard ratio [95% IC] ¹		0,47 (0,31, 0,72)

¹ Hazard ratio ottenuto dal modello di Cox stratificato

Figura 2 Grafico di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione nei pazienti con mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno due precedenti regimi terapeutici comprendenti bortezomib e un agente immunomodulante



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

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

Nel sottogruppo di pazienti che ha ricevuto almeno due precedenti regimi terapeutici comprendenti bortezominb e un agente immunomodulante (n=147), il tasso di risposta complessiva usando i criteri EBMT modificati era 59% nel braccio panobinostat + bortezomib + desametasone e 39% nel braccio placebo + bortezomib + desametasone. I tassi di risposta sono riassunti nella Tabella 9.

Tabella 9 Tassi di risposta nei pazienti con mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno due precedenti regimi terapeutici comprendenti bortezominb e un agente immunomodulante

	Farydak bortezomib e desametasone N=73	Placebo bortezomib e desametasone N=74
Risposta complessiva [95% IC]	43 (59%) (46,8, 70,3)	29 (39%) (28, 51,2)
Risposta completa	6 (8%)	0
Risposta quasi completa	10 (14%)	6 (8%)
Risposta parziale	27 (37%)	23 (31%)

Efficacia clinica nei pazienti con mieloma multiplo refrattario a bortezomib (Studio DUS71 – Panorama 2)

Lo studio DUS71 era uno studio multicentrico di fase II, a due stadi, a braccio singolo, in aperto, con panobinostat orale (20 mg) in combinazione con bortezomib (1,3 mg/m²) e desametasone (20 mg) in 55 pazienti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, che erano refrattari a bortezomib e avevano ricevuto almeno due linee di terapia precedenti. I pazienti dovevano essere stati esposti a un immunomodulante - IMiD (lenalidomide o talidomide). La refrattarietà a bortezomib era definita come progressione della malattia durante o entro 60 giorni dall'ultima linea di terapia contenente bortezomib.

L'endpoint primario dello studio era la valutazione del tasso di risposta globale (ORR) dopo 8 cicli di terapia secondo i criteri mEBMT.

I pazienti erano stati pesantemente pretrattati e avevano ricevuto molteplici regimi precedenti (mediana: 4; range: 2-11). Tutti i 55 pazienti erano stati precedentemente trattati con bortezomib e almeno un IMiD (lenalidomide: 98,2%, talidomide: 69,1%). La maggior parte dei pazienti aveva ricevuto precedente trapianto (63,6%).

La durata mediana dell'esposizione al trattamento in studio è stata 4,6 mesi (range: 0,1-24,1 mesi). I pazienti hanno raggiunto un ORR (\geq PR (risposta parziale)) del 34,5% e del 52,7% (\geq MR (risposta minima)). Il tempo mediano alla risposta è stato di 1,4 mesi e la durata mediana della risposta è stata di 6,0 mesi. L'OS mediana era 17,5 mesi.

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Farydak in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica con mieloma multiplo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Panobinostat è rapidamente e quasi completamente assorbito con T_{max} raggiunto entro 2 ore dalla somministrazione orale in pazienti con neoplasia in stadio avanzato. La biodisponibilità orale assoluta di panobinostat è di circa il 21%. Dopo somministrazione orale, la farmacocinetica di panobinostat appare lineare nell'intervallo di dosi 10-30 mg, ma alle dosi più alte l'aumento dell'AUC è meno proporzionale alla dose.

L'esposizione complessiva di panobinostat e la variabilità tra paziente sono rimaste invariate con o senza cibo, mentre la C_{max} è stata ridotta del <45% e il T_{max} prolungato da 1 a 2,5 ore con il cibo (cioè sia con colazioni normali sia ad alto contenuto di grassi). Poiché il cibo non ha modificato la biodisponibilità complessiva (AUC), panobinostat può essere somministrato indipendentemente dal cibo nei pazienti oncologici.

Distribuzione

Panobinostat è moderatamente (circa il 90%) legato alle proteine plasmatiche umane. La sua frazione negli eritrociti è 0,60 *in vitro*, indipendente dalla concentrazione. Il volume di distribuzione di panobinostat allo steady state (V_{ss}) è di circa 1.000 litri sulla base di stime finali dei parametri nell'analisi farmacocinetica della popolazione.

