

**ANNESS 1**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Farydak 10 mg kapsuli iebša  
Farydak 15 mg kapsuli iebša  
Farydak 20 mg kapsuli iebša

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Farydak 10 mg kapsuli iebša

Kull kapsula iebša fiha l-panobinostat lactate anhydrous ekwivalenti għal 10 mg panobinostat.

Farydak 15 mg kapsuli iebša

Kull kapsula iebša fiha l-panobinostat lactate anhydrous ekwivalenti għal 15 mg panobinostat.

Farydak 20 mg kapsuli iebša

Kull kapsula iebša fiha l-panobinostat lactate anhydrous ekwivalenti għal 20 mg panobinostat.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebša (kapsula).

Farydak 10 mg kapsuli iebša

Kapsula tal-ġelatina iebša opaka ta' lewn aħdar ċar (15.6–16.2 mm) li fiha trab abjad għal kważi abjad, b'kitba radjali "LBH 10 mg" b'linka sewda fuq it-tapp u b'żewġ strixxi radjali b'linka sewda mal-qafas.

Farydak 15 mg kapsuli iebša

Kapsula tal-ġelatina iebša opaka ta' lewn oraġġjo (19.1–19.7 mm) li fiha trab abjad għal kważi abjad, b'kitba radjali "LBH 15 mg" b'linka sewda fuq it-tapp u b'żewġ strixxi radjali b'linka sewda mal-qafas.

Farydak 20 mg kapsuli iebša

Kapsula tal-ġelatina iebša opaka ta' lewn aħmar (19.1–19.7 mm) li fiha trab abjad għal kważi abjad, b'kitba radjali "LBH 20 mg" b'linka sewda fuq it-tapp u b'żewġ strixxi radjali b'linka sewda mal-qafas.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Farydak, flimkien ma' bortezumib u dexamethasone, hu indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'mijeloma multipla li rkadew jew ma fiqix wara li diġà ngħataw mill-inqas żewġ reġimi li jinkludu bortezumib u aġent immunomodulatorju.

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

It-trattament b'Farydak għandu jinbeda minn tabib bl-esperjenza fl-għoti ta' terapiji għal kontra l-kanċer.

### Požoloġija

Id-doża inizjali rrakkomandata ta' panobinostat hi ta' 20 mg, meħuda mill-ħalq darba kuljum, fl-1<sup>el</sup>, it-3<sup>et</sup>, il-5<sup>es</sup>, it-8<sup>n</sup>, l-10<sup>ar</sup> u fit-12-il ġurnata ta' kull ċiklu ta' 21 jum. Għall-ewwel il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati għal tmien ċikli. Hu rrakkomandat li pazjenti li jkollhom benefiċċju kliniku jkomplu t-trattament għal tmien ċikli oħra. It-tul sħiħ tat-trattament hu sa 16-il ċiklu (48 ġimgha).

Panobinostat jinghata flimkien ma' bortezomib u dexamethasone, kif jidher f'Tabelli 1 u 2. Wieħed għandu jikkonsulta l-informazzjoni dwar kif jinghatw bortezomib u dexamethasone qabel ma jinghata trattament ikkombinat bil-għan li ssir evalwazzjoni dwar jekk hux meħtieġ tnaqqis fid-doża.

Id-doża rrakkomandata ta' bortezomib hi ta' 1.3 mg/m<sup>2</sup> mogħtija bħala injezzjoni. Id-doża rrakkomandata għal dexamethasone hi 20 mg meħuda mill-ħalq fuq stonku mimli.

**Tabella 1 Skeda tad-doża rrakkomandata ta' panobinostat flimkien ma' bortezomib u dexamethasone (ċikli 1-8)**

Ċikli 1-8 (ċikli ta' 3 ġimghat)	Ġimgha 1 Ġranet						Ġimgha 2 Ġranet						Ġimgha 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Mistrieħ
Bortezomib	1			4			8			11			Mistrieħ
Dexamethasone	1	2		4	5		8	9		11	12		Mistrieħ

**Tabella 2 Skeda tad-doża rrakkomandata ta' panobinostat flimkien ma' bortezomib u dexamethasone (ċikli 9-16)**

Ċikli 9-16 (ċikli ta' 3 ġimghat)	Ġimgha 1 Ġranet						Ġimgha 2 Ġranet						Ġimgha 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Mistrieħ
Bortezomib	1						8						Mistrieħ
Dexamethasone	1	2					8	9					Mistrieħ

### Rakkomandazzjonijiet ta' monitoraġġ

#### *L-għadd ta' ċelloli ħomor*

Għandu jkun stabbilit l-għadd sħiħ ta' ċelloli fid-demmm qabel it-tnedija tat-trattament b'panobinostat. L-għadd tal-plejtlits fil-linja bażi għandu jkun ta'  $\geq 100 \times 10^9/l$  u l-għadd assolut ta' newtrofilu fil-linja bażi (ANC) ta'  $\geq 1.0 \times 10^9/l$ . L-għadd sħiħ ta' ċelloli tad-demmm għandu jkun evalwat b'mod frekwenti matul it-trattament (b'mod partikulari qabel kull injezzjoni ta' bortezomib, jiġifieri fil-jiem 1, 4, 8 u 11 ta' ċikli 1 sa 8 u fil-jiem 1 u 8 ta' ċikli 9 sa 16), b'mod speċjali għal tromboċitopenija (ara sezzjoni 4.4). Qabel ma jinbeda kull ċiklu ta' terapija b'panobinostat flimkien ma' bortezomib u dexamethasone, l-għadd tal-plejtlits għandu jkun mill-inqas  $\geq 100 \times 10^9/l$  (ara sezzjoni 4.4). Għandu jiġi kkunsidrat għadd ta' demmm addizzjonali matul il-"perjodu ta' mistrieħ" – eż. fil-jiem 15 u/jew 18, speċjalment f'pazjenti  $\geq 65$  sena u pazjenti b'għadd ta' plejtlits fil-linja bażi inqas minn  $150 \times 10^9/l$ .

#### *ECG*

Panobinostat jista' jżid l-intervall tal-QTc (ara sezzjoni 4.4). Għaldaqstant għandu jsir ECG qabel ma tinbeda t-terapija u wara jibqa' jsir minn żmien għal żmien qabel kull ċiklu ta' trattament. Il-QTcF għandhu jkun ta'  $< 480$  msek qabel it-tnedija tat-trattament b'panobinostat (ara t-taqsimu ta' hawn taħt dwar l-aġġustament tad-doża u s-sezzjoni 4.4).

#### *L-elettroliti tad-demm*

L-elettroliti tad-demm, b'mod speċjali l-potassju, il-manjeżju u l-fosfru, għandhom jitkejlu fil-linja bażi kif ukoll jiġu monitorati minn żmien għal żmien hekk kif indikat klinikament, b'mod speċjali f'pazjenti bid-dijarea. Il-valuri anormali għandhom ikunu korretti kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.4).

#### *Testijiet tal-funzjoni tal-fwied*

Għandu jsir monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied qabel ma jingħata t-trattament u għandu jibqa' jsir b'mod regolari waqt it-trattament kif indikat klinikament, b'mod speċjali f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.4).

#### *Testijiet tal-funzjoni tat-tirojde*

Gie rrapportat ipotirojdiżmu hafif f'pazjenti li ngħataw trattament b'panobinostat + bortezumib + dexamethasone fl-Istudju D2308; xi pazjenti kienu jeħtieġu trattament (ara sezzjoni 4.4). Il-funzjoni tat-tirojde u l-funzjoni pitwitarja għandhom jiġu mmonitorjati billi jitkejlu l-livelli tal-ormoni (eż. free T4 u TSH) kif indikat klinikament.

#### *Aġġustamenti tad-doża*

Jista' jkun hemm bżonn li tinbidel id-doża u/jew l-iskeda tat-trattament skont it-tollerabbiltà tal-individwu. Gandha ssir jiddeċiedi klinika dwarkif se jtkompla t-trattament meta l-pazjent ikollu reazzjoni avversa minhabba l-medicina.

Jekk ikun hemm bżonn li titnaqqas id-doża, id-doża ta' panobinostat għandha titnaqqas bil-mod il-mod b'5 mg kull darba (jiġifieri minn 20 mg għal 15 mg jew minn 15 mg għal 10 mg). Id-doża m'għandhiex titnaqqas għal taħt l-10 mg u għandha tinzamm l-istess skeda ta' trattament (ċiklu ta' trattament ta' 3 ġimgħat).

#### *Tromboċitopenija*

L-għadd tal-plejtlits għandu jkun evalwat qabel kull doża ta' bortezumib (jiġifieri fil-jiem 1, 4, 8 u 11 taċ-ċikli 1-8, ara Tabella 1, u fil-jiem 1 u 8 taċ-ċikli 9-16, ara Tabella 2). Jekk il-pazjenti jkollhom tromboċitopenija, jista' jkun hemm bżonn li panobinostat jitwaqqaf temporanjament u d-doża ta' wara jaf ikollha bżonn titnaqqas (ara Tabella 3). F'pazjenti bl-għadd tal-plejtlits  $<50 \times 10^9/l$  (ikkumplikat bi fsada) jew  $<25 \times 10^9/l$ , it-terapija b'Farydak għandha titwaqqaf u titkompla b'doża mnaqqsa wara li l-pazjent jirkupra għal għadd ta' plejtlits  $\geq 50 \times 10^9/l$ . L-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat mill-inqas darbtejn fil-ġimgħa sa  $\geq 50 \times 10^9/l$ . Jaf ikun hemm bżonn ta' trasfużjonijiet tal-plejtlits, jekk indikat klinikament (ara sezzjoni 4.4). Wieħed għandu jqis li jwaqqaf it-trattament jekk it-tromboċitopenija ma titjiebx minkejja t-tibdiliet fit-trattament kif imfisser hawn taħt u/jew il-pazjent ikollu bżonn ta' trasfużjonijiet tad-demm b'mod ripetut. Barra minn hekk, jista' jkun meħtieġ aġġustament tad-doża ta' bortezumib (ara s-SKP ta' bortezumib u Tabella 3).

**Tabella 3 Tibdil tad-doża rakkomandat għal tromboċitopenija**

Il-grad ta' tromboċitopenija dakinhar tat-trattament	Tibdil tad-doża inizjali ta' panobinostat	Doża ta' panobinostat meta l-pazjent jirkupra għal grad 2 ta' tromboċitopenija ( $\geq 50 \times 10^9/l$ )	Tibdil tad-doża inizjali ta' bortezomib	Doża ta' bortezomib meta l-pazjent jirkupra għal grad 2 ta' tromboċitopenija ( $\geq 50 \times 10^9/l$ )	
				Doża waħda maqbuża	Aktar minn doża waħda maqbuża
Grad 3 fil-plejtlits $< 50 \times 10^9/l$ bi fsada	Tihux id-doża	Kompli bid-doża mnaqqsa	Tihux id-doża	Kompli bl-istess doża	Kompli bid-doża mnaqqsa
Grad 4 tal-plejtlits $< 25 \times 10^9/l$	Tihux id-doża	Kompli bid-doża mnaqqsa	Tihux id-doża	Kompli bl-istess doża	Kompli bid-doża mnaqqsa

*Tossiċità gastrointestinali*

It-tossiċità gastrointestinali hi komuni ħafna f'pazjenti ttrattati b'panobinostat. Pazjenti li kellhom id-dijarea u d-dardir jew ir-rimettar jista' jkollhom bżonn li jwaqqfu d-doża temporanjament jew li titnaqqsilhom id-doża hekk kif imfisser f'Tabella 4.

**Tabella 4 Tibdil tad-doża rakkomandata f'każ ta' tossiċità gastrointestinali**

Reazzjoni avversa tal-mediċina	Il-grad dakinhar tat-trattament	Tibdil tad-doża inizjali ta' panobinostat	Id-doża ta' panobinostat meta l-pazjent jirkupra għal $\leq$ grad 1	Tibdil tad-doża inizjali ta' bortezomib	Id-doża ta' bortezomib meta l-pazjent jirkupra għal $\leq$ grad 1
Dijarea	Grad 2 minkejja l-prodott mediċinali għal kontra d-dijarea	Tihux id-doża	Kompli bl-istess doża	Tihux id-doża	Kompli b'doża mnaqqsa jew aqleb għal darba fil-gimgha
	Grad 3 minkejja l-prodott mediċinali għal kontra d-dijarea	Tihux id-doża	Kompli bid-doża mnaqqsa	Tihux id-doża	Kompli bid-doża mnaqqsa jew bl-istess doża imma bi skeda ta' darba fil-gimgha
	Grad 4 minkejja l-prodott mediċinali għal kontra d-dijarea	Ieqaf għal dejjem		Ieqaf għal kollox	

Mal-ewwel indikazzjoni ta' wġiġh addominali, ippurgar maħlul jew bidu ta' dijarea, hu rakkomandat li l-pazjent ikun ittrattat bi prodott mediċinali għal kontra d-dijarea (eż. loperamide).

F'każ ta' dardir fi grad 3 jew rimettar fi grad 3 jew 4 minkejja li jingħata antiemitiku, panobinostat għandu jitwaqqaf temporanjament u jitkompli b'doża mnaqqsa meta l-pazjenti jirkupra għal grad 1.

L-antiemitiċi profilattiċi għandhom jingħataw skont id-diskrezzjoni tat-tabib u l-prattiċi mediċi lokali (ara sezzjoni 4.4).

#### *Newtropsenija*

In-newtropsenija tista' titlob tnaqqis temporanju jew permanenti tad-doża. F'Tabella 5 qed jingħataw l-istruzzjonijiet dwar kif għandha titwaqqaf jew titnaqqas id-doża ta' panobinostat.

