

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

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

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

### Farydak 10 mg capsule

Fiecare capsulă conține panobinostat lactat anhidru, echivalentul a panobinostat 10 mg.

### Farydak 15 mg capsule

Fiecare capsulă conține panobinostat lactat anhidru, echivalentul a panobinostat 15 mg.

### Farydak 20 mg capsule

Fiecare capsulă conține panobinostat lactat anhidru, echivalentul a panobinostat 20 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Capsulă (capsulă).

### Farydak 10 mg capsule

Capsulă gelatinoasă, de culoare verde deschis, opacă (15,6–16,2 mm), conținând pulbere de culoare albă până la aproape albă, cu marcaj radial „LBH 10 mg”, inscripționată cu cerneală neagră pe capac și cu două benzi radiale inscripționate cu cerneală neagră pe corpul capsulei.

### Farydak 15 mg capsule

Capsulă gelatinoasă, de culoare portocalie, opacă (19,1–19,7 mm), conținând pulbere de culoare albă până la aproape albă, cu marcaj radial „LBH 15 mg”, inscripționată cu cerneală neagră pe capac și cu două benzi radiale inscripționate cu cerneală neagră pe corpul capsulei.

### Farydak 20 mg capsule

Capsulă gelatinoasă, de culoare roșie, opacă (19,1–19,7 mm), conținând pulbere de culoare albă până la aproape albă, cu marcaj radial „LBH 20 mg”, inscripționată cu cerneală neagră pe capac și cu două benzi radiale inscripționate cu cerneală neagră pe corpul capsulei.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Farydak, administrat în combinație cu bortezumib și dexametazonă, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și/sau refractar cărora li s-au administrat cel puțin două scheme anterioare de tratament incluzând bortezumib și o substanță imunomodulatoare.

## 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Farydak trebuie inițiat de un medic experimentat în administrarea terapiilor antineoplazice.

### Doze

Doza inițială recomandată de panobinostat este de 20 mg, administrată oral, o dată pe zi, în zilele 1, 3, 5, 8, 10 și 12 ale unui ciclu de 21 zile. Inițial, pacienții trebuie tratați timp de opt cicluri. Se recomandă ca pacienții care obțin beneficii clinice să continue tratamentul timp de alte opt cicluri suplimentare. Durata totală a tratamentului este de până la 16 cicluri (48 săptămâni).

Panobinostat este administrat în combinație cu bortezumib și dexametazonă, conform Tabelelor 1 și 2. Trebuie consultate informațiile privind prescrierea bortezumibului și dexametazonei înainte de începerea tratamentului combinat, indiferent dacă este necesară scăderea dozei sau nu.

Doza recomandată de bortezumib este de  $1,3 \text{ mg/m}^2$ , administrată injectabil. Doza recomandată de dexametazonă este de 20 mg, administrată pe cale orală, după masă.

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

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

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

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

### Recomandări privind monitorizarea pacienților

#### *Hemoleucogramă*

Trebuie efectuată o hemoleucogramă completă înainte de inițierea tratamentului cu panobinostat. Numărul inițial de trombocite trebuie să fie  $\geq 100 \times 10^9/l$ , iar numărul absolut inițial de neutrofile (NAN)  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Hemoleucograma trebuie monitorizată frecvent în timpul tratamentului (mai ales, înainte de fiecare injecție cu bortezumib, și anume în zilele 1, 4, 8 și 11 ale ciclurilor 1 - 8 și în zilele 1 și 8 ale ciclurilor 9 - 16), mai ales în cazurile de trombocitopenie (vezi pct. 4.4). Anterior inițierii oricărui ciclu de tratament cu panobinostat în combinație cu bortezumib și dexametazonă, numărul de trombocite trebuie să fie cel puțin  $\geq 100 \times 10^9/l$  (vezi pct. 4.4). Trebuie avută în vedere efectuarea unor hemoleucograme suplimentare în timpul „perioadei de pauză” – de exemplu în zilele 15 și/sau 18, mai

ales la pacienții  $\geq 65$  ani și la pacienții cu număr inițial de trombocite situat sub  $\geq 100 \times 10^9/l$ .

#### *EKG*

*Panobinostat* poate crește intervalul QTc (vezi pct. 4.4). Prin urmare, trebuie efectuat un EKG înainte de începerea tratamentului și repetat periodic, înainte de fiecare ciclu de tratament. Valoarea QTcF trebuie să fie  $< 480$  msec înainte de inițierea tratamentului cu panobinostat (vezi mai jos punctul privind ajustările dozelor și pct. 4.4).

#### *Electroliți*

Valorile electroliților, mai ales potasiu, magneziu și fosfor, trebuie măsurate la momentul inițial și monitorizate periodic conform indicațiilor clinice, mai ales la pacienții cu diaree. Valorile anormale trebuie corectate conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.4).