Biotrasformazione

Panobinostat è estensivamente metabolizzato, e una grande frazione della dose è metabolizzata prima

di raggiungere la circolazione sistemica. Vie metaboliche rilevanti coinvolte nella biotrasformazione di panobinostat sono processi di riduzione, idrolisi, ossidazione e glucuronazione. Il metabolismo ossidativo di panobinostat ha svolto un ruolo meno rilevante, con circa il 40% della dose eliminata tramite questa via. Il citocromo P450 3A4 (CYP3A4) è il principale enzima ossidativo, con un minor coinvolgimento potenziale del CYP2D6 e 2C19.

Panobinostat rappresenta il 6-9% dell'esposizione correlata al medicinale nel plasma. La sostanza immodificata è considerata responsabile dell'attività farmacologica complessiva di panobinostat.

Eliminazione

Dopo una dose orale singola di [¹⁴C] panobinostat nei pazienti, il 29-51% della radioattività somministrata è stata escreta nelle urine e il 44-77% nelle feci. Panobinostat immodificato rappresenta il <2,5% della dose nelle urine e il <3,5% della dose nelle feci. Il resto è rappresentato dai metaboliti. La clearance renale apparente di panobinostat (CL_R/F) è risultata variare da 2,4 a 5,5 l/h. Panobinostat ha un'emivita terminale di eliminazione di circa 37 ore sulla base di stime finali dei parametri nell'analisi farmacocinetica della popolazione.

Categorie particolari di pazienti

Popolazione pediatrica

Panobinostat non è stato valutato in pazienti con mieloma multiplo al di sotto dei 18 anni di età.

Popolazione anziana

Nello studio clinico di fase III, 162 dei 387 pazienti erano di età uguale o superiore a 65 anni. Nell'insieme degli studi con panobinostat in monoterapia nel range di dose tra 10 mg e 80 mg, l'esposizione plasmatica di panobinostat nei pazienti di età uguale o inferiore a 65 anni era simile a quella dei pazienti di età superiore ai 65 anni.

Pazienti con compromissione epatica

L'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di panobinostat è stato valutato in uno studio di fase I, in 24 pazienti con tumori solidi e con vari gradi di compromissione epatica. La presenza di compromissione epatica lieve e moderata secondo classificazione NCI-CTEP ha aumentato l'esposizione plasmatica di panobinostat rispettivamente del 43% e del 105%. Per i pazienti con compromissione epatica severa non sono disponibili dati di farmacocinetica.

Pazienti con compromissione renale

L'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di panobinostat è stato valutato in uno studio di fase I, in 37 pazienti con tumori solidi con vari gradi di funzionalità renale. La presenza di compromissione renale lieve, moderata e severa basata sulla clearance basale della creatinina urinaria non ha aumentato l'esposizione plasmatica di panobinostat nei gruppi con compromissione renale lieve, moderata e severa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute

I sistemi eritropoietico, mielopoietico e linfatico sono stati identificati come gli organi bersaglio primari della tossicità conseguente alla somministrazione di panobinostat in ratti e cani. Modificazioni a carico della tiroide, inclusi i livelli di ormoni, sono stati osservati nei cani (diminuzione della triiodotironina (T3)) e nei ratti (diminuzione della triiodotironina (T3), della tetraiodotironina (T4) (maschi) e dell'ormone stimolante la tiroide (TSH)) ad esposizioni corrispondenti allo 0,07-2,2 della AUC osservata in clinica nell'uomo.

Carcinogenesi e mutagenesi

Non sono stati condotti studi di carcinogenesi con panobinostat. Panobinostat ha mostrato potenziale

mutageno nel test di Ames, effetti di endo-reduplicazione nei linfociti di sangue periferico umano *in vitro*. Inoltre, sono stati osservati danni al DNA *in vivo* in uno studio COMET in cellule di linfoma di topo L5178Y e in uno studio dei meccanismi molecolari dose-dipendenti in cellule di midollo osseo di topo. I risultati *in vitro* e *in vivo* sono attribuiti al meccanismo d'azione farmacologica.

Tossicità riproduttiva

Un aumento di riassorbimenti precoci è stato osservato nelle ratte (dosi ≥ 30 mg/kg). Atrofia prostatica accompagnata da una riduzione dei granuli secretori, e degenerazione testicolare, oligospermia e aumento dei detriti nell'epididimo sono state osservate nei cani a esposizioni corrispondenti allo 0,41-0,69 della AUC clinica nell'uomo e non completamente reversibili dopo un periodo di recupero di 4 settimane.