**Tabella 5 Tibdil tad-doża irrakkomandata għal newtropsenija**

<b>Il-grad ta' newtropsenija dakinhar tat-trattament</b>	<b>Tibdil tad-doża inizjali ta' panobinostat</b>	<b>Id-doża ta' panobinostat meta l-pazjent jirkupra għal newtropsenija fi grad 2 (&lt;1.5-1.0 x 10<sup>9</sup>/l)</b>	<b>Tibdil tad-doża inizjali ta' bortezumib</b>	<b>Id-doża ta' bortezumib meta l-pazjent jirkupra għal newtropsenija fi grad 2 (&lt;1.5-1.0 x 10<sup>9</sup>/l)</b>
Newtropsenija fi grad 3 (<1.0-0.5 x 10 <sup>9</sup> /l)	Tihux id-doża	Kompli bl-istess doża	Tihux id-doża	Kompli bl-istess doża
Newtropsenija fi grade 4 (<0.5 x 10 <sup>9</sup> /l) jew newtropsenija febrili (<1.0 x 10 <sup>9</sup> /l u deni ≥38.5°C)	Tihux id-doża	Kompli bid-doża mnaqqsa	Tihux id-doża	Kompli bl-istess doża

F'każ ta' newtropsenija fi grad 3 jew 4, it-tobba għandhom jikkunsidraw li jużaw il-fatturi ta' tkabbir (*growth factors* eż. G-CSF) skont il-linji gwida lokali. Wiehed għandu jqis li jwaqqaf it-trattament jekk in-newtropsenija ma titjiebx minkejja t-tibdiliet fid-doża u/jew minkejja ż-żieda tat-terapija tal-fattur li jstimula l-kolonja tal-granuloċiti (*granulocyte colony stimulating factor therapy*) skont prattiċi mediċinali lokali u l-linji gwida ta' trattament, u/jew f'każ ta' infezzjonijiet sekondarji gravi.

#### *Titwil tal-QTc*

F'każ ta' intervall tal-QT twil qabel it-tnedija ta' panobinostat (QTcF ≥480 msek fil-linja bażi), it-tnedija tat-trattament għandha tittardja sakemm il-medja tal-QTcF qabel id-doża terġa' lura għal <480 msek. Barra minn hekk kwalunkwe anomalità fil-livelli tal-potassju manjeżju jew fosfru tas-serum għandha titranġa qabel ma titnieda t-terapija b'Farydak (ara sezzjoni 4.4). F'każ ta' titwil tal-QT matul it-trattament:

- Id-doża għandha titwaqqaf, jekk il-QTcF ikun ta' ≥480 msek jew aktar minn 60 msek mil-linja bażi.
- Jekk it-titwil tal-QT jgħaddi fi żmien 7<sup>i</sup> ijiem, kompli t-trattament bid-doża ta' qabel ma kien hemm l-ewwel titwil tal-QT jew b'doża mnaqqsa jekk it-titwil tal-QT jibqa' jirrepeti ruħu.
- Jekk it-titwil tal-QT ma jissolviex fi żmein 7<sup>i</sup> ijiem, it-trattament għandu jitwaqqaf.
- Jekk kwalunkwe valur tal-QTcF ikun ta' aktar minn 500 msek, it-terapija b'Farydak għandha titwaqqaf għal dejjem.

#### *Reazzjonijiet avversi oħrajn għall-mediċina*

F'każ ta' pazienti li qed ikollhom reazzjonijiet avversi gravi għall-mediċina minbarra t-tromboċitopenija, it-tossiċità gastrointestinali, in-newtropsenija jew it-titwil tal-QTc, irrakkomandazzjoni hi din li ġejja:

- Tossiċità rikorrenti ta' CTC fi grad 2 jew CTC fi gradi 3 u 4 – tihux id-doża sakemm ma tirkuprax għal CTC fi grad ≤1 u kompli bit-trattament b'doża mnaqqsa.
- Tossiċità rikorrenti ta' CTC fi grad 3 jew 4 - jista' jittqies aktar tnaqqis tad-doża jekk l-episodju ta' reazzjoni avversa jinżel għal CTC fi grad ≤1.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi*

L-espożizzjoni tal-plażma għal panobinostat ma tinbidilx f'pazjenti bil-kanċer b'indeboliment tal-kliewi minn hafif sa gravi. Għaldaqstant, mhux meħtieġa aġġustamenti tad-doża inizjali. Panobinostat ma ġiex studjat f'pazjenti morda bil-kliewi fl-aħħar stadju (*end-stage renal disease* ESRD) jew f'pazjenti fuq dijalizi (ara sezzjoni 5.2).

#### *Pazjenti b'indeboliment tal-fwied*

Studju kliniku f'pazjenti bil-kanċer b'funzjoni empatika indebolita wera li l-espożizzjoni tal-plażma għal panobinostat żdiedet bi 43% (1.4 drabi aktar) u b'105% (darbtejn aktar) f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif u moderat, rispettivament. Pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif għandhom jibdew terapija fuq panobinostat b'doża mnaqqsa ta' 15-il mg matul l-ewwel ċiklu tat-trattament. Tista' tiġi kkunsidrata zieda tad-doża minn 15-il mg għal 20 mg skont it-tollerabbiltà tal-pazjent. Pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat għandhom jibdew jiehdu panobinostat b'doża mnaqqsa ta' 10 mg matul l-ewwel ċiklu ta' trattament. Wiehed jista' jikkunsidra li jżid id-doża minn 10 mg għal 15 mg skont it-tollerabbiltà tal-pazjent. Matul it-trattament b'panobinostat għandha tiżdied il-frekwenza tal-monitoraġġ ta' dawn il-pazjenti, b'mod partikulari matul il-fażi li fiha tkun qed tiżdied id-doża. Panobinostat m'għandux jingħata lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied gravi minhabba nuqqas ta' esperjenza u informazzjoni dwar is-sigurtà f'din il-popolazzjoni. Wiehed għandu jqis ukoll li jkun hemm aġġustament tad-doża ta' bortezumib (ara s-SKP ta' bortezumib u Tabella 6).

**Tabella 6 Tibdil fid-doża inizjali rakkomandata għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied**

<b>Grad ta' indeboliment tal-fwied*</b>	<b>Livell tal-bilirubina</b>	<b>Livelli ta' SGOT (AST)</b>	<b>Tibdil tad-doża inizjali ta' panobinostat</b>	<b>Tibdil tad-doża inizjali ta' bortezumib</b>
Hafif	≤1.0 x ULN	>ULN	Naqqas id-doża ta' panobinostat għal 15-il mg fl-ewwel ċiklu ta' trattament. Qis zieda fid-doża sa 20 mg fiċ-ċikli li jsegwu skont it-tollerabbiltà tal-pazjent.	Xejn
	>1.0 x ULN u ≤1.5 x ULN	Kwalunkwe		
Moderat	>1.5 x ULN u ≤3.0 x ULN	Kwalunkwe	Naqqas id-doża ta' panobinostat għal 10 mg fl-ewwel ċiklu ta' trattament Qis zieda fid-doża sa 15 mg fiċ-ċikli li jsegwu skont it-tollerabbiltà tal-pazjent.	Naqqas id-doża ta' bortezumib għal 0.7 mg/m <sup>2</sup> fl-ewwel ċiklu ta' trattament. Qis zieda fid-doża sa 1.0 mg/m <sup>2</sup> jew aktar tnaqqis tad-doża għal 0.5 mg/m <sup>2</sup> fiċ-ċikli li jsegwu skont it-tollerabbiltà tal-pazjent.

SGOT = serum glutamic oxaloacetic transaminase;  
AST = aspartate aminotransferase  
ULN = l-ogħla limitu tal-firxa normali (*upper limit of the normal range*)  
\* Imsejjes fuq il-klassifikazzjoni NCI-CTEP

#### *Popolazzjoni anzjana*

Pazjenti 'l fuq minn 65 sena kellhom frekwenza akbar ta' ċerti reazzjonijiet avversi u ta' waqfien tat-trattament minhabba reazzjonijiet avversi. Hu rakkomandat li jkun hemm monitoraġġ aktar ta' spiss tal-pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena, b'mod speċjali għal tromboċitopenija u tossiċità gastrointestinali (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

F'każ ta' pazjenti li għandhom >75 sena, wiehed jista' jqis li jaġġusta d-doži inizjali jew l-iskeda tal-komponenti tar-reġim ikkombinat u dan skont il-qagħda ġenerali tal-pazjent u mard differenti fl-istess hin. Panobinostat jista' jinbeda b'doża ta' 15 mg, u jekk ittollerat fl-ewwel ċiklu din tista' tiżdied għal 20 mg fit-tieni ċiklu. Bortezumib jista' jinbeda b'1.3 mg/m<sup>2</sup> darba fil-gimgha fl-1<sup>el</sup> u t-8<sup>n</sup> ġurnata, u

dexamethasone b'20 mg fl-1<sup>el</sup> u t-8<sup>n</sup> ġurnata.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Panobinostat għal pazjenti pedjatriċi li għandhom anqas minn 18-il sena fejn tidhol mijeloma multipla (ara sezzjoni 5.2).

#### *Inibituri qawwija ta' CYP3A4*

F'pazjenti li jieħdu prodotti mediċinali konkomitanti li huma inibituri qawwija ta' CYP3A u/jew Pgp, inklużi, iżda mhux limitati għal, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir, saquinavir, telithromycin, posaconazole u nefazodone, id-doża ta' panobinostat għandha titnaqqas għal 10 mg (ara sezzjoni 4.5). Jekk ikun meħtieġ trattament kontinwu b'inibitur qawwi ta' CYP3A4, tista' tiġi kkunsidrata żieda tad-doża minn 10 mg għal 15 mg ta' panobinostat skont it-tollerabbiltà tal-pazjent.

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied li qed jingħataw prodotti mediċinali konkomitanti li huma inibituri qawwija ta' CYP3A4, għandu jiġi evitat trattament b'panobinostat minhabba n-nuqqas ta' esperjenza u informazzjoni dwar is-sigurtà f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Inibituri qawwija ta' CYP3A m'għandhomx jibdeu jingħataw f'pazjenti li diġà ngħataw doża mnaqqsa ta' panobinostat minhabba reazzjonijiet avversi. Jekk dan ikun inevitabbli, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u jista' jiġi kkunsidrat li d-doża tkompli titnaqqas jew titwaqqaf skont kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.5).

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Farydak għandu jingħata mill-halq darba kuljum skont granet stabbiliti biss, fl-istess hin kuljum. Il-kapsuli għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma, mal-ikel jew waħedhom (ara sezzjoni 5.2) u m'għandhomx jinfetħu, jitfarrku jew jiġu mimgħuda. Jekk tinqabeż xi doża, din tista' tittiehed sa 12-il siegħa wara l-hin tad-doża speċifiku. Jekk il-pazjent jibda jirremetti, dan m'għandux jieħu doża oħra, iżda għandu jieħu d-doża li jkun imissu tas-soltu skont kif preskritt.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

It-treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Panobinostat jintuża flimkien ma' trattamenti oħrajn u għaldaqstant wiehed għandu jikkonsulta l-informazzjoni dwar kif jingħatw bortezomib u dexamethasone qabel ma jinbada t-trattament b'panobinostat.

#### Tnaqqis fl-għadd taċ-ċelloli tad-demm

Kienu rrapportati reazzjonijiet avversi ematoloġiċi minhabba l-mediċina fost il-pazjentili kien qed jieħdu panobinostat, inkluż troboċitopenija, newtrogenija u anemija gravi (CTC fi grad 3 sa 4). Għaldaqstant għandha ssir evalwazzjoni tal-għadd shiħ ta' ċelloli qabel ma tinbada t-terapija b'panobinostat, b'monitoraġġ ta' spiss matul it-trattament (b'mod partikulari qabel kull injezzjoni ta' bortezomib skont kif imfisser fis-SKP ta' bortezomib).

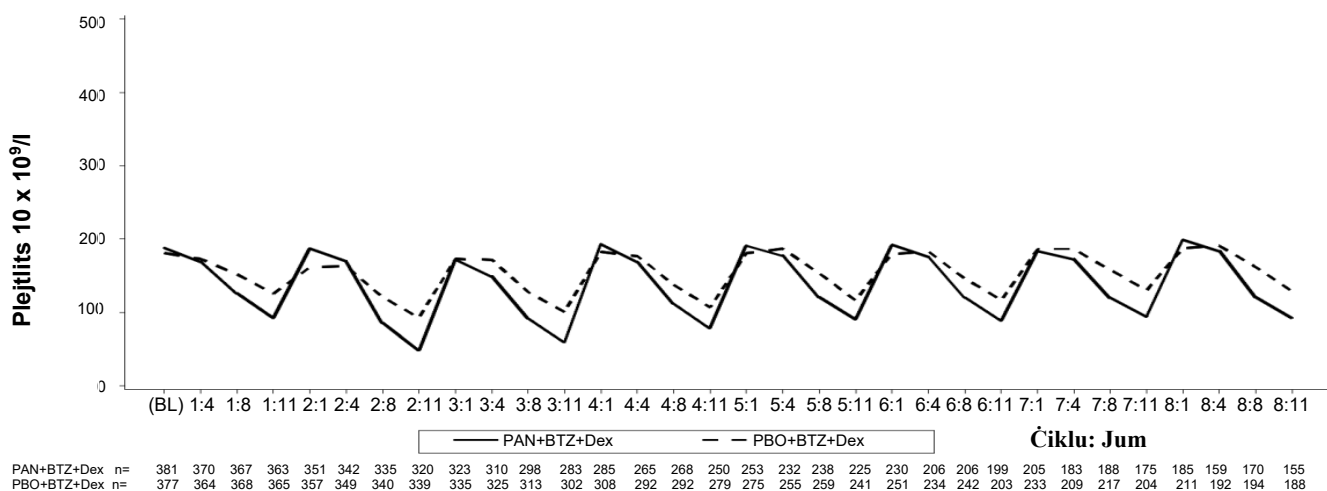
L-għadd tal-plejtlits għandu jkun ta'  $\geq 100 \times 10^9/l$  u l-għadd assolut tan-newtrofili ta'  $\geq 1.0 \times 10^9/l$  qabel ma jitnieda t-trattament. L-għadd tal-plejtlits għandu jkun ta'  $\geq 100 \times 10^9/l$  qabel ma jinbada kull ciklu ta' trattament (ara sezzjoni 4.2).

Fi studju f'fażi III, it-tromboċitopenija tipikament irkuprat għal-linja bażi -sakemm wasal biex jinbada ċ-ċiklu ta' 21 ġurnata li kien imiss (ara Figura 1). Iż-żmien medju sabiex terġa' tfigg t-tromboċitopenija ta' grad 3 u 4 kien ta' xahar u ż-żmien medju sabiex wiehed jirkupra mill-ġdid kien



ta' 12-il jum

**Figura 1 L-ghadd medju ta' plejtlits matul il-medda taz-żmien (Studju D2308, Sett tas-sigurtà, ċikli 1-8)**



PAN=panobinostat  
BTZ= bortezomib  
Dex = dexamethasone

F'pazjenti bi tromboċitopenija b'CTC fi grad 3 (l-ghadd tal-plejtlits  $<50 \times 10^9/l$  bi fsada) panobinostat jista' jkollu bżonn jitwaqqaf temporanjament u/jew id-doża ta' wara jaf ikun hemm bżonn li titnaqqas. Jista' jkun hemm bżonn ta' trasfuzjonijiet tal-plejtlits kif indikat klinikament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

### Emorraġija

Kienet irrappurtata emorraġija f'pazjenti matul it-ttrattament b'panobinostat. Emorraġija b'CTC fi grad 3 jew 4 kienet irrappurtata f'4.2% tal-pazjenti, inkluż każijiet ta' emorraġija gastrointestinali u pulmonari b'konsegwenzi fatali. Għaldaqstant, it-tobba u l-pazjenti għandhom ikunu konxji taż-żieda fir-riskju ta' tromboċitopenija u l-potenzjal ta' emorraġija, b'mod speċjali f'pazjenti b'disturbi ta' koagulazzjoni jew f'dawk mogħtija terapija kronika ta' antikoagulazzjoni.