Sulla base dei dati sugli animali, si prevede che la probabilità di panobinostat di aumentare il rischio di morte fetale e anomalie dello sviluppo scheletrico sia elevata. Mortalità embriofetale e aumenti di anomalie scheletriche (sternebre in eccesso, costole in eccesso, aumenti di variazioni scheletriche minori, ossificazione ritardata, e variazioni delle sternebre) sono state osservate al di sopra di esposizioni corrispondenti allo 0,25 dell'AUC clinica nell'uomo.

Gli effetti di panobinostat sul travaglio e la crescita post-natale e la maturazione non sono stati valutati in studi su animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Magnesio stearato
Mannitolo
Cellulosa microcristallina
Amido pregelatinizzato (mais)

Involucro della capsula

Farydak 10 mg capsule rigide

Gelatina
Titanio diossido (E171)
Blu brillante FCF (E133)
Ferro ossido giallo (E172)

Farydak 15 mg capsule rigide

Gelatina
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)

Farydak 20 mg capsule rigide

Gelatina
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido rosso (E172)

Inchiostro della stampa

Ferro ossido nero (E172)
Glicole propilenico (E1520)
Ceralacca

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PCTFE/Alu contenenti 6 capsule.

Confezioni da 6, 12 o 24 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Vienna
Austria

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Farydak 10 mg capsule rigide

EU/1/15/1023/001-003

Farydak 15 mg capsule rigide

EU/1/15/1023/004-006

Farydak 20 mg capsule rigide

EU/1/15/1023/007-009

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 agosto 2015

Data dell'ultimo rinnovo: 28 aprile 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Siegfried Barbera, S.L.
1 Ronda de Santa Maria, 158
08210 Barberà del Vallès
Barcellona, Spagna

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima della commercializzazione di Farydak il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in ciascuno Stato membro deve concordare con le proprie autorità competenti il contenuto e il formato del materiale educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma.

Il programma educativo è finalizzato alla gestione del rischio di errore terapeutico.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in ciascuno Stato membro dove Farydak è commercializzato tutti i pazienti/medici che si prevede utilizzeranno Farydak abbiano accesso al/siano provvisti del seguente materiale educativo:

- Materiale informativo per il paziente

Il materiale informativo per il paziente deve contenere:

- Opuscolo informativo per il paziente
- Promemoria per il paziente
- **Il promemoria per il paziente** deve contenere istruzioni sui seguenti messaggi chiave:
 - Come acquisire familiarità con il promemoria: questa sezione fornisce una panoramica generale del promemoria e del suo scopo.
 - Come utilizzare il promemoria: questa sezione fornisce una panoramica generale su come utilizzare il promemoria.
 - Come assumere il farmaco in accordo con la prescrizione: questa sezione fornisce indicazioni su come compilare il promemoria.
 - Raccomandazione di portare il promemoria ad ogni visita: questa sezione ricorda al paziente di portare il promemoria al medico ad ogni visita.
 - Una tabella che descrive il regime di trattamento per ciascun giorno del ciclo con uno spazio per il paziente per annotare quale farmaco ha preso.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Farydak 10 mg capsule rigide
panobinostat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene panobinostat lattato anidro equivalente a 10 mg di panobinostat.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

6 capsule
12 capsule
24 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico: maneggiare con cautela.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Vienna
Austria

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1023/001	6 capsule
EU/1/15/1023/002	12 capsule
EU/1/15/1023/003	24 capsule

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Farydak 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTERS

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Farydak 10 mg capsule
panobinostat

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

zr pharma& GmbH

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Settimana 1
Settimana 2
Settimana 3
Giorno 1
Giorno 2
Giorno 3
Giorno 4
Giorno 5
Giorno 6
Giorno 7
Giorno 8
Giorno 9
Giorno 10
Giorno 11
Giorno 12
Giorno 13
Giorno 14
Giorno 15
Giorno 16
Giorno 17
Giorno 18
Giorno 19
Giorno 20
Giorno 21

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Farydak 15 mg capsule rigide
panobinostat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene panobinostat lattato anidro equivalente a 15 mg di panobinostat.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

6 capsule
12 capsule
24 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico: maneggiare con cautela.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Vienna
Austria

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1023/004	6 capsule
EU/1/15/1023/005	12 capsule
EU/1/15/1023/006	24 capsule

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Farydak 15 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTERS

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Farydak 15 mg capsule
panobinostat