### Infezzjoni

Infezzjonijiet lokalizzati u sistemici, inkluż pulmonite, infezzjonijiet batteriċi oħrajn, infezzjonijiet invażivi bil-fungu bħal aspergillozi jew kandidjasi, u infezzjonijiet virali, inklużi l-virus tal-epatite B u herpes simplex, kienu rrapportati f'pazjenti li qed jieħdu. Xi wħud minn dawn l-infezzjonijiet (eż. pulmonite) kienu gravi (eż. li wasslu għal sepsis, jew għal insuffiċjenza respiratorja jew ta' bosta organi) u kellhom konsegwenzi fatali (ara sezzjoni 4.8). Ta' min wiehed jinnota li, filwaqt li n-newtopenija fi grad 3 u grad 4 kienet osservata fi 28% u 7% tal-pazjenti, rispettivament, in-newtopenija febrili kienet osservata f'1% tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.8). It-tobba u l-pazjenti għandhom ikunu konxji taż-żieda fir-riskju ta' infezzjoni b'panobinostat.

It-ttrattament b'Farydak m'għandux jinbeda f'pazjenti b'infezzjonijiet attivi. Infezzjonijiet eżistenti diġà għandhom ikunu ttrattati minn qabel ma tinbeda t-terapija. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorati għal sinjali u sintomi ta' infezzjonijiet matul it-ttrattament b'panobinostat; jekk issir dijanjosi ta' infezzjoni, għandu jingħata minnufih ttrattament xieraq għal kontra l-infezzjoni u jitqies jekk Farydak għandux jitwaqqaf temporanjament jew għal kollox.

Jekk issir dijanjosi ta' infezzjoni fungali sistemika invażiva, panobinostat għandu jitwaqqaf u tingħata terapija antifungali xierqa.

## Disturbi gastrointestinali

Kienu rrapportati dardir, dijarea, konstipazzjoni u rimettar gravi f'pazjenti ttrattati b'Farydak, li kultant kienu jeħtiegu l-użu ta' prodotti mediċinali antiemetiċi u antidijareali (ara sezzjoni 4.8). Wiehed għandu jevalwa minn żmien għal żmien matul it-terapija l-livelli tal-fluwidu u l-elettroliti fid-dem, b'mod speċjali tal-potassju, il-manjeżju u l-fosfat u jikkoregihom kif indikat klinikament sabiex jevita l-possibbiltà ta' deidratazzjoni u disturbi elettroliti (ara sezzjoni 4.2).

It-tabib jista' jiddeċiedi li jikkunsidra li jingħataw antiemetiċi profilattiċi (eż. prochlorperazine) u dan skont il-prattiċi mediċi lokali. Il-prodotti antiemetiċi b'riskju magħruf li jtaqlu l-QT fosthom dolasetron, granisetron, ondansetron u tropisetron għandhom jintużaw b'kawtela (ara sezzjoni 4.5).

Mal-ewwel indikazzjoni ta' wġiġħ addominali, ippurgar maħlul jew bidu ta' dijarea, hu rakkomandat li l-pazjent ikun ittrattat bi prodott mediċinali għal kontra d-dijarea (eż. loperamide) jew bi kwalunkwe trattament ieħor skont il-linji gwida lokali ta' trattament. Jistgħu jingħataw sostituzzjonijiet ta' fluwidi u elettroliti fil-vina skont kif jixraq. Prodotti mediċinali bi proprjetajiet lassativi għandhom jintużaw b'għaqal minhabba l-possibbiltà li jharrxu d-dijarea. Il-pazjenti għandu jkunu mgħarrfa sabiex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom u jiddiskutu miegħu l-użu ta' kwalunkwe prodott lassattiv.

## Tibdilit elettrokardjografici

Panobinostat jista' jtaqlu ir-ripolarizzazzjoni ventrikulari kardijaka (intervall tal-QT).

Ma kinux irrappurtati episodji ta' titwil tal-QTcF b' $>500$  msek b'doża ta' 20 mg Farydak waqt studju kliniku f'fażi III, mogħtija flimkien ma' bortezomib u dexamethasone. Skont dejta klinika miġbura minn fost aktar minn 500 pazjent ittrattati b'panobinostat waħdu f'indikazzjonijiet multipli u b'doži f'livelli differenti ntweraw li l-inċidenza ta' titwil tal-QTc b'CTC fi grad 3 (QTcF  $>500$  msek) kienet ta' madwar 1% fuq kollox u ta' 5% jew aktar b'doża ta' 60 mg jew oġġla; ma kienx hemm episodji ta' *torsades de pointes*.

Analizi addizzjonali wriet li r-riskju ta' titwil tal-QTc ma jżiedx matul il-medda taż-żmien (ara sezzjoni 4.2).

Il-QTcF għandu jkun ta'  $<480$  msek qabel ma jitnieda t-trattament b'Farydak.

Għandu jkun hemm monitoraġġ xieraq tal-elettroliti (eż. potassju, manjeżju u fosfru) u jsir ECG fil-linja bażi u b'mod regolari matul it-trattament, b'mod partikulari f'pazjenti b'reazzjoni avversa għall-mediċina gastrointestinali gravi (ara sezzjoni 4.2).

Farydak għandu jintuża b'għaqal f'pazjenti li diġà għandhom jew li jinsabu f'riskju sinifikanti li jiżviluppaw titwil tal-QTc. Dan jinkludi pazjenti:

- b'sindromu ta' QT twil.
- b'mard tal-qalb mhux ikkontrollat jew sinifikanti, li jinkludi infart mijokardijaku riċenti, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, anġina mhux stabbli jew bradikardija klinikament sinifikanti.

L-għoti flimkien ta' prodotti mediċinali li huma magħrufa li jikkawżaw titwil tal-QTc għandhom jintużaw b'kawtela (ara sezzjoni 4.5).

F'każ ta' użu flimkien ta' aġenti li jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' panobinostat fil-plażma, bħal inibituri qawwija ta' CYP3A4, ikun meħtieġ aġġustament tad-doża (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.2).

## Epatotossicità

Matul it-trattament b'panobinostat kienu rrapportati fost il-pazjenti disfunzjoni tal-fwied,

elevazzjonijiet primarjament hfief u fl-aminotransferazi u fit-total tal-bilirubina.

Il-funzjoni tal-fwied għandha tkun immonitorata qabel it-trattament u b'mod regolari matul it-trattament. Jekk ir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied juru anormalitajiet skont il-klassifika tal-NCI-CTEP, hu rakkomandat agġustament tad-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif u moderat u l-pazjent għandu jibqa' jiġi segwit sakemm il-valuri jerggħu lura għan-normal jew għal-livelli ta' qabel it-trattament. Panobinostat m'għandux jingħata lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied gravi minhabba nuqqas ta' esperjenza u informazzjoni dwar is-sigurtà f'din il-popolazzjoni. Wieħed għandu jqis ukoll li jkun hemm bżonn agġustament tad-doża ta' bortezomib (ara s-SKP ta' bortezomib u Tabella 6).

### Popolazzjoni anzjana

Hu rakkomandat li jkun hemm monitoraġġ aktar ta' spiss tal-pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena, b'mod speċjali għal tromboċitopenija u tossiċità gastrointestinali (ara sezzjoni 4.8 u sezzjoni 4.2).

F'każ ta' pazjenti li għandhom >75 sena, jiddependi mill-qagħda ġenerali flimkien ma' mard ieħor tal-pazjent, wieħed jista' jqis li jaġġusta d-doži inizjali jew l-iskeda tal-komponenti tar-reġim ikkombinat (ara sezzjoni 4.2).

### Indutturi qawwija ta' CYP3A4

Indutturi qawwija jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' panobinostat, għalhekk, l-użu -istess hin ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4 inkluż, iżda mhux limitat għal, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin u St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal u li jkunu qegħdin jiehdu panobinostat flimkien ma' bortezomib u dexamethasone għandhom jużaw metodu mill-aktar effettiv ta' kontraċezzjoni għal tliet xhur wara li jwaqqfu t-trattament (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6 u s-SKP ta' bortezomib u dexamethasone). Nisa li jużaw kontraċettivi ormonali għandhom jużaw ukoll metodu ta' kontraċezzjoni li jimblokka.

### Ipotiroidiżmu

Kienu rrapportati episodji ta' ipotiroidiżmu fost 8 minn 381 pazjent ittrattati b'panobinostat + bortezomib + dexamethasone waqt l-Istudju D2308, li minnhom tnejn kellhom bżonn trattament. Għandu jkun hemm monitoraġġ tal-funzjoni tat-tirojde u l-glandola pitwitarja billi jitkejl u l-livelli ormonali (eż. free T4 u TSH) kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.2).

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Il-metaboliżmu ta' Farydak iseħh kemm permezz ta' rotot dipendenti fuq is-CYP u anke li mhumiex. Madwar 40% ta' panobinostat hu mmetabolizzat permezz ta' CYP3A4. Il-metaboliżmu permezz ta' CYP2D6 u 2C19 kien ftit li xejn. Għaldaqstant, il-prodotti mediċinali li jistgħu jinfluwenza l-attività tal-enzima CYP3A4 jistgħu jwasslu biex tinbidel il-farmakokinetika ta' panobinostat. Panobinostat hu sottostrat ta' P-gp.

### Aġenti li jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' panobinostat fil-plażma

L-ġhoti flimkien ta' doża waħda ta' 20 mg panobinostat ma' ketocazole, inibitur qawwi ta' CYP3A, zied is-C<sub>max</sub> u l-AUC ta' panobinostat b'1.6 u 1.8 drabi, rispettivament, imqabbel ma' meta panobinostat ingħata waħdu.

F'pazjenti li jiehdu flimkien prodotti mediċinali li huma inibituri qawwija ta' CYP3A u/jew Pgp,

inkluż, imma mhux biss, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir, saquinavir, telithromycin, posaconazole u nefazodone, id-doża ta' panobinostat għandha titnaqqas (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa sabiex jevitaw id-damażonju (*star fruit*), *grapefruit*, il-meraq tal-*grapefruit*, ir-rummien u l-meraq tar-rummien, minhabba li huwa magħruf li dawn jinibixxu l-enzimi taċ-ċitokromu P450 3A u jistgħu jgħollu l-bijodisponibbiltà ta' panobinostat.

#### Aġenti li hu maħsub li jnaqqsu l-koncentrazzjonijiet ta' panobinostat

Il-frazzjoni ta' panobinostat immetabolizzata permezz ta' CYP3A4 hi ta' madwar 40%. Fi studji kliniċi dwar il-mijeloma multipla, l-espożizzjoni ta' panobinostat niżlet b'madwar 20% bl-użu flimkien ta' dexamethasone, li hu induttur ħafif/moderat ta' CYP3A4 dipendenti fuq id-doża. Hu mistenni li indutturi qawwija jkollhom effetti akbar, u jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' panobinostat, u għalhekk l-użu flimkien ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4 li jinkludu, imma mhux biss, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin u St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), għandhom ikunu evitati.

#### Aġenti li l-koncentrazzjonijiet tagħhom fil-plażma jistgħu jiżiedu b'panobinostat

Panobinostat zied is- $C_{max}$  u l-AUC ta' dextromethorphan (sottostrat ta' CYP2D6) b'1.8 u 1.6 drabi, rispettivament, u ma jistax jiġi eskluż li l-effett jista' jkun akbar fuq sottostrat aktar sensitiv ta' CYP2D6. Evita l-użu ta' panobinostat f'pazjenti li qegħdin jieħdu sottostrati ta' CYP2D6 b'indici terapewtiku dejjaq (inkluż, iżda mhux limitat għal, pimozide). Meta Farydak jingħata flimkien ma' sottostrati sensitivi ta' CYP2D6 (eż. atomoxetine, dextromethorphan, metoprolol, nebivolol, perphenazine u pimozide), aghmel titrazzjoni tad-doża għal sottostrati individwali ta' CYP2D6 abbażi tat-tolerabbiltà u mmonitorja l-pazjenti ta' spiss minhabba reazzjonijiet avversi.

#### Aġenti li l-espożizzjoni tagħhom fil-plażma tista' titnaqqas b'panobinostat

##### Kontraċettivi ormonali

Bħalissa mhuwiex magħruf jekk panobinostat jistax inaqqas l-effettività tal-kontraċettivi ormonali. Barra minn hekk, meta panobinostat jingħata flimkien ma' dexamethasone, li huwa magħruf bħala induttur minn dgħajfef sa moderat ta' CYP3A4, kif ukoll ta' enzimi u trasportaturi oħrajn, ir-riskju għal effikaċja mnaqqsa tal-kontraċettivi jrid jiġi kkunsidrat. Nisa li jużaw kontraċettivi ormonali għandhom jużaw ukoll metodu ta' kontraċezzjoni li jimblokka.

Ma hija disponibbli ebda informazzjoni li tista' tintuża sabiex teskludi r-riskju li panobinostat jista' jkun induttur dgħajfef tal-enzima CYP3A4 fil-passaġġ gastrointestinali. Dan jista' potenzjalment iwassal għal espożizzjoni kemmxajn imnaqqsa għal sottostrati sensitivi ta' CYP3A4.

#### Interazzjonijiet farmakodinamiċi mbassra

##### Titwil tal-intervall tal-QT

Skont dejta klinika u dik miġbura qabel l-istudju kliniku, panobinostat għandu l-potenzjal li jtawwal l-intervall tal-QT. L-użu fl-istess ħin ta' prodotti mediċinali antiarritmiċi (inkluż, imma mhux biss, amiodarone, disopyramide, procainamide, quinidine u sotalol) u sustanzi oħrajn magħrufa li jtawlu l-intervall tal-QT (inkluż, imma mhux biss, chloroquine, halofantrine, clarithromycin, methadone, moxifloxacin, bepridil u pimozide) mhuwiex irrakkomandat. Il-prodotti antiemitiċi b'riskju magħruf li jtawlu l-QT fosthom dolasetron, granisetron, ondansetron u tropisetron għandhom jintużaw b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

## **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

#### Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Skont riżultati miksuba mill-annimali, hu mbassar li l-possibbiltà li panobinostat iżid ir-riskju kemm ta' mewt tal-fetu u anke ta' anormalitajiet fl-iżvilupp tal-għadam tal-fetu meta jingħata lil nisa tqal hi

għolja. Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jagħmlu test tat-tqala qabel jibdeu il-kura b'Farydak u għandhom jużaw metodu mill-aktar effettiv ta' kontraċezzjoni matul it-trattament u jkomplu hekk sa tliet xhur wara l-aħħar doża ta' Farydak. Nisa li jużaw kontraċettivi ormonali għandhom jużaw ukoll metodu ta' kontraċezzjoni li jimblokka.

Minhabba l-metodu tiegħu ta' azzjoni ċitostatika/ċitotossika, panobinostat jista' jinfluwenza l-kwalità tal-isperma li tiffirma tul it-trattament. Irgħiel attivi sesswalment li qed jieħdu Farydak u n-nisa tagħhom għandhom jużaw metodu mill-aktar effettiv ta' kontraċezzjoni matul it-trattament tar-raġel u jkomplu hekk sa sitt xhur wara l-aħħar doża ta' Farydak.

Meta jingħata panobinostat flimkien ma' dexamethasone, li hu magħruf li hu induttur bejn dgħajef u moderat ta' CYP3A4 kif ukoll ta' enzimi u trasportaturi oħrajn, wieħed għandu jikkunsidra r-riskju li tonqos l-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali. Barra minn hekk, fil-preżent mhuwiex magħruf jekk panobinostat jistax inaqqas l-effettività tal-kontraċettivi ormonali, u għalhekk in-nisa li jużaw kontraċettivi ormonali għandhom jużaw ukoll metodu ta' kontraċezzjoni li jimblokka.

### Tqala

M'hemmx studji kliniċi dwar l-użu ta' Farydak f'pazjenti tqal. Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, l-embrijun u l-fetu (ara sezzjoni 5.3). Minhabba l-metodu ta' azzjoni ċitostatika/ċitotossika ta' panobinostat, ir-riskju li jista' jkun hemm fuq il-fetu hu għoli. Farydak għandu jintuża waqt it-tqala biss meta l-benefiċċji mistennija jegħlbu r-riskji li jista' jkun hemm għall-fetu. Jekk jintuża waqt it-tqala jew jekk il-pazjenta toħroġ tqila waqt li qed tużah, il-pazjenta għandha tkun infurmata dwar ir-riskju li jista' jkun hemm għall-fetu.

### Treddiġh

Mhux magħruf jekk panobinostat jgħix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-mod ċitostatiku/ċitotossiku ta' azzjoni tiegħu, it-treddiġh huwa kontraindikata matul it-trattament b'Farydak (ara sezzjoni 4.3).

### Fertilità

Skont riżultati mhux kliniċi, il-fertilità fir-raġel tista' tkun affettwata negattivament waqt it-trattament b'Farydak (ara sezzjoni 5.3).

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Farydak għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jista' jkun hemm sturdament wara l-għoti ta' Farydak (ara sezzjoni 4.8).

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Id-dejta tas-sigurtà ta' panobinostat għiet evalwata minn total ta' 451 pazjent b'mijeloma multipla ttrattati b'panobinostat flimkien ma' bortezomib u dexamethasone u minn total ta' 278 pazjent ittrattati b'panobinostat b'hala aġent waħdieni.

Id-dejta tas-sigurtà rrapportata tissejjes fuq studju kliniku f'fażi III (Panorama 1) fi 381 pazjent b'mijeloma multipla ttrattati b'20 mg panobinostat darba kuljum għal tliet darbiet fil-ġimgħa, fuq reġim ta' dożaġġ ta' ġimagħtejn iva u ġimgħa le flimkien ma' bortezomib u dexamethasone. Id-dewmien medju ta' espożizzjoni fl-istudju kien ta' 5.0 xhur. 15.7% tal-pazjenti kienu espożiti għal studju ta' trattament għal  $\geq 48$  ġimgħa.

L-aktar reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi komuni kienu d-dijarea, l-għeja, id-dardir u r-rimettar.

It-tossicitajiet ematoloġiċi li ġew mit-trattament kienu jinkludu tromboċitopenija, anemija, newtrogenija u limfopenija.

Kienu rreġistrati QTcF ta' >480 u <500 msek f'1.3% tal-pazjenti u kien osservat tibdil mil-linja bażi ta' >60 msek f'0.8% tal-pazjenti. L-ebda pazjent ma kellu QTcF assolut ta' >500 msek.

Kienu rrapportati avvenimenti kardijaċi (l-aktar ta' spiss fibrillazzjoni atrijali, takikardija, palpitazzjoni u takikardija sinużali) fi 17.6% tal-pazjenti ttrattati b'panobinostat + bortezumib + dexamethasone kontra 9.8% tal-pazjenti ttrattati bi placebo + bortezumib + dexamethasone u kienu rrapportati avvenimenti ta' sinkope f'6.0% kontra 2.4%, rispettivament.

Kien hemm twaqfif għal kollox minhabba episodji avversi, indipendentament mill-kawżalità, fi 36.2% tal-pazjenti. L-aktar episodji avversi komuni (AEs) li jwasslu biex jitwaqqaf għal kollox tat-trattament kienu d-dijarea (4.5%), l-astenja u l-gheja (2.9% kull wieħed) u l-pulmonite (1.3%).

Kienu rrapportati mwiet waqt it-trattament mhux minhabba l-indikazzjoni tal-istudju (mijeloma multipla) f'6.8% tal-pazjenti ttrattati b'panobinostat + bortezumib + dexamethasone kontra 3.2% tal-pazjenti ttrattati bi placebo + bortezumib + dexamethasone.

#### Lista ttabulata ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina minn studji kliniċi

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina fi studju f'fażi III (Panorama 1) huma muriġa f'Tabella 7. Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina jinsabu mnizzla skont is-sistema ta' klassifika tal-organi f'MedDRA. F'kull sistema tal-klassifika tal-organu, l-effetti mhux mixtieqa tal-medicina qed jidhru skont il-frekwenza, bl-aktar reazzjonijiet frekwenti jidhru l-ewwel. F'kull gabra ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa tal-medicina huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel. Barra minn hekk, il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa tal-medicina tissegjes fuq il-konvenzjoni li ġejja (CIOMS III): komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ); u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

It-Tabella 7 tinkludi reazzjonijiet avversi tal-medicina li jseħħu minhabba ż-żieda ta' panobinostat mal-kombinazzjoni ta' bortezumib u dexamethasone. Il-kategorija ta' frekwenza tirrifletti l-kombinazzjoni tal-prodotti medicinali kollha jiġifieri panobinostat + bortezumib + dexamethasone. Għal reazzjonijiet avversi tal-medicina li huma relatati mat-trattament b'bortezomib jew dexamethasone, jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) rilevanti.

**Tabella 7 Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina li fiha panobinostat osservati f'pazjenti b'mijeloma multipla fi studju f'fażi III**

Sistema tal-Klassifika tal-Organu	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni ħafna	Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju, pulmonite
	Komuni	Xokk settiku, infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina, infezzjoni virali, erpiti orali, kolite <i>Clostridium difficile</i> , otitis media, ċellulite, sepsis, gastroenterite, infezzjoni fin-naħa ta' isfel tal-passaġġ respiratorju, kandidiġa
	Mhux komuni	Pulmonite fungali, epatite B, aspergillozi
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika <sup>a</sup>	Komuni ħafna	Panċitopenija, tromboċitopenija, anemija, lewkopenija, newtrogenija, limfopenija
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Komuni	Ipotirojdiżmu

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni hafna	Nuqqas ta' aptit, ipofosfatemija <sup>a</sup> , iponatremija <sup>a</sup> , ipokalemija <sup>a</sup>
	Komuni	Iperglicemija, deidrazzjoni, ipoalbuminemija, żamma ta' fluwidu, iperurikemija, ipokalcemija, ipomanjeżemija
Disturbi psikjatriċi	Komuni hafna	Nuqqas ta' rqad
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna	Sturdament, uġiġħ ta' ras
	Komuni	Emorraġija intrakranjali, sinkope, tregħid, diżgweżja ( <i>dysgeusia</i> )
Disturbi fl-ġhajnejn	Komuni	Emorraġija konguntivali
Disturbi fil-qalb	Komuni	Bradikardija, fibrillazzjoni atrijali, takikardija sinużali, takikardija, palpitzazzjoni
	Mhux komuni	Infart mijokardijaku
Disturbi vaskulari	Komuni hafna	Pressjoni baxxa
	Komuni	Pressjoni għolja, ematoma, pressjoni baxxa ortostatika
	Mhux komuni	Xokk emorroġiku
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni hafna	Sogħla, qtugħ ta' nifs
	Komuni	Insuffiċjenza respiratorja, ħsejjes fil-pulmun, tħarħir, epistassi
	Mhux komuni	Emorraġija pulmonari, emoptiżi
Disturbi gastrointestinali	Komuni hafna	Dijarea, dardir, rimettar, uġiġħ addominali, dispepsja
	Komuni	Emorraġija gastrointestinali, ematokezzija ( <i>haematochezia</i> ), gastrite, kelite ( <i>cheilitis</i> ), distensjoni addominali, ħalq xott, uġiġħ minħabba gass
	Mhux komuni	Kolite, ematemeżi, uġiġħ gastrointestinali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Funzjoni tal-fwied mhux normali, iperbilirubinemija <sup>a</sup>
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Feriti fuq il-ġilda, raxx, eritema
	Mhux komuni	Tikek ħomor
Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni	Nefha fil-ġogi
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Insuffiċjenza tal-kliewi, ematurija, inkontinenza tal-awrina
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna	Għeja, edima periferali, deni, astenja
	Komuni	Degħxa ta' bard, sturdament
Investigazzjonijiet	Komuni hafna	Telf ta' piż
	Komuni	Żieda tal-urea fid-demmm, tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari, żieda tal-fosfat tal-alkalina fid-demmm, titwil tal-QT fl-elettrokardjogram, żieda tal-kreatinina fid-demmm <sup>a</sup> , żieda tat-transaminasi tal-alanina SGPT (ALT) <sup>a</sup> , żieda tat-transaminasi tal-aspartat SGOT (AST) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Il-frekwenza tisseejjes fuq valuri tal-laboratorju

## Deskrizzjoni ta' effetti mhux mixtieqa magħżula tal-medicina

### Gastrointestinali

Fost l-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati ta' spiss insibu t-tossicità gastrointestinali, primarjament id-dijarea, id-dardir u r-rimettar. Madanakollu, il-bżonn li jitwaqqaf it-trattament minħabba dawn ir-reazzjonijiet kien irrappurtat f'ammont relattivament żgħir ta' pazjenti, bid-dijarea b'4.5% u d-dardir u r-rimettar b'0.5% kull wieħed. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa sabiex jikkuntattjaw lit-tabib

tagħhom jekk ikun hemm tossiċità gastrointestinali gravi u jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża jew li l-prodott mediċinali jitwaqqaf (ara sezzjoni 4.4).

#### Tromboċitopenija

Minhabba n-natura tal-mijeloma multipla u l-fatt magħruf ta' ematotossiċità b'panobinostat u l-aġent tiegħu ta' kombinazzjoni bortezomib, it-tromboċitopenija, ħafna drabi gravi, kienet osservata ta' spiss. Kien hemm 256 pazjent li kellhom tromboċitopenija CTC fi grad 3 jew 4, u din feġġet bejn wieħed u ieħor fi żmien xahar. Madanakollu, it-tromboċitopenija hi riversibbli (iż-żmien medju biex wieħed jirkupra hu ta' 12-il jum) u normalment tista' tkun ikkontrollata permezz ta' aġġustament jew twaqqif għal kollox tad-doża bi trasfużjoni jew le tal-plejlits (ara sezzjoni 4.4). 33.3% tal-pazjenti fil-grupp mogħti panobinostat + bortezomib + dexamethasone u 10.3% tal-pazjenti fil-grupp mogħti placebo + bortezomib + dexamethasone ngħataw trasfużjonijiet ta' plejlits matul it-trattament.

It-tromboċitopenija rari twassal sabiex jitwaqqaf it-trattament (1.6% tal-pazjenti). Bosta mill-pazjenti bi tromboċitopenija ma kellhom l-ebda emorraġija. 20.7% tal-pazjenti kellhom emorraġija, l-aktar frekwenti jkunu epistassi (4.7%), ematoma (2.6%), u emorraġija konguntivali (2.1%). Emorraġija CTC fi grad 3 jew 4 kienet irrappurtata f'4.2% tal-pazjenti, u kienet tinvolvi l-aktar emorraġija gastrointestinali. Hames pazjenti (1.3%) mietu minhabba avvenimenti assoċjati ma' emorraġija. Fost il-pazjenti li mietu b'emorraġija, pazjent wieħed kellu tromboċitopenija fil-grad 4, tliet pazjenti kellhom tromboċitopenija fil-grad 3 u pazjent wieħed kellu tromboċitopenija fil-grad 1.

#### Newtropsenija

In-newtropsenija kienet irrappurtata b'mod frekwenti skont ir-riżultati miksuba fil-laboratorju matul l-istudju (il-grad kollha: 75%). L-aktar episodji godda ta' newtropsenija gravi kienu fi grad 3 (28%), b'ħafna anqas każijiet fi grad 4 (6.6%). Filwaqt li ħafna pazjenti żviluppaw in-newtropsenija, in-newtropsenija febrili dehret biss f'ammont żgħir ta' pazjenti mogħtija t-trattament (1.0%, kemm għal CTC fil-grad kollha u fi gradi 3 u 4). Il-pazjenti b'newtropsenija kienu sugġetti għal infezzjoni, l-aktar għal infezzjoni tal-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju jew pulmonite. 0.3% biss tal-pazjenti twaqqfu għal kollox mit-trattament minhabba n-newtropsenija.

#### Gheja u astenja

L-gheja u l-astenja kienu rrappurtati f'41.2% u 22.0% tal-pazjenti, rispettivament. L-gheja skont CTC fi grad 3 kienet irrappurtata fi 15.7% tal-pazjenti, u fi grad 4 f'1.3%. Astenja fi grad 3 dehret f'9.4% tal-pazjenti, bl-ebda pazjent ma jkollu astenja skont CTC fi grad 4. It-trattament twaqqaf għal kollox fi 2.9% tal-pazjenti minhabba gheja u astenja.