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

zr pharma& GmbH

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Settimana 1
Settimana 2
Settimana 3
Giorno 1
Giorno 2
Giorno 3
Giorno 4
Giorno 5
Giorno 6
Giorno 7
Giorno 8
Giorno 9
Giorno 10
Giorno 11
Giorno 12
Giorno 13
Giorno 14
Giorno 15
Giorno 16
Giorno 17
Giorno 18
Giorno 19
Giorno 20
Giorno 21

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Farydak 20 mg capsule rigide
panobinostat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene panobinostat lattato anidro equivalente a 20 mg di panobinostat.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

6 capsule
12 capsule
24 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico: maneggiare con cautela.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Vienna
Austria

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1023/007	6 capsule
EU/1/15/1023/008	12 capsule
EU/1/15/1023/009	24 capsule

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Farydak 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTERS

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Farydak 20 mg capsule
panobinostat

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

zr pharma& GmbH

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Settimana 1
Settimana 2
Settimana 3
Giorno 1
Giorno 2
Giorno 3
Giorno 4
Giorno 5
Giorno 6
Giorno 7
Giorno 8
Giorno 9
Giorno 10
Giorno 11
Giorno 12
Giorno 13
Giorno 14
Giorno 15
Giorno 16
Giorno 17
Giorno 18
Giorno 19
Giorno 20
Giorno 21

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Farydak 10 mg capsule rigide
Farydak 15 mg capsule rigide
Farydak 20 mg capsule rigide
panobinostat

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Farydak e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Farydak
3. Come prendere Farydak
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Farydak
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Farydak e a cosa serve

Che cos'è Farydak

Farydak è un medicinale antineoplastico che contiene il principio attivo panobinostat, che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati pan-inibitori delle deacetilasi.

A cosa serve Farydak

Farydak è utilizzato per il trattamento di pazienti adulti con un raro tipo di cancro del sangue chiamato mieloma multiplo. Il mieloma multiplo è una malattia delle plasmacellule (un tipo di cellule del sangue) che crescono senza controllo nel midollo osseo.

Farydak blocca la crescita delle plasmacellule cancerose e riduce il numero di cellule tumorali.

Farydak è sempre utilizzato insieme ad altri due medicinali: bortezomib e desametasone.

Se ha delle domande su come agisce Farydak o sul perché le è stato prescritto, si rivolga al medico o al farmacista.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Farydak

Non prenda Farydak:

- se è allergico a panobinostat o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se sta allattando con latte materno.

Avvertenze e precauzioni

Segua attentamente tutte le istruzioni del medico.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Farydak:

- se ha problemi al fegato o ha avuto malattie del fegato.
- se ha problemi al cuore o al battito cardiaco, come battito cardiaco irregolare o una condizione chiamata sindrome del QT lungo.
- se ha un'infezione batterica, virale o fungina.
- se ha problemi gastrointestinali, come diarrea, nausea o vomito.
- se ha problemi di coagulazione del sangue (disturbo della coagulazione).

Informi immediatamente il medico o il farmacista durante il trattamento con Farydak:

- se nota qualsiasi segno di un problema gastrointestinale.
- se nota qualsiasi segno di un problema al fegato.
- se nota qualsiasi segno di un'infezione.
- se nota qualsiasi segno di un problema al cuore.

La lista dei sintomi associati è fornita nel paragrafo 4, Possibili effetti indesiderati.

Il medico può aver bisogno di modificare la dose, interrompere temporaneamente o interrompere completamente il trattamento con Farydak nel caso si manifestino effetti indesiderati.

Monitoraggio durante il trattamento con Farydak

Durante il trattamento con Farydak farà regolari esami del sangue. Questi servono per:

- verificare che il fegato funzioni bene (misurando i livelli ematici di bilirubina e transaminasi, che sono sostanze prodotte dal fegato).
- verificare la quantità di alcune cellule del sangue (globuli bianchi, globuli rossi, piastrine).
- verificare il livello degli elettroliti (come potassio, magnesio, fosfato) nell'organismo.
- verificare che la tiroide e la ghiandola pituitaria funzionino bene (misurando i livelli degli ormoni tiroidei nel sangue).

Sarà controllata anche la frequenza cardiaca usando uno strumento che misura l'attività elettrica del cuore (chiamato ECG).

Bambini e adolescenti

Farydak non deve essere utilizzato in bambini o adolescenti sotto i 18 anni di età.

Altri medicinali e Farydak

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi i medicinali ottenuti senza una prescrizione, come vitamine o integratori a base di erbe, perché possono interagire con Farydak.