#### Infezzjonijiet

Pazjenti b'mijeloma multipla rikorrenti jew rifrattorja jinsabu f'riskju ta' infezzjonijiet. Fatturi kontributorji potenzjali jistgħu jinkludu storja eżistenti ta' kemoterapija, trapjant taċ-ċelloli staminali, in-natura tal-marda u n-newtropsenija jew il-limfopenija assoċjati mat-trattament b'Farydak. L-aktar infezzjonijiet irrappurtati ta' spiss jinkludu infezzjoni tal-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju, pulmonite u nażofaringite. Kienu rrappurtati mwiet minhabba pulmonite jew sepsis. Kien irrappurtat li t-trattament twaqqaf minhabba infezzjonijiet f'5% tal-pazjenti.

#### Titwil tal-QT u anormalitajiet fl-ECG

Kien hemm titwil tal-QTc u ħafna drabi dan kien ħafif: Kien irrappurtat intervall tal-QTcF ta' >450 msek u ≤480 msek f'10.8% tal-pazjenti, b'żieda massima mil-linja bażi ta' >30 msek u ≤60 msek f'14.5% tal-pazjenti. Ma kienx irrappurtat QTcF ta' >500 msek f'xi pazjent.

Kienu rrappurtati anormalitajiet fl-ECG (elettrokardjogram) f'pazjenti ttrattati b'panobinostat + bortezomib + dexamethasone, l-aktar dawk li jinvolvu dipressjoni ST-T (21.7%) u bidliet fil-mewġa T (39.6%). Irrispettivament mill-kronoloġija tal-avvenimenti, kienet irrappurtata sinkope f'9% tal-pazjenti b'dipressjoni ST-T u f'7.2% tal-pazjenti b'bidliet fil-mewġa T, kif ukoll f'4.9% tal-pazjenti b'ebda waħda minn dawn l-anormalitajiet fl-ECG. Bl-istess mod, kien irrappurtat mard iskemiku tal-qalb (inklużi infart mijokardjali u iskemija) f'4.5% tal-pazjenti b'dipressjoni ST-T u f'4.8% tal-pazjenti b'bidliet fil-mewġa T, kif ukoll fi 2.7% tal-pazjenti b'ebda waħda minn dawn l-anormalitajiet fl-ECG.



## Popolazzjonijiet speċjali

### Popolazzjoni anzjana

L-inċidenza ta' mwiet mhux relatata ma' xi indikazzjoni waqt l-istudju kienet ta' 8.8% f'pazjenti li kellhom  $\geq 65$  sena mqabbel mal-5.4% f'pazjenti li kellhom  $< 65$  sena.

Kien hemm reazzjonijiet avversi li wasslu għal twaqqif permanenti fi 30%, 44% u 47% tal-pazjenti li kellhom  $< 65$  sena, 65-75 sena u  $\geq 75$  sena, rispettivament. Fil-pazjenti dehru episodji fi grad 3-4 u dawn kienu jinkludu (persentaġġi pprezentati għal pazjenti li kellhom  $< 65$  sena, 65-75 sena u  $\geq 75$  sena, rispettivament): tromboċitopenija (60%, 74%, u 91%), anemija (16%, 17% u 29%), dijarea (21%, 27% u 47%), u għeja (18%, 28% u 47%).

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

Hemm esperjenza limitata dwar rappurtar ta' doża eċċessiva matul l-istudji kliniċi. Ir-reazzjonijiet avversi osservati kienu konsistenti mal-profil ta' sigurtà, bl-episodji jinvolvu primarjament disturbi ematoloġiċi u gastrointestinali fosthom tromboċitopenija, panċitopenija, dijarea, dardir, rimettar u anoressija. Għandu jkun hemm monitoraġġ kardijaku u evalwazzjoni tal-elettroliti u l-għadd tal-plejtlits u tingħata l-għajnuna meħtieġa f'każ ta' doża eċċessiva. Mhux magħruf jekk panobinostat huwiex dijallizzabbli.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi oħrajn, inibituri ta' histone deacetylase (HDAC), Kodiċi ATC: L01XH03

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Farydak huwa inibitur ta' *histone deacetylase* (HDAC) li jinibixxi l-attività enzimatika tal-HDACs f'konċentrazzjonijiet nanomolari. L-HDACs jikkatalizzaw it-tneħħija ta' gruppi ta' *acetyl* mir-residwi ta' *lysine* tal-*histones* u xi proteini mhux *histone*. L-inibizzjoni tal-attività HDAC tirriżulta f'żieda fl-aċetilazzjoni (*acetylation*) tal-proteini *histone*, bidla epiġenetika li tirriżulta f'rilassament tal-kromatina (*chromatin*), li min-naħa tiegħu jwassal għal attivazzjoni traskrizzjonali. *In vitro*, panobinostat ikkawża l-akkumulazzjoni ta' *histones* aċetilati u proteini oħrajn, l-induzzjoni ta' arrest taċ-ċiklu taċ-ċelloli u/jew apoptozi ta' xi ċelloli ttrasformati. Ġiet osservata żieda fil-livelli ta' *histones* aċetilati fi *xenografts* minn ġrieden li kienu ttrattati b'panobinostat. Panobinostat juri aktar ċitotossicità lejn iċ-ċelloli ta' tumur, imqabbla maċ-ċelloli normali.

#### Effetti farmakodinamiċi

It-ttrattament taċ-ċelloli tat-tumur b'panobinostat wassal għal żieda dipendenti fuq id-doża tal-aċetilazzjoni (*acetylation*) tal-*histones* H3 u H4 t-tnejn li huma *in vitro* u f'mudelli mhux kliniċi *xenograft* ta' animali, li juru inibizzjoni tat-*target*. Barra minn hekk, minħabba l-espożizzjoni għal panobinostat kien hemm żieda fl-espressjoni tal-gene suppressur tat-tumur p21CDKN1A (ċiklin li jiddependi fuq l-inibitur tal-kinasi 1/p21 - *cyclin dependent kinase inhibitor 1/p21*), medjatur ewlieni tal-arrest u d-differenzazzjoni tal-G1.

## Effikaċja klinika u sigurtà

### L-effikaċja klinika f'pazjenti b'mijeloma multipla rikorrenti u rikorrenti u rifrattorja (Studju D2308 – Panorama I)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' panobinostat flimkien ma' bortezomib u dexamethasone kienu evalwati fi studju multiċentriku f'fażi III randomizzat (*randomised*), *double-blind*, ikkontrollat bil-plaċebo f'pazjenti b'mijeloma multipla rikorrenti jew rikorrenti u rifrattorja li diġà ngħataw 1-3 linji ta' terapiji.

Il-pazjenti ngħataw panobinostat (20 mg meħuda mill-ħalq darba kuljum, tliet darbiet fil-ġimgħa, b'reġim ta' dożaġġ, ta' ġimagħtejn iva u ġimgħa le), flimkien ma' bortezomib (1.3 mg/m<sup>2</sup> injettati minn ġol-vina) u dexamethasone (20 mg). It-ttrattament ingħata għal massimu ta' 16-il ċiklu (ara Tabelli 1 u 2).

Total ta' 768 pazjent kienu randomizzati (*randomised*) skont proporzjon ta' 1:1 jew fil-grupp mogħti panobinostat + bortezomib + dexamethasone (n=387) jew il-plaċebo + bortezomib + dexamethasone (n=381), stratifikati skont l-użu minn qabel ta' bortezomib [Iva (n=336 (43.8%)), Le (n=432 (56.3%))] u l-għadd ta' linji ta' terapija għal kontra l-mijeloma mogħtija diġà [linja 1 mogħtija minn qabel (n=352 (45.8%)), 2 sa 3 linji mogħtija minn qabel (n=416 (54.2%))]. Il-karatteristiċi demografiċi u l-karatteristiċi fil-linja bażi tal-marda kienu bbilancjati u simili bejn iż-żewġ gruppi ta' studju.

L-età medja kienet ta' 63 sena, b'medda ta' 28-84; 42.1% tal-pazjenti kellhom aktar minn 65 sena. Total ta' 53.0% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-Kawkażjatiċi kienu jammontaw għal 65.0% tal-popolazzjoni tal-istudju, l-Ażjatiċi 30.2% u s-suwed 2.9%. L-istatut tal-ħila ECOG kien ta' 0-1 fi 93% tal-pazjenti. In-numru medju ta' terapiji mogħtija qabel kien ta' 1.0. Aktar minn nofs (57.2%) tal-pazjenti kellhom trapjant taċ-ċelloli staminali qabel u 62.8% tal-pazjenti kellhom rikaduta wara terapiji antineoplastiċi preċedenti (e.g. melphalan 79.6%, dexamethasone 81.1%, thalidomide 51.2%, cyclophosphamide 45.3%, bortezomib 43.0%, bortezomib u dexamethasone mogħtija flimkien 37.8%, lenalidomide 20.4%). Aktar minn terz (35.8%) tal-pazjenti kellhom rikaduta u rifrattorja għal qabel ma ngħata t-ttrattament.

Id-dewmien medju ta' *follow-up* kien ta' 28.75 xhur għall-grupp mogħti panobinostat + bortezomib + dexamethasone u ta' 29.04 xhur għall-grupp mogħti plaċebo + bortezomib + dexamethasone.

L-*endpoint* primarju kien ta' sopravvivenza ħielsa minn kwalunkwe progressjoni (*progression free survival* - PFS) skont il-kriterji mmodifikati tal-*European Bone Marrow Transplant Group* (mEBMT) u skont kif evalwat mill-investigatur. Fil-popolazzjoni sħiħa ta' pazjenti, il-PFS imsejjes fuq sett ta' analiżi sħiħa (*full analysis set* FAS) kien statistikament differenti b'mod sinifikanti bejn il-gruppi mogħtija t-ttrattament (stratified Log-rank test  $p < 0.0001$ , bi tnaqqis tar-riskju stmat li kien 37% fil-grupp mogħti panobinostat + bortezomib + dexamethasone imqabbel mal-grupp mogħti plaċebo + bortezomib + dexamethasone (Proporzjon ta' periklu (*hazard ratio*): 0.63 (95% CI: 0.52, 0.76)). Il-PFS (95% CI) medju kien ta' 12.0 xhur (10.3, 12.9) u 8.1 xhur (7.6, 9.2), rispettivament.

Is-sopravvivenza ġenerali (*overall survival* - OS) kienet l-*endpoint* ewlieni sekondarju. L-OS ma kienx statistikament differenti b'mod sinifikanti bejn iż-żewġ gruppi. L-OS medju kien 40.3 xhur fil-fergħa panobinostat + bortezomib + dexamethasone u 35.8 xhur fil-fergħa plaċebo + bortezomib + dexamethasone (Proporzjon ta' periklu (*hazard ratio*): 0.94 (95% CI: 0.78, 1.14)).

Minn fost is-sottogrupp speċifikat minn qabel ta' pazjent bi ttrattament minn qabel b'bortezomib kif ukoll b'agent immunomodulatorju (N=193), 76% tal-pazjenti kienu ngħataw mill-inqas żewġ reġimi minn qabel. F'dan is-sottogrupp ta' pazjenti (N=147), it-tul medju ta' ttrattament kien ta' 4.5 xhur fil-grupp mogħti panobinostat + bortezomib + dexamethasone u ta' 4.8 xhur fil-grupp mogħti plaċebo + bortezomib + dexamethasone. Il-PFS medju (95% CI) kien ta' 12.5 xhur (7.26, 14.03) fil-grupp mogħti ta' panobinostat + bortezomib + dexamethasone u 4.7 xhur (3.71, 6.05) fil-grupp mogħti plaċebo + bortezomib + dexamethasone [HR: 0.47 (0.31, 0.72)]. Dawn il-pazjenti kellhom medja ta' 3 terapiji minn qabel. Ir-rizultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 8 u l-kurvi Kaplan-

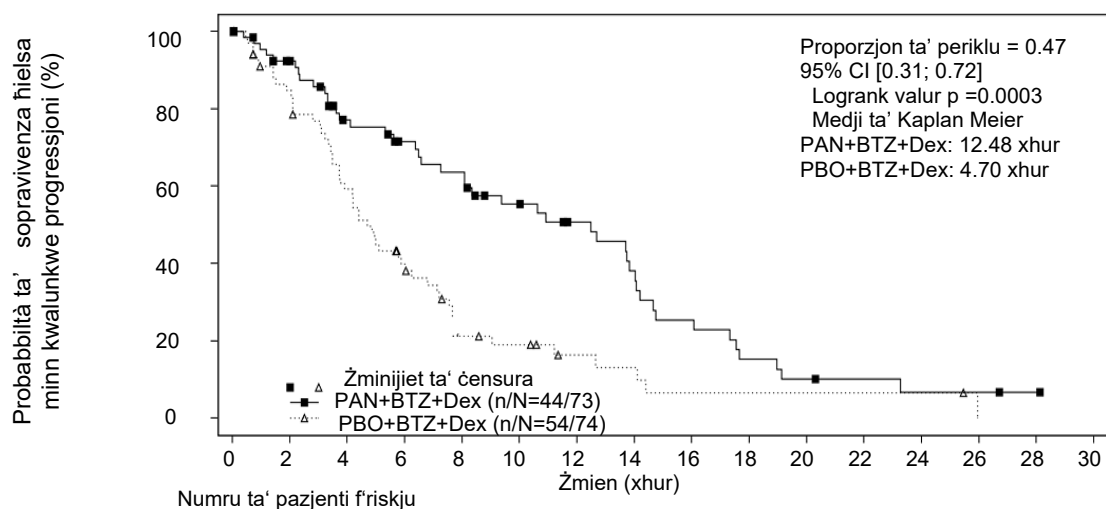
Meier għal PFS huma pprovduti fil-Figura 2.

**Tabella 8 Sopravivenza hielsa minn kwalunkwe progressjoni (*Progression-free survival*) f'pazjenti li ngħataw mill-inqas żewġ reġimi minn qabel li jinkludi bortezomib u aġent immunomodulatorju**

	Farydak bortezomib u dexamethasone N=73	Plaċebo bortezomib u dexamethasone N=74
Sopravivenza hielsa minn kwalunkwe progressjoni		
Medja, xhur [95% CI]	12.5 [7.26, 14.03]	4.7 [3.71, 6.05]
Proporzjon ta' periklu [95% CI] <sup>1</sup>	0.47 (0.31, 0.72)	

<sup>1</sup> Proporzjon ta' periklu miksub mill-mudell stratifikat Cox

**Figure 2 Struttura Kaplan-Meier ta' sopravivenza hielsa minn kwalunkwe progressjoni f'pazjenti bi mjeloma multipla li ngħataw mill-inqas żewġ reġimi minn qabel li jinkludu bortezomib u aġent immunomodulatorju**



Žmien (xhur)	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

Fis-sottogrupp ta' pazjenti li ngħataw mill-inqas żewġ reġimi minn qabel li jinkludu bortezomib kif ukoll 'aġent immunomodulatorju (n=147), ir-rata ta' rispons ġenerali bl-użu ta' kriterji EBMT modifikati kienet ta' 59% fil-grupp mogħti panobinostat + bortezomib + dexamethasone u 39% fil-grupp mogħti plaċebo + bortezomib + dexamethasone. Ir-rati ta' rispons huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 9.