In particolare informi il medico o il farmacista se sta assumendo qualcuno dei seguenti medicinali:

- medicinali usati per il trattamento delle infezioni, comprese le infezioni fungine (come ad esempio ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo o posaconazolo) e alcune infezioni batteriche (come ad esempio antibiotici come claritromicina o telitromicina). Medicinali usati per il trattamento della tubercolosi, come ad esempio rifabutina o rifampicina.
- medicinali usati per bloccare crisi epilettiche o convulsivi (antiepilettici come ad esempio carbamazepina, perfenazina, fenobarbital o fenitoina).
- medicinali usati per il trattamento dell'HIV, come ritonavir o saquinavir.
- medicinali usati per il trattamento della depressione, come ad esempio nefazodone.
- erba di San Giovanni, un medicinale erboristico usato per il trattamento della depressione.
- medicinali per prevenire la coagulazione del sangue chiamati anticoagulanti, come warfarin o eparina.
- medicinali usati per il trattamento della tosse, come destrometorfano.
- medicinali usati per il trattamento del battito cardiaco irregolare, come amiodarone, disopiramide, procainamide, chinidina, propafenone o sotalolo.
- medicinali che possono avere un effetto indesiderato sul cuore (chiamato prolungamento del QT), come ad esempio cloroquina, alofantrina, metadone, moxifloxacina, bepridil o pimozide.
- medicinali usati per il trattamento dell'ipertensione, come ad esempio metoprololo o nebivololo.
- medicinali usati per il trattamento di gravi problemi di salute mentale, come risperidone.

- medicinali usati per il trattamento del cancro al seno, come tamoxifene.
- medicinali usati per il trattamento della nausea e del vomito come dolasetron, granisetron, ondansetron o tropisetron; questi possono anche avere un effetto indesiderato sul cuore (prolungamento del QT).
- atomoxetina, un medicinale usato per il trattamento del disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività

Questi medicinali devono essere usati con cautela o può essere necessario evitarli durante il trattamento con Farydak. Se sta prendendo uno qualsiasi di questi medicinali, il medico può prescrivere un medicinale diverso durante il trattamento con Farydak.

Chieda al medico o al farmacista se non è sicuro che il medicinale che sta assumendo è uno dei medicinali sopra elencati.

Durante il trattamento con Farydak, deve anche informare il medico o il farmacista se le è stato prescritto un altro medicinale che non aveva già preso.

Farydak con cibi e bevande

Non deve mangiare la carambola (frutto stella), il melograno o il pompelmo o bere il succo di melograno o di pompelmo durante il trattamento con Farydak poiché possono aumentare la quantità di medicinale che passa nel sangue.

Gravidanza e allattamento

A causa del potenziale rischio di morte o di malformazione del feto, Farydak non deve essere assunto durante:

- **Gravidanza**

Farydak non deve essere assunto durante la gravidanza, a meno che il potenziale beneficio per la madre sia superiore al potenziale rischio per il bambino. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico. Il medico discuterà con lei i possibili rischi di prendere Farydak durante la gravidanza.

- **Allattamento**

Non deve assumere Farydak se sta allattando con latte materno.

Contracezione per donne e uomini

A causa del potenziale rischio di morte o di malformazione del feto, è necessario utilizzare i seguenti metodi di contraccezione durante l'assunzione di Farydak:

- **Per le donne che assumono Farydak**

Se è una donna sessualmente attiva, deve effettuare un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con Farydak e utilizzare un metodo contraccettivo molto efficace durante il trattamento con Farydak. Deve utilizzarlo anche per tre mesi dopo aver interrotto l'assunzione di Farydak. Discuta con il medico quale è il metodo migliore per lei da usare. Se utilizza un contraccettivo ormonale deve utilizzare in aggiunta anche un metodo contraccettivo di barriera (come ad esempio preservativo o diaframma).

- **Per gli uomini che assumono Farydak**

Se è un uomo sessualmente attivo, deve utilizzare il preservativo durante il trattamento con Farydak. Deve farlo anche per sei mesi dopo aver interrotto l'assunzione di Farydak. Se la sua partner è in grado di iniziare una gravidanza deve utilizzare un metodo contraccettivo molto efficace durante il suo trattamento e per i sei mesi successivi. Informi immediatamente il medico se la sua partner inizia una gravidanza mentre lei sta assumendo Farydak o durante i sei mesi successivi al trattamento con Farydak.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Farydak può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Se avverte

capogiri durante l'assunzione di questo medicinale, non si metta alla guida di un veicolo nè utilizzi strumenti o macchinari.

3. Come prendere Farydak

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto prenderne

- Farydak viene preso nel corso di 21 giorni (2 settimane consecutive seguite da 1 settimana di sospensione) – questo è chiamato un ciclo di trattamento.
- Non prendere il medicinale ogni giorno.
- Sulla base della raccomandazione del medico, la dose di Farydak è 20 mg o 15 mg o 10 mg, da prendere una volta al giorno nei giorni 1, 3, 5, 8, 10 e 12 del ciclo di 21 giorni.
- Non prendere Farydak nella Settimana 3.
- Dopo la Settimana 3 iniziare un nuovo ciclo come indicato nelle Tabelle 1 e 2 qui sotto.
- Si prega di fare riferimento alla Tabella 1 per i cicli da 1 a 8 e alla Tabella 2 per i cicli da 9 a 16.

Tabella 1 Schema del trattamento raccomandato di Farydak in associazione con bortezomib e desametasone (cicli 1-8)

Cicli 1-8 (cicli di 3 settimane)	Settimana 1 Giorni						Settimana 2 Giorni						Settimana 3
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Farydak													Periodo di riposo
Bortezomib													Periodo di riposo
Desametasone													Periodo di riposo

Tabella 2 Schema del trattamento raccomandato di Farydak in associazione con bortezomib e desametasone (cicli 9-16).

Cicli 9-16 (cicli di 3 settimane)	Settimana 1 Giorni						Settimana 2 Giorni						Settimana 3
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Farydak													Periodo di riposo
Bortezomib													Periodo di riposo
Desametasone													Periodo di riposo

Il medico le dirà esattamente quante capsule di Farydak è necessario prendere. Non modifichi la dose senza parlarne con il medico.

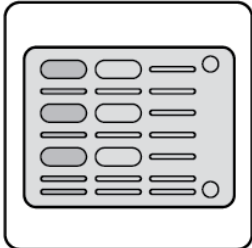
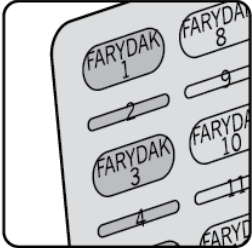
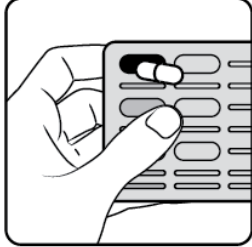
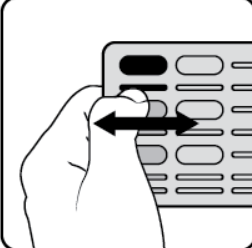
Prenda Farydak una volta al giorno alla stessa ora ogni giorno solo nei giorni previsti.

Assunzione del medicinale

- Inghiottire le capsule intere con un bicchiere d'acqua.
- Il medicinale può essere preso con o senza cibo.
- Non masticare o schiacciare le capsule.

Se dovesse vomitare dopo aver inghiottito le capsule di Farydak, non prenda più capsule fino alla dose successiva prescritta.

Come utilizzare il blister di Farydak

	Un blister di Farydak = 3 settimane = 1 ciclo
	I giorni del ciclo sono numerati sul blister. Prendere Farydak nei giorni 1, 3 e 5 e nei giorni 8, 10 e 12.
	Spingere la capsula di Farydak fuori dall'alloggiamento nei giorni 1, 3 e 5 della settimana 1 e nei giorni 8, 10 e 12 della settimana 2.
	Per aiutarla a tenere traccia dello schema di trattamento, nei giorni in cui non deve prendere Farydak, compreso il periodo di riposo della settimana 3, incida con l'unghia le cavità vuote corrispondenti.

Per quanto tempo prendere Farydak

Continuare a prendere Farydak per tutto il tempo per il quale le è stato prescritto dal medico. Questo è un trattamento a lungo termine con 16 cicli (48 settimane). Il medico controllerà le sue condizioni per vedere se il trattamento sta funzionando. Se ha domande su quanto a lungo prendere Farydak, si rivolga al medico o al farmacista.

Se prende più Farydak di quanto deve

Se ha preso accidentalmente più capsule di quante doveva, o se qualcun altro ha assunto accidentalmente il medicinale, contatti il medico o vada in ospedale immediatamente. Prenda la confezione e questo foglio illustrativo. Può essere necessario un trattamento medico.