**Tabella 9 Rati ta' rispons f'pazjenti bi mjeloma multipla li ngħataw mill-inqas żewġ reġimi**

## minn qabel li jinkludu bortezomib u aġent immunomodulatorju

	<b>Farydak bortezomib u dexamethasone N=73</b>	<b>Plaċebo bortezomib u dexamethasone N=74</b>
Rispons ġenerali [95% CI]	43 (59%) (46.8, 70.3)	29 (39%) (28, 51.2)
Rispons sħiħ	6 (8%)	0
Rispons kważi sħiħ	10 (14%)	6 (8%)
Rispons parzjali	27 (37%)	23 (31%)

### L-effikaċja klinika f'pazjenti b'mijeloma multipla bortezomib-riftrattorja (Studju DUS71 – Panaroma 2)

L-istudju DUS71 kien studju multicentriku f'fazi II f'żewġ stadji, bi trattament wiehed (*single-arm*), open-label dwar panobinostat mogħti mill-halq (20 mg) flimkien ma' bortezomib (1.3 mg/m<sup>2</sup>) u dexamethasone (20 mg) f'55 pazjent b'mijeloma multipola rikorrenti u riftrattorja, li kienu riftrattorji b'bortezomib u kienu ngħataw mill-inqas żewġ linji ta' terapija minn qabel. Il-pazjenti kellhom ikunu esposti għal IMiD (lenalidomide jew thalidomide). Ir-riftrattorizzazzjoni għal bortezomib kienet definata bhala progressjoni tal-marda sas-60 jum jew fi żmien 60 jum mill-aħħar linja ta' terapija kkombinata u li kien fiha bortezomib.

L-endpoint primarju tal-istudju kien li jevalwa r-rata ta' rispons ġenerali (*overall response rate - ORR*) wara 8 ċikli ta' terapija skont il-kriterji ta' mEBMT.

Il-pazjenti kienu ttrattati bil-goff minn qabel u kienu ngħataw minn qabel bosta reġimi (medja: 4; firxa 2-11). Il-55 pazjent kollha kienu ttrattati minn qabel b'bortezomib u b'mill-inqas IMiD wiehed (lenalidomide: 98.2%, thalidomide: 69.1%). Il-maġġoranza tal-pazjenti kien sarilhom trapjant minn qabel (63.6%).

It-tul medju tal-espożizzjoni għat-trattament waqt l-istudju kien ta' 4.6 xhur (firxa: 0.1-24.1 xhur). Il-pazjenti kisbu ORR ( $\geq$ PR (rispons parzjali)) ta' 34.5% u 52.7% ( $\geq$ MR (rispons minimu)). Iż-żmien medjan ta' rispons kien ta' 1.4 xhur u d-dewmien medjan ta' rispons kien ta' 6.0 xhur. L-OS medjan kien ta' 17.5 xhur.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-rizultati tal-istudji b'Farydak f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-mijeloma multipla (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Panobinostat jiġi assorbit malajr u kważi għal kollox bit-T<sub>max</sub> jintlahaq fi żmien sagħtejn mill-għoti mill-halq lil pazjenti f'kanċer avvanzat. Il-bijodisponibilità orali assoluta għal panobinostat kienet ta' madwar 21%. Wara l-għoti mill-halq, il-farmakokinetika ta' panobinostat jidher li kienet lineari mal-firxa tad-doża ta' 10-30 mg, imma l-AUC jizdied anqas milli proporzjonalment b'doża mogħtija skont doži oġhla.

L-espożizzjoni sħiħa ta' panobinostat u l-varjabbiltà bejn il-pazjenti baqgħet bla mittiefsa bl-ikel u mingħajr, filwaqt li s-C<sub>max</sub> niżel b'<45% u t-T<sub>max</sub> ittawwal bejn siegħa u 2.5 sigħat bl-ikel (i.e. kemm b'kolazzjon normali u b'livell għoli ta' xaħam). Minhabba li l-ikel ma biddilx il-bijodisponibilità ġenerali (AUC), panobinostat jista' jingħata indipendentament mill-ikel f'pazjenti bil-kanċer.

## Distribuzzjoni

Panobinostat jeħel b' mod moderat (madwar 90%) mal-porteini tal-plażma umani. Il-frazzjoni tiegħu fl-eritroċiti hi ta' 0.60 *in vitro*, indipendentament mill-konċentrazzjoni. Il-volum ta' distribuzzjoni ta' panobinostat fi stat wieqaf (*steady state* -  $V_{ss}$ ) hu ta' madwar 1,000 litru skont l-istimi tal-parametri finali fl-analiż farmakokinetika tal-popolazzjoni.

## Bijotrasformazzjoni

Panobinostat hu mmetabolizzat b' mod estensiv, u parti kbira mid-doża hi mmetabolizzata qabel ma tilhaq iċ-ċirkolazzjoni sistemika. Il-mogħdijiet metabolici pertinenti involuti fil-bijotrasformazzjoni ta' panobinostat huma proċessi ta' riduzzjoni (*reduction*), idroliżi, ossidazzjoni (*oxidation*) u glukuronidazzjoni (*glucuronidation*). Il-metaboliżmu ossidattiv ta' panobinostat kellu sehem anqas prominenti, b' madwar 40% tad-doża eliminata minn din il-mogħdija. Iċ-ċitokromu P450 3A4 (CYP3A4) hu l-enzima ossidattiva ewlieni, bl-involvement potenzjali minutr ta' CYP2D6 u 2C19.

Panobinostat irrappreżenta 6 sa 9% tal-espożizzjoni fil-plażma b' rabta mal-medicina. Is-sustanza parentali jidher li hi responsabbli għall-attività farmakoloġika sħiħa ta' panobinostat.

## Eliminazzjoni

Wara doża orali singola ta' [ $^{14}\text{C}$ ] panobinostat fil-pazjenti, minn 29 sa 51% tar-radjuattività tgħaddi mal-awrina u bejn 44 u 77% mal-ippurgar. L-ammont ta' panobinostat mhux mittiefes kien ta' <2.5% tad-doża fl-awrina u ta' <3.5% tad-doża fl-ippurgar. Il-kumplement hu metaboliti. It-tneħħija apparenti ta' panobinostat mill-kliewi ( $CL_{R/F}$ ) instab li kienet bejn 2.4 u 5.5 l/h. Panobinostat għandu half-life tal-eliminazzjoni terminali ta' madwar 37 siegħa skont l-istima tal-parametri finali tal-analiżi tal-popolazzjoni PK.

## Popolazzjonijiet speċjali

### Popolazzjoni pedjatrika

Panobinostat ma ġiex evalwat f' pazjenti b' mijeloma multipla taħt it-18-il sena.

### Popolazzjoni anzjana

Fl-istudju kliniku f' fażi III 162 minn 387 pazjent kellhom 65 sena jew aktar. L-espożizzjoni għall-plażma ta' panobinostat f' pazjenti li kellhom 65 sena jew anqas kienet tixxiebah ma' dawk li kellhom aktar minn 65 sena fl-istudji miġbura ta' panobinostat mogħti waħdu f' medda ta' doża ta' bejn 10 mg u 80 mg.

### Pazjenti b' indeboliment tal-fwied

L-effet tal-indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' panobinostat kien evalwat fi studju f' fażi I, f' 24 pazjent b' tumuri solidi u bi gradi varji ta' indeboliment tal-fwied. L-indeboliment tal-fwied bejn ħafif u moderat skont il-klassifikazzjoni NCI-CTEP żied l-espożizzjoni ta' panobinostat fil-plażma bi 43% u 105%, rispettivament. M'hemmx informazzjoni farmakokinetika dwar pazjenti b' indeboliment tal-fwied gravi.

### Pazjenti b' indeboliment tal-kliewi

L-effet tal-indeboliment tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' panobinostat kien evalwat fi studju f' fażi I, f' 37 pazjent b' tumuri solidi avvanzati u bi gradi varji ta' indeboliment tal-kliewi. L-indeboliment tal-kliewi ħafif, moderat u gravi skont it-tneħħija tal-kreatinina fl-awrina fil-linja bażi ma żiedx l-espożizzjoni ta' panobinostat fil-plażma fi gruppi b' kundizzjoni ħafifa, moderata u gravi.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

### Studji dwar l-effett tossiku minn doża ripetuta (*Repeated dose toxicity studies*)

L-organi primarji milquta mit-tossicità wara l-għoti ta' panobinostat fil-frien u l-klieb kienu

identifikati bħala s-sistemi eritropoietici, mijelopoietici u limfatiċi. Il-bidliet fit-tirojde, inklużi ormonji fi klieb (tnaqqs ta' triodothyronine (T3)) u firien (tnaqqs ta' triodothyronine (T3), tetraiodothyronine (T4) (irġiel) u l-ormonju li jstimola t-tirojde (TSH)) kienu osservati f'espożizzjonijiet li jikkorrespondu għal 0.07-2.2 tal-AUC uman osservat klinikament.

### Karċinoġenesi u mutaġenesi

Ma sarux studji karċinoġenetiċi b'panobinostat. Panobinostat wera li għandu potenzjal mutageniku waqt l-investigazzjoni Ames, effetti ta' endoriduplikazzjoni (*endo-reduplication*) fil-limfoċiti tad-dem periferali uman *in vitro*. Barra minn hekk, giet osservata hsara lid-DNA *in vivo* fi studju COMET fiċ-ċelloli tal-limfoma L5178Y tal-ġurdien u studju ta' mekkaniżmi molekulari dipendenti fuq id-doża f'ċelluli tal-mudullun tal-ġurdien. Is-sejbiet *in vitro* u *in vivo* huma attribwiti għall-mod ta' azzjoni farmakoloġiku.

### Tossiċità tar-riproduzzjoni

Ġiet osservata zieda fir-resorbiment bikri fost il-firien nisa (doži  $\geq 30$  mg/kg). Kienu osservati wkoll atrofiya prostatika flimkien ma' tnaqqis fil-granuli ta' sekrezzjoni, deġenerazzjoni testikulari, oligospermja u zieda fid-debris epididimali fost il-klieb f'espożizzjonijiet li jikkorrespondu għal 0.41-0.69 tal-AUC kliniku uman u mhux għal kollox riversibbli wara perjodu ta' rkupru ta' 4 ġimgħat.

Skont informazzjoni mill-annimali, il-possibbiltà li panobinostat iżid ir-riskju li l-fetu jmut u jiżviluppa anormalitajiet fl-iżvilupp tal-iskelettru jidher li hi għolja. Ġew osservati mwiet tal-embrijuni u l-fetu u židiet f'anomaliji skelettriċi (sternabrae żejda, kustilji żejda, židiet f'varjazzjonijiet skelettriċi minuri, dewmien fl-ossifikazzjoni u varjazzjonijiet tal-isternabrae) 'il fuq minn espożizzjonijiet li jikkorrespondu għal 0.25 tal-AUC kliniku uman.

L-effetti ta' panobinostat fuq il-ħlas u t-tkabbir u l-maturazzjoni ta' wara t-twelid ma ġewx evalwati waqt studji fl-annimali.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Il-kontenut tal-kapsula

Magnesium stearate  
Mannitol  
Microcrystalline cellulose  
Pregelatinised starch (qamħirrum)

#### Il-qoxra tal-kapsula

##### Farydak 10 mg kapsuli iebsa

Gelatin  
Titanium dioxide (E171)  
Brilliant blue FCF (E133)  
Iron oxide, yellow (E172)

##### Farydak 15 mg kapsuli iebsa

Gelatin  
Titanium dioxide (E171)  
Iron oxide, yellow (E172)  
Iron oxide, red (E172)

Farydak 20 mg kapsuli iebsa

Gelatin

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide, red (E172)

Il-linka tal-ipprintjar

Iron oxide, black (E172)

Propylene glycol (E1520)

Shellac glaze

## **6.2 Inkompatibiltajiet**

Mhux applikabbli.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

4 snin.

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folji PVC/PCTFE/Alu li fihom 6 kapsuli.

Pakketti li fihom 6, 12 jew 24 kapsula.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

zr pharma& GmbH

Hietzinger Hauptstrasse 37

1130 Vjenna

L-Awstrija

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Farydak 10 mg kapsuli iebsa

EU/1/15/1023/001-003

Farydak 15 mg kapsuli iebsa

EU/1/15/1023/004-006

Farydak 20 mg kapsuli iebsa

EU/1/15/1023/007-009

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' Awwissu 2015

Data tal-aħħar tiġdid: 28 ta' April 2020

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
  - Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- ### **• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Farydak f'kull Stat Membru d-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inkluż dwar il-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kull aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Il-programm edukattiv għandu l-għan li jindirizza r-riskju ta' żball fil-medikazzjoni.

L-MAH għandu jiżgura li kull Stat Membru li fih qed jinbiegħ Farydak, il-pazjenti/kuraturi kollha li huma mistennija li jużaw Farydak ikollhom aċċess għal/ikunu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej:

- Pakkett Informattiv għall-Pazjent

**Il-pakkett informattiv għall-pazjenti** għandu jkollu:

- Fuljett ta' informazzjoni għall-pazjent
- Kartuna ta' konformità għall-pazjent
- **Il-kartuna ta' konformità għall-pazjent** għandha tinkludi tagħrif dwar il-messaġġi ewlenin li ġejjin:
  - Kif issir familjari mal-kartuna ta' konformità: din it-taqsimha tipprovdi ħarsa fuq fuq dwar il-kartuna ta' konformità u l-għan tagħha.
  - Kif tuża l-kartuna ta' konformità: din it-taqsimha tipprovi ħarsa fuq fuq dwar kif għandha tintuża l-kartuna ta' konformità.
  - .Kif tiegħu l-medicina skont ir-ricetta tat-tabib: din it-taqsimha tipprovdi gwida dwar kif għandha tintuża l-kartuna ta' konformità.
  - Rakkomandazzjoni sabiex tiegħu miegħek il-kartuna ta' konformità għal kull vizta: din it-taqsimha tfakkar lill-pazjent sabiex jiegħu miegħu l-kartuna ta' konformità kull meta jkollu vizta għand il-professjonista għall-kura tas-saħħa (HCP).
  - Tabella li tiddekrivi r-reġim ta' trattament għal kull gurnata taċ-ċiklu bi spazju fejn il-pazjent jista' jnizzel noti dwar il-medicini li ha.