Se dimentica di prendere Farydak

- Se sono trascorse meno di 12 ore da quando avrebbe dovuto prendere il medicinale, prenda la dose dimenticata appena se ne ricorda. Poi continui ad assumere il medicinale come al solito.
- Se sono trascorse più di 12 ore da quando avrebbe dovuto prendere il medicinale, non prenda la dose dimenticata. Poi continui ad assumere il medicinale come al solito.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Non prenda mai una dose dimenticata di Farydak in uno dei giorni in cui non è prevista alcuna dose di Farydak.

Informi il medico di tutte le dosi che ha dimenticato durante ciascun ciclo di trattamento di 21 giorni.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi

INTERROMPA l'assunzione di Farydak e cerchi immediatamente aiuto medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti:

- difficoltà a respirare o a deglutire, gonfiore di viso, labbra, lingua o gola, forte prurito della pelle, con eruzione cutanea rossa o rigonfiamenti cutanei (segni potenziali di una reazione allergica)
- forte mal di testa, debolezza o paralisi degli arti o del viso, difficoltà di parola, improvvisa perdita di coscienza (potenziali segni di problemi del sistema nervoso come sanguinamento o gonfiore nel cranio e nel cervello)
- respirazione veloce, sensazione di capogiro
- improvviso dolore schiacciante al petto, sensazione di stanchezza, battito cardiaco irregolare (potenziali segni di un attacco di cuore)
- tosse con sangue, stitico di sangue dal naso (segni di sanguinamento nei polmoni)
- vomitare sangue, feci nere o con sangue, passaggio di sangue vivo attraverso l'ano, di solito nelle o con le feci (segni di sanguinamento gastrointestinale)
- difficoltà nella respirazione con colorazione blu intorno alla bocca, che potrebbe portare a perdita di coscienza (segno di gravi problemi polmonari)
- febbre, dolore al torace, aumento della frequenza cardiaca, diminuzione della pressione sanguigna, respiro corto o respirazione rapida (segni di avvelenamento del sangue, noto anche come sepsi)
- dolore o fastidio al petto, cambiamenti nel battito cardiaco (più veloce o più lento), palpitazioni, testa leggera, svenimenti, capogiri, colorazione blu delle labbra, respiro corto, gonfiore degli arti inferiori o della pelle (segni di problemi cardiaci)

Informi immediatamente il medico o il farmacista se osserva uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- dolore allo stomaco o all'addome, nausea, diarrea, vomito, feci nere o con sangue, stitichezza, bruciori di stomaco, gonfiore o distensione dell'addome (segni di problemi gastrointestinali)
- sintomi nuovi o peggiorati quali tosse, con o senza muco, febbre, respirazione difficile o dolorosa, sibili, dolore al petto durante la respirazione, mancanza di respiro o difficoltà respiratoria, dolore o sensazione di bruciore durante la minzione, sensazione esagerata di dover urinare, sangue nelle urine (segni di infezione nei polmoni o del tratto urinario)
- febbre, mal di gola, o ulcere in bocca a causa di infezioni (segni di un basso livello di globuli bianchi)
- sanguinamento improvviso o lividi sotto la pelle (segni di bassi livelli di piastrine nel sangue)
- diarrea, dolore addominale, febbre (segni di infiammazione del colon)
- sensazione di testa leggera, in particolare alzandosi in piedi (un segno di bassa pressione sanguigna)
- sensazione di sete, scarsa emissione di urina, perdita di peso, pelle arrossata secca, irritabilità (segni di disidratazione)
- gonfiore alle caviglie (segno di un basso livello di albumina nel sangue noto come ipoalbuminemia)
- sensazione di stanchezza, prurito, ingiallimento della pelle e della parte bianca degli occhi, nausea o vomito, perdita di appetito, dolore nella parte destra dello stomaco, urine scure o marroni, sanguinamento o lividi più frequenti del normale (segni di un problema al fegato)
- emissione di urina severamente diminuita, gonfiore delle gambe (segni di un problema renale)
- debolezza muscolare, spasmi muscolari, battito cardiaco inusuale (segni di cambiamenti del livello di potassio nel sangue)

Altri possibili effetti indesiderati

Se uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati di seguito diventa severo, informi il medico o il farmacista.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- sensazione di stanchezza (affaticamento), pallore cutaneo. Questi potrebbero essere i segni di un basso livello di globuli rossi.
- diminuzione dell'appetito o perdita di peso
- difficoltà ad addormentarsi o a rimanere addormentato (insonnia)
- cefalea
- sensazione di capogiro, stanchezza o debolezza
- vomito, nausea, disturbi di stomaco, cattiva digestione
- gonfiore delle gambe o delle braccia
- riduzione del livello di fosfato o di sodio nel sangue