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Farydak 10 mg kapsuli iebsa  
panobinostat

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula iebsa fiha l-panobinostat lactate anhydrous ekwivalenti għal 10 mg panobinostat.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa

6 kapsuli  
12-il kapsula  
24 kapsula

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku: immaniġġja b'kawtela.

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.  
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

zr pharma& GmbH  
Hietzinger Hauptstrasse 37  
1130 Vjenna  
L-Awstrija

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/15/1023/001	6 kapsuli
EU/1/15/1023/002	12-il kapsula
EU/1/15/1023/003	24 kapsula

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Farydak 10 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Farydak 10 mg kapsuli  
panobinostat

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

zr pharma& GmbH

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

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



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Farydak 15 mg kapsuli iebsa  
panobinostat

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula iebsa fiha l-panobinostat lactate anhydrous ekwivalenti għal 15 mg panobinostat.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa

6 kapsuli  
12-il kapsula  
24 kapsula

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku: immaniġġja b'kawtela.

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.  
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

zr pharma& GmbH  
Hietzinger Hauptstrasse 37  
1130 Vjenna  
L-Awstrija

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU1/15/1023/004	6 kapsuli
EU1/15/1023/005	12-il kapsula
EU1/15/1023/006	24 kapsula

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Farydak 15 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Farydak 15 mg kapsuli  
panobinostat

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

zr pharma& GmbH

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

Ġimgha 1

Ġimgha 2

Ġimgha 3

Jum 1

Jum 2

Jum 3

Jum 4

Jum 5

Jum 6

Jum 7

Jum 8

Jum 9

Jum 10

Jum 11

Jum 12

Jum 13

Jum 14

Jum 15

Jum 16

Jum 17

Jum 18

Jum 19

Jum 20

Jum 21

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Farydak 20 mg kapsuli iebsa  
panobinostat

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula iebsa fiha l-panobinostat lactate anhydrous ekwivalenti għal 20 mg panobinostat.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa

6 kapsuli  
12-il kapsula  
24 kapsula

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku: immaniġġja b'kawtela.

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.  
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

zr pharma& GmbH  
Hietzinger Hauptstrasse 37  
1130 Vjenna  
L-Awstrija

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU1/15/1023/007	6 kapsuli
EU1/15/1023/008	12-il kapsula
EU1/15/1023/009	24 kapsula

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Farydak 20 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Farydak 20 mg kapsuli  
panobinostat

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

zr pharma& GmbH

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

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

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## **Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent**

**Farydak 10 mg kapsuli iebsa**

**Farydak 15 mg kapsuli iebsa**

**Farydak 20 mg kapsuli iebsa**

panobinostat

### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti ghalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Farydak u għaxliex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Farydak
3. Kif għandek tiehu Farydak
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Farydak
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Farydak u għaxliex jintuza**

##### **X'inhu Farydak**

Farydak hu medicina għal kontra l-kanċer li fih is-sustanza attiva panobinostat, li tagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha inibitur pan-deacetylase.

##### **Għaxliex jintuza Farydak**

Farydak jintuza biex jitratta pazjenti adulti b'tip rari ta' kanċer tad-demem imsejjaħ mijeloma multipla. Il-mijeloma multipla hi disturb taċ-ċelloli tal-plażma (tip ta' ċellola tad-demem) fil-mudullun li ma jistgħux jiġu kkontrollati.

Farydak jimblokka t-tkabbir taċ-ċelloli kanċerużi fil-plażma u jnaqqas in-numru ta' ċelloli tal-kanċer.

Farydak jintuza dejjem flimkien ma' żewġ medicini oħra: bortezomib u dexamethasone.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jahdem Farydak jew għala din il-medicina ngħatat lilek, staqsi lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Farydak**

##### **Tihux Farydak:**

- jekk inti allergiku għal panobinostat jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk qieghda tredda'.

##### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Imxi sew mal-istruzzjonijiet kollha li tak it-tabib tiegħek.

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Farydak:

- jekk għandek problemi fil-fwied jew kellek mard tal-fwied.



- jekk għandek problemi fil-qalb jew fit-tahbit tal-qalb, bħal tahbit tal-qalb irregolari jew kundizzjoni msejha sindromu tal-QT twil.
- jekk għandek infezzjoni batterika, virali jew fungali.
- jekk għandek problemi gastrointestinali bħal dijarea, dardir jew rimettar.
- jekk għandek problemi fis-sistema li biha d-demmm jagħqad (disturb fil-koagulazzjoni).

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek minnufih matul it-trattament b'Farydak:

- jekk tinnota xi sinjali ta' problema gastrointestinali.
- jekk tinnota xi sinjali ta' problema fil-fwied.
- jekk tinnota xi sinjali ta' infezzjoni.
- jekk tinnota xi sinjali ta' problema fil-qalb.

Il-lista ta' sintomi assoċjati tinsab f'sezzjoni 4, Effetti Sekondarji Possibbli.

It-tabib tiegħek jaf ikollu b'zonn ibiddel, iwaqqaf temporanjament jew iwaqqaf kompletament it-trattament tiegħek b'Farydak f'każ li jkollok effetti sekondarji.

### **Monitoraġġ matul it-trattament tiegħek b'Farydak**

Matul it-trattament b'Farydak ikollok testijiet regolari tad-demmm. Dawn sabiex:

- jiċċekkjaw kemm qed jaħdem sew il-fwied tiegħek (billi jitkejlu l-livelli tal-bilirubina u t-transaminase fid-demmm tiegħek, li huma sustanzi magħmulin mill-fwied).
- jiċċekkjaw l-ammonti ta' ċerti ċelloli fid-demmm tiegħek (iċ-ċelloli l-bojod tad-demmm, iċ-ċelloli l-homor tad-demmm, il-plejtlits).
- jiċċekkjaw l-ammont tal-elettroliti (bħall-potassju, il-manjeżju, il-fosfat) f'gismek.
- jiċċekkjaw kemm qed jaħdmu sew it-tirojde u l-glandola pitwitarja tiegħek (billi jitkejlu l-livelli tal-ormoni tat-tirojde fid-demmm tiegħek).

Ir-rata tal-qalb tiegħek ukoll se tkun iċċekkjata permezz ta' magna li tkejjel l-attività elettrika ta' qalbek (imsejha ECG).

### **Tfal u adolexxenti**

Farydak ma jistax jintuża fi tfal jew l-adolexxenti ta' taht it-18-il sena.

### **Mediċini oħra u Farydak**

Għid lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, inkluż mediċini meħudin mingħajr riċetta bħalma huma vitamini jew supplimenti erbali, minħabba li jistgħu jinteragixxu ma' Farydak.

B'mod partikulari għid lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu kwalunkwe waħda mill-mediċini li ġejjin:

- mediċini użati biex jittrattaw l-infezzjonijiet, inkluż infezzjonijiet fungali (bħal ketoconazole, itraconazole, voriconazole jew posaconazole) u xi infezzjonijiet batteriċi (bħal xi antibijotiċi bħal clarithromycin jew telithromycin). Mediċini użati biex jittrattaw it-tuberkolozi, bħal rifabutin jew rifampicin.
- mediċini użati biex iwaqqfu aċċessjonijiet (anti-epileptics bħal carbamazepine, pherphenazine, phenobarbital jew phenytoin).
- mediċini użati biex jittrattaw l-HIV, bħal ritonavir jew saquinavir.
- mediċini użati biex jittrattaw id-dipressjoni, bħal nefazodone.
- St. John's wort, mediċina erbali użata biex tittratta d-dipressjoni.
- mediċini li jipprevjenu d-demmm jagħqad imsejha antikoagulanti, bħal warfarin jew heparin.
- mediċini użati biex jittrattaw is-sogħla, bħal dextromethorphan.
- mediċini użati biex jittrattaw tahbit irregolari tal-qalb, bħal amiodarone, disopyramide, procainamide, quinidine, propafenone u sotalol.
- mediċini li jista' jkollhom effett mhux mixtieq fuq il-qalb (imsejjah titwil tal-QT), bħal chloroquine, halofantrine, methadone, moxifloxacin, bepridil jew pimozide.
- mediċini użati biex jittrattaw il-pessjoni għolja, bħal metoprolol jew nebivolol.
- mediċini użati biex jittrattaw problemi gravi ta' saħħa mentali, bħal risperidone.
- mediċini użati biex jittrattaw il-kanċer tas-sider, bħal tamoxifen.

- mediċini użati biex jittrattaw id-dardir u r-rimettar bħal dolasetron, granisetron, ondansetron jew tropisetron; dawn jistgħu wkoll ikollhom effett mhux mixtieq fuq il-qalb (titwil tal-QT).
- atomoxetine, mediċina użata biex tittratta d-disturb ta' nuqqas ta' attenzjoni u iperattività.

Dawn il-mediċini għandhom jintużaw b'attenzjoni jew jista' jkun hemm bżonn li jiġu evitati matul it-trattament tiegħek b'Farydak. Jekk qed tiegħu xi waħda minn dawn il-mediċini, it-tabib tiegħek jaf ikollu bżonn jiktiblek mediċina differenti għal matul it-trattament tiegħek b'Farydak.

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk m'intix ċert jekk il-mediċina tiegħek hijiex waħda mill-mediċini msemmija hawn fuq.

Matul it-trattament b'Farydak, għandek ukoll tghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inghatajt mediċina oħra li għadek ma bdejtx toħodha.

### **Farydak mal-ikel u x-xorb**

**M'għandekx tiekol damażonju (*star fruit*), rummien jew *grapefruit* jew tixrob meraq tar-rummien jew tal-*grapefruit*** matul it-trattament tiegħek b'Farydak, minhabba li dawn jistgħu jżidu l-ammont tal-mediċina li tghaddi fid-demem tiegħek.

### **Tqala u treddiġh**

Minhabba r-riskju potenzjali ta' mewt jew malformazzjoni tal-fetu, Farydak m'għandux jittiehed matul:

- **Tqala**

Farydak m'għandux jittiehed waqt it-tqala, sakemm il-benefiċċju li jista' jkollu għall-omm hu akbar mir-riskju li jista' jkun hemm għat-tarbija. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina. It-tabib tiegħek għandu jiddiskuti miegħek x'jistgħu jkunu r-riskji jekk tiegħu Farydak waqt it-tqala.

- **Treddiġh**

M'għandekx tiegħu Farydak jekk qed tredda'.

### **Kontraċezzjoni għan-nisa u l-irġiel**

Minhabba r-riskju potenzjali ta' mewt jew malformazzjoni tal-fetu, għandek tuża l-metodi ta' kontraċezzjoni li ġejjin waqt li tiegħu Farydak:

- **Għan-nisa li qed jieħdu Farydak**

Jekk inti mara attiva sesswalment, għandek tagħmel test tat-tqala qabel tibda l-kura b'Farydak u għandek tuża metodu ta' kontraċezzjoni mill-aktar effettiv matul it-trattament b'Farydak. Għandek tibqa' tużah għal tliet xhur wara li tieqaf tiegħu Farydak. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek liema hu l-aħjar metodu li għandek tuża. Jekk tuża kontraċettiv ormonali, għandek tuża wkoll metodu ta' kontraċezzjoni li jimblokka (bħal kondom jew dijaframma).

- **Għall-irġiel li qed jieħdu Farydak**

Jekk inti raġel attiv sesswalment, għandek tuża l-kondoms matul it-trattament b'Farydak. Għandek tibqa' tagħmel hekk għal sitt xhur wara li tieqaf tiegħu Farydak. Jekk is-sieħba tiegħek tista' toħroġ tqila, hija għandha wkoll tuża metodu ta' kontraċezzjoni mill-aktar effettiv matul it-trattament u għat-sitt xhur ta' wara. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk is-sieħba tiegħek toħroġ tqila waqt li qed tiegħu Farydak jew waqt is-sitt xhur ta' wara t-trattament tiegħek b'Farydak.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Farydak jista' jkollu influwenza zghira fuq il-hila li ssuq u thaddem magni. Jekk thossok stordut waqt li qed tiegħu din il-mediċina, issuqx vettura u lanqas m'għandek tuża għodda jew magni.

### 3. Kif ghandek tiehu Farydak

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib tieghek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

#### Kemm ghandek tiehu

- Farydak jittiehed fuq 21 jum (ġimagħtejn iva u ġimgħa le) – dan jissejjah ċiklu ta' trattament.
- Ma tiħux il-medicina kuljum.
- Skont ir-rakkomandazzjoni tat-tabib tieghek, id-doża ta' Farydak hi ta' 20 mg jew 15-il mg jew 10 mg, li għandha tittiehed darba kuljum fl-1<sup>et</sup>, it-3<sup>et</sup>, il-5<sup>es</sup>, it-8<sup>n</sup>, 10<sup>ar</sup> u fit-12-il ġurnata ta' kull ċiklu ta' 21 jum.
- Tehux Farydak fit-3<sup>et</sup> ġimgħa.
- Wara t-3<sup>et</sup> ġimgħa terġa' tibda ċiklu ġdid kif muri fit-Tabelli 1 u 2 hawn taht. Jekk jogħġbok irreferi għat-Tabella 1 għaċ-ċikli minn 1 sa 8 u t-Tabella 2 għaċ-ċikli minn 9 sa 16.

**Tabella 1 Skeda rrakkomandata għat-tehid ta' Farydak flimkien ma' bortezomib u dexamethasone (ċikli 1-8)**

Ċikli 1-8 (ċikli ta' 3 ġimgħat)	L-ewwel ġimgħa Jiem						It-tieni ġimgħa Jiem						It-tielet ġimgħa
	Farydak	1		3		5		8		10		12	
Bortezomib	1			4			8			11			Perjodu ta' mistrieħ
Dexamethasone	1	2		4	5		8	9		11	12		Perjodu ta' mistrieħ

**Tabella 2 Skeda rrakkomandata għat-tehid ta' Farydak flimkien ma' bortezomib u dexamethasone (ċikli 9-16).**

Ċikli 9-16 (ċikli ta' 3 ġimgħat)	L-ewwel ġimgħa Jiem						It-tieni ġimgħa Jiem						It-tielet ġimgħa
	Farydak	1		3		5		8		10		12	
Bortezomib	1						8						Perjodu ta' mistrieħ
Dexamethasone	1	2					8	9					Perjodu ta' mistrieħ

It-tabib tieghek dejjem se jgħidlek ezattament kemm il-kapsula ta' Farydak għandek tiehu. Tbidilx id-doża mingħajr ma tkellem lit-tabib tieghek.

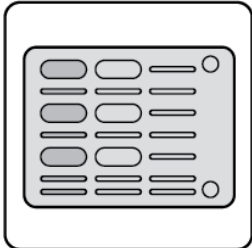
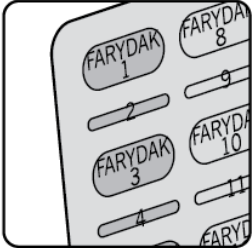
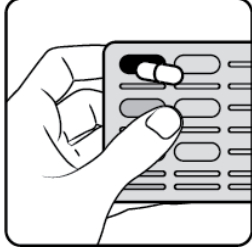
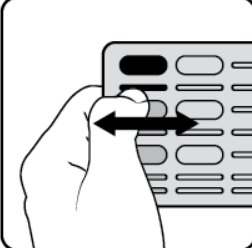
Ħu Farydak darba kuljum fl-istess hin kuljum fil-ġranet biss li suppost.

#### Meta qed tiehu din il-medicina

- Ibla' l-kapsuli sħaħ ma' tazza ilma.
- Tista' tiehu din il-medicina mal-ikel jew le.
- Tomgħodx u tfarrakx il-kapsuli.

Jekk tirremetti wara li tibla' l-kapsuli Farydak, tiħux aktar kapsuli sakemm ma jkunx imissek tiehu d-doża li jmiss.

## Kif tuża l-folja b'Farydak

	Folja waħda b'Farydak = 3 ġimgħat = ċiklu 1
	Il-ġranet li fih iċ-ċiklu huma nnumerati fuq il-folja. Hu Farydak fl-1 <sup>el</sup> , fit-3 <sup>et</sup> u fil-5 <sup>es</sup> ġurnata u fit-8 <sup>n</sup> , fl-10 <sup>ar</sup> u fit-12-il ġurnata.
	Imbotta l-kapsula Farydak mill-pokit fl-1 <sup>el</sup> , fit-3 <sup>et</sup> u fil-5 <sup>es</sup> ġurnata tal-1 <sup>el</sup> ġimgħa u fit-8 <sup>n</sup> , fl-10 <sup>ar</sup> u fit-12-il ġurnata tat-2 <sup>ni</sup> ġimgħa.
	Fil-ġranet meta m'għandekx tiehu Farydak, inkluż il-perjodu ta' mistrieħ fit-3 <sup>et</sup> ġimgħa, obrox il-hofra vojta relevanti bid-difer ta' sebgħek biex tkun tista' żżomm amment tal-iskeda tal-mediċina tiegħek.

### Kemm għandek tibqa' tiehu Farydak

Għandek tibqa' tiehu Farydak sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek. Dan hu trattament li jiehu fit-tul b'16-il ċiklu (48 ġimgħa). It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-kundizzjoni tiegħek biex jara jekk it-trattament huwiex jaħdem. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar għal kemm żmien għandek tibqa' tiehu Farydak, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### Jekk tiehu Farydak aktar milli suppost

Jekk bi żball tiehu aktar kapsuli milli jmisssek, jew jekk xi haddieħor bi żball ieħu l-mediċina tiegħek, kellem lit-tabib jew mur l-isptar minnufih. Hu miegħek il-pakkett u dan il-fuljett. Jaf ikollok bżonn ta' trattament mediku.

### Jekk tinsa tiehu Farydak

- Jekk għaddew anqas minn 12-il siegħa minn meta kellek tiehu l-mediċina, hu d-doża li qbiżt minnufih hekk kif tiftakar. Wara kompli hu l-mediċina kif suppost.
- Jekk għaddew aktar minn 12-il siegħa minn meta suppost hadt il-mediċina, aqbed id-doża li qbiżt. Wara kompli hu l-mediċina kif suppost.

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt tiehu.

Qatt m'għandek tiehu d-doża maqbuża ta' Farydak f'waħda mill-ġranet li fihom mhux suppost tiehu d-doża ta' Farydak.

Għid lit-tabib tiegħek dwar id-doži kollha li ma hadtx matul iċ-ċiklu ta' 21 jum ta' trattament.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

##### Uhud mill-effetti sekondarji jafu jkunu gravi

IEQAF hu Farydak u fittex għajna medika minnufih jekk tesperjenza xi waħda minn dawn li ġejjin:

- diffikultà biex tiehu n-nifs jew tibra', wiċċ, xofftejn, ilsien jew grieżem minfuħin, ħakk gravi fil-ġilda, b'raxx aħmar jew tumbati mqabbża (sinjali potenzjali ta' reazzjoni allergika)
- uġiġh ta' ras taqsam, thossok għajjen jew thoss saqajk jew idejk jew wiċċek ipparalizzati, diffikultà biex titkellem, tintilef minn sensik għal għarrieda (sinjali potenzjali ta' problemi fis-sistema nervuża bħalma huma fsada jew nefha fl-għadma tar-ras jew fil-moħħ)
- tiehu n-nifs b'għaġla, thossok stordut
- uġiġh kbir f'daqqa f'sidrek, thossok għajjen, taħbit tal-qalb irregolari (sinjali potenzjali ta' attack tal-qalb)
- tisgħol id-demmm, ħruġ ta' fluwidu mdemmi mill-immieher (sinjali ta' fsada fil-pulmun)
- tirremetti d-demmm, ippurgar iswed jew bid-demmm, ħruġ ta' demmm frisk mill-patata, normalment mal-ippurgar jew waħdu (sinjali ta' fsada gastrointestinali)
- diffikultà biex tiehu n-nifs bid-dawra tal-ħalq tikhal, li jista' jwassal biex tintilef minn sensik (sinjali ta' problemi serji fil-pulmun)
- deni, uġiġh f'sidrek, zieda fir-rata ta' taħbit tal-qalb, tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm, qtugħ ta' nifs jew tiehu n-nifs bl-għaġla (sinjali ta' valenu fid-demmm, magħruf ukoll bħala sepsis)
- uġiġh jew skumdità f'sidrek, tibdiliet fit-taħbit tal-qalb (mgħaġġel jew bil-mod), palpazzjonijiet, thoss rasek ħafifa jew tistordi, jagħtik mejt, sturdament, xofftejk jikhalu, qtugħ ta' nifs, nefha f'riġlejk jew fil-ġilda (sinjali ta' problemi bil-qalb)

Għid lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek minnufih jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

- uġiġh fl-istonku jew fl-addome, dardir, dijarea, rimettar, ippurgar iswed jew bid-demmm, konstipazzjoni, ħruq ta' stonku, nefha fl-addome (sinjali ta' problema gastrointestinali)
- sintomi ġodda jew li jaggravaw bħalma huma sogħla bil-bili jew le, deni, diffikultà jew uġiġh meta tiehu n-nifs, tharhir, uġiġh f'sidrek meta qed tiehu n-nifs, qtugħ ta' nifs jew, diffikultà biex tiehu n-nifs, uġiġh jew ħruq meta tgħaddi l-awrina, thoss bżonn qawwi li tgħaddi l-awrina, demmm mal-awrina (sinjali ta' infezzjoni fil-pulmun jew fl-apparat tal-awrina)
- deni, uġiġh fil-grieżem, jew ulċeri fil-ħalq minħabba infezzjonijiet (sinjali ta' livell baxx taċ-ċelloli bojod tad-demmm)
- fsada f'daqqa waħda jew tbengil taħt il-ġilda (sinjali ta' livell baxx ta' plejtlits fid-demmm)
- dijarea, uġiġh fl-addome, deni (sinjali ta' infjammazzjoni fil-musrana)
- thoss rasek ħafifa jew sturdut, b'mod partikulari meta tkun bilwieqfa (sinjal ta' pressjoni baxxa tad-demmm)
- thossok bil-għatx, tagħmel ftit awrina, titlef il-piż, ġilda xotta u ħamra, irritabbiltà (sinjali ta' deidratazzjoni)
- għekiesi minfuħin (sinjal ta' livell baxx ta' albumina fid-demmm magħruf ukoll bħala ipoalbuminemija)
- thossok għajjen, ħakk fil-ġilda, il-ġilda jew l-abjad tal-għajnejn jisfaru, dardir jew rimetter, tnaqqis fl-aptit, uġiġh in-naħa tal-lemin tal-istonku, awrina skura jew kannella, johorglok id-demmm jew titbengiel aktar malajr mis-soltu (sinjali ta' problemi bil-fwied)
- tagħmel ħafna anqas awrina, nefha fir-riġlejn (sinjali ta' problema fil-kliewi)
- muskoli dgħajfa, spażmi fil-muskoli, taħbit tal-qalb mhux bħas-soltu (sinjali ta' tibdiliet fil-livell ta' potassju fid-demmm)

##### Effetti sekondarji possibbli oħrajn

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin jaffettwak b'mod gravi, kellem lit-tabib jew lill-

ispiżjar tiegħek.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- thossok għajjen, ġilda pallida. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' livell baxx ta' ċelloli ħomor.
- nuqqas ta' aptit jew telf ta' piż
- diffikultà biex torqod jew tibqa' rieqed (insomnia)
- uġiġh ta' ras
- thossok sturdut, għajjen jew dghajjef
- rimettar, dardir, stonku mqalla', indigestjoni
- nefha fir-riglejn jew id-dirghajn
- tnaqqis fil-livell ta' fosfat jew sodju fid-demmm

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- raxx ta' nfafet żgħar mimlijin bil-likwidu, li jidhru fuq ġilda ħamra, fuq il-ħalq jew il-ħanek (sinjali ta' infezzjoni potenzjalment gravi)
- widna infjammata, hruġ ta' demm mill-immieher jew demm fl-abjad tal-ghajn, tbengil, ġilda infjammata minħabba infezzjoni (raxx, ġilda ħamra, magħrufa wkoll bħala eritema)
- uġiġh fl-addome, dijarea, nefha fl-addome (sinjali ta' infjammazzjoni fir-rita tal-istonku)
- *thrush* orali (infezzjoni tal-ħmira tal-ħalq)
- thossok bil-ghatx, tagħmel hafna awrina, zieda fl-aptit bi tnaqqis fil-piż (sinjali ta' livell għoli ta' zokkor fid-demmm)
- iżżid fil-piż malajr, nefha fl-idejn, fl-għekiesi, fis-saqajn jew fil-wiċċ (sinjali ta' ilma miżmum)
- tnaqqis fil-livell ta' kalċju fid-demmm, xi kultant li jwassal għal bugħawwieġ
- tregħid bla kontroll tal-ġisem
- palpitazzjonijiet
- ħoss ta' ċekċik jew tfaqqiġh ġej mill-pulmun inti u tieħu n-nifs
- xofftejn maqsumin
- ħalq xott jew tibda ttiegħem b'mod differenti
- gass fl-istonku
- uġiġh jew infjammazzjoni fil-ġogi
- demm fl-awrina (sinjal ta' problema fil-kliewi)
- inkapaċità li tikkontrolla l-passaġġ tal-awrina minħabba li ma tistax tikkontrolla l-bużżieqa tal-awrina
- deħxiet ta' bard
- zieda fil-piż, thossok għajjen, telf ta' xagħar, muskoli dghajfa, thoss il-bard (sinjali li l-glandola tat-tirojde qed taħdem inqas milli suppost, kundizzjoni magħrufa bħala ipotirojdiżmu)
- ma thossokx sew
- zieda fil-livell ta' aċdu uriku fid-demmm
- tnaqqis fil-livell ta' manjeżju fid-demmm
- zieda fil-livell ta' kreatinina fid-demmm
- zieda fil-livell tal-alanina aminotransferasi (ALT) fl-enzimi tal-fwied, aspartate aminotransferase (AST) jew alkalina phosphatase (ALP) fid-demmm.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- tikek ħomor jew vjola, bir-ras ċatta taħt il-ġilda

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Farydak**

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

- Tihux din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja.
- Tahzinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.
- Ahzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.
- Tużax din il-medicina jekk tinnotta xi hsara fil-pakkett jew jekk hemm sinjali ta' xi tbagħbis.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Farydak

- Is-sustanza attiva ta' Farydak hi panobinostat.
- Kull kapsula iebsa tal-10 mg Farydak fiha panobinostat lactate anhydrous ekwivalenti għal 10 mg panobinostat. Is-sustanzi l-oħra huma: magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, pregelatinised starch, gelatin, titanium dioxide (E171), brilliant blue FCF (E133), yellow iron oxide (E172), black iron oxide (E172), propylene glycol (E1520), shellac glaze.
- Kull kapsula iebsa tal-15 mg Farydak fiha panobinostat lactate anhydrous ekwivalenti għal 15 mg panobinostat. Is-sustanzi l-oħra huma: magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, pregelatinised starch, gelatin, titanium dioxide (E171), propylene glycol (E1520), shellac glaze.
- Kull kapsula iebsa tal-20 mg Farydak fiha panobinostat lactate anhydrous ekwivalenti għal 20 mg panobinostat. Is-sustanzi l-oħra huma: magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, pregelatinised starch, gelatin, titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), black iron oxide (E172), propylene glycol (E1520), shellac glaze.

### Kif jidher Farydak u l-kontenut tal-pakkett

Farydak 10 mg kapsuli iebsa huma kapsuli opaki ta' lewn aħdar ċar (15.6–16.2 mm) li fihom trab abjad għal kważi abjad, b'kitba radjali "LBH 10 mg" b'linka sewda fuq it-tapp u żewġ strixxi radjali b'linka sewda mal-qafas ipprovdut, fil-folji.

Farydak 15 mg kapsuli iebsa huma kapsuli opaki ta' lewn orangjo ċar (19.1–19.7 mm) li fihom trab abjad għal kważi abjad, b'kitba radjali "LBH 15 mg" b'linka sewda fuq it-tapp u żewġ strixxi radjali b'linka sewda mal-qafas, ipprovduti fil-folji.

Farydak 20 mg kapsuli iebsa huma kapsuli opaki ta' lewn aħmar (19.1–19.7 mm) li fihom trab abjad għal kważi abjad, b'kitba radjali "LBH 20 mg" b'linka sewda fuq it-tapp u żewġ strixxi radjali b'linka sewda mal-qafas, ipprovduti fil-folji.

Dawn huma l-qisien tal-pakketti disponibbli: pakketti b'folji li fihom 6, 12 jew 24 kapsula.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

zr pharma& GmbH  
Hietzinger Hauptstrasse 37  
1130 Vjenna  
L-Awstrija

### Manifattur

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

### Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

### Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.