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- eruzione di piccole vescicole riempite di fluido sulla pelle arrossata, bocca o gengive (segni di una infezione virale potenzialmente severa)
- orecchio infiammato, sangue dal naso o sanguinamento nella parte bianca degli occhi, lividi, pelle infiammata a seguito di infezione (eruzione cutanea, pelle arrossata, nota anche come eritema)
- dolore addominale, diarrea, gonfiore o distensione dell'addome (segni di infiammazione del rivestimento interno dello stomaco)
- mugugno orale (infezione da candida della bocca)
- sensazione di sete, elevata produzione di urina, aumento dell'appetito con perdita di peso (segni di alti livelli di zucchero nel sangue)
- rapido aumento di peso, gonfiore di mani, caviglie, piedi o viso (segni di ritenzione idrica)
- riduzione del livello di calcio nel sangue, che talvolta provoca crampi
- tremore incontrollato del corpo
- palpitazioni
- rumori fatti dai polmoni durante la respirazione, tipo schiocco, crepitio, scricchiolio
- labbra secche e screpolate
- secchezza della bocca o modifiche del senso del gusto
- flatulenza
- dolore o infiammazione articolare
- sangue nelle urine (segno di un problema renale)
- incapacità di controllare il flusso dell'urina a causa di perdita o debole controllo della vescica
- brividi
- aumento di peso, sensazione di stanchezza, perdita di capelli, debolezza muscolare, sensazione di freddo (segni di ridotta attività della tiroide nota come ipotiroidismo)
- generale sensazione di malessere
- aumento del livello di acido urico nel sangue
- riduzione del livello di magnesio nel sangue
- aumento del livello di creatinina nel sangue
- aumento dei livelli ematici degli enzimi del fegato alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) o fosfatasi alcalina (ALP).

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- macchie piane sottocutanee a capocchia di spillo di colore rosso o viola

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Farydak

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister.
- Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
- Non usi questo medicinale se nota eventuali danni all'imballaggio o se ci sono segni di manomissione.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Farydak

- Il principio attivo di Farydak è panobinostat.
- Ogni capsula rigida di Farydak 10 mg contiene panobinostat lattosio anidro equivalente a 10 mg di panobinostat. Gli altri componenti sono: magnesio stearato, mannitolo, cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato, gelatina, titanio diossido (E171), blu brillante FCF (E133), ferro ossido giallo (E172), ferro ossido nero (E172), glicole propilenico (E1520), ceralacca.
- Ogni capsula rigida di Farydak 15 mg contiene panobinostat lattosio anidro equivalente a 15 mg di panobinostat. Gli altri componenti sono: magnesio stearato, mannitolo, cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato, gelatina, titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172), ferro ossido rosso (E172), ferro ossido nero (E172), glicole propilenico (E1520), ceralacca.
- Ogni capsula rigida di Farydak 20 mg contiene panobinostat lattosio anidro equivalente a 20 mg di panobinostat. Gli altri componenti sono: magnesio stearato, mannitolo, cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato, gelatina, titanio diossido (E171), ferro ossido rosso (E172), ferro ossido nero (E172), glicole propilenico (E1520), ceralacca.

Descrizione dell'aspetto di Farydak e contenuto della confezione

Farydak 10 mg capsule rigide sono capsule opache verde chiaro (15,6–16,2 mm), contenenti polvere da bianca a quasi bianca, con marcatura circolare "LBH 10 mg" di colore nero sul cappuccio e due bande circolari di colore nero sul corpo, fornite in blisters.

Farydak 15 mg capsule rigide sono capsule opache arancioni (19,1–19,7 mm), contenenti polvere da bianca a quasi bianca, con marcatura circolare "LBH 15 mg" di colore nero sul cappuccio e due bande circolari di colore nero sul corpo, fornite in blisters.

Farydak 20 mg capsule rigide sono capsule opache rosse (19,1–19,7 mm), contenenti polvere da bianca a quasi bianca, con marcatura circolare "LBH 20 mg" di colore nero sul cappuccio e due bande circolari di colore nero sul corpo, fornite in blisters.

Le seguenti confezioni sono disponibili: confezioni di blister contenenti 6, 12 o 24 capsule.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Vienna
Austria

Produttore

Siegfried Barbera, S.L.
1 Ronda de Santa Maria, 158
08210 Barberà del Vallès
Barcelona, Spagna

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>