#### *Teste ale funcției hepatice*

Funcția hepatică trebuie monitorizată anterior tratamentului și, regulat, pe durata tratamentului, conform indicațiilor clinice, mai ales la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4).

#### *Teste ale funcției tiroidei*

A fost raportat hipotiroidism ușor la pacienții tratați cu panobinostat + bortezumib + dexametazonă în Studiul D2308; unii pacienți au necesitat tratament (vezi pct. 4.4). Trebuie monitorizate funcțiile glandei tiroide și glandei hipofize prin măsurarea valorilor hormonale (de exemplu T4 liber și TSH), conform indicațiilor clinice.

#### *Ajustările dozelor*

Poate fi necesară modificarea dozei și/sau schemei de tratament în funcție de tolerabilitatea individuală. Trebuie stabilit clinic modul de continuare a tratamentului când un pacient prezintă o reacție adversă la medicament.

Dacă este necesară scăderea dozei, doza de panobinostat trebuie scăzută treptat, cu câte 5 mg (și anume, de la 20 mg la 15 mg sau de la 15 mg la 10 mg). Doza nu trebuie scăzută sub 10 mg și trebuie menținută aceeași schemă de tratament (ciclu de tratament cu durata de 3 săptămâni).

#### *Trombocitopenie*

Numărul trombocitelor trebuie monitorizat înaintea administrării fiecărei doze de bortezumib (și anume, în zilele 1, 4, 8 și 11 ale ciclurilor 1- 8, vezi Tabelul 1, și în zilele 1 și 8 ale ciclurilor 9- 16, vezi Tabelul 2). Dacă pacienții prezintă trombocitopenie, pot fi necesare întreruperea temporară a administrării panobinostatului și scăderea dozei ulterioare (vezi Tabelul 3). La pacienții cu număr al trombocitelor de  $< 50 \times 10^9/l$  (complicată cu hemoragie) sau  $< 25 \times 10^9/l$ , tratamentul cu Farydak trebuie întrerupt și reluat la o doză scăzută când numărul trombocitelor revine la  $\geq 50 \times 10^9/l$ . Trebuie monitorizat numărul de trombocite de minimum două ori pe săptămână până ajunge la valori  $\geq 50 \times 10^9/l$ . Pot fi necesare transfuzii cu trombocite, dacă acest lucru este clinic indicat (vezi pct. 4.4). Poate fi avută în vedere oprirea definitivă a tratamentului dacă trombocitopenia nu se ameliorează în ciuda modificărilor tratamentului descrise mai jos și/sau dacă pacientul necesită transfuzii repetate de trombocite. Suplimentar, poate fi avută în vedere ajustarea dozei de bortezumib (vezi RCP-ul bortezumib și Tabelul 3).

**Tabelul 3 Modificări recomandate ale dozei în cazul trombocitopeniei**

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

*Toxicitate gastro-intestinală*

Toxicitatea gastro-intestinală este foarte frecventă la pacienții tratați cu panobinostat. Pacienții care prezintă diaree și greață sau vărsături pot necesita temporar întreruperea administrării dozelor sau scăderea dozelor conform detaliilor din Tabelul 4.

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

Reacție adversă la medicament	Grad în ziua tratamentului	Modificarea dozei inițiale de panobinostat	Doza de panobinostat la revenirea la $\leq$ gradul 1	Modificarea dozei inițiale de bortezomib	Doza de bortezomib la revenirea la $\leq$ gradul 1
Diaree	Gradul 2 în ciuda administrării unui medicament antidiareic	Se omite doza.	Se reia la aceeași doză.	Se omite doza.	Se reia la doză scăzută sau se modifică la administrarea o dată pe săptămână.
	Gradul 3 în ciuda administrării unui antidiareic	Se omite doza.	Se reia la doză scăzută.	Se omite doza.	Se reia la doză scăzută sau la aceeași doză, dar cu o frecvență de o dată pe săptămână.
	Gradul 4 în ciuda administrării unui medicament antidiareic	Se oprește tratamentul definitiv.		Se oprește tratamentul definitiv.	

La primele semne de crampe abdominale, scaune moi sau la instalarea diareei, se recomandă ca pacientului să i se administreze un medicament antidiareic (de exemplu loperamidă).

În cazul diareei de gradul 3 sau vărsături de gradul 3 sau 4, în ciuda administrării unui medicament antiemetic, administrarea panobinostatului trebuie întreruptă temporar și reluată la o doză scăzută la revenirea la gradul 1.

Antiemetice profilactice trebuie administrate la latitudinea medicului și în conformitate cu practica medicală locală (vezi pct. 4.4).

### Neutropenie

Neutropenia poate necesita scăderea temporară sau permanentă a dozei. În Tabelul 5 sunt prezentate instrucțiuni pentru întreruperea administrării dozelor sau scăderea dozei de panobinostat.

**Tabelul 5 Modificări recomandate ale dozei în cazul apariției neutropeniei**

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

În cazul neutropeniei de gradul 3 sau 4, medicii trebuie să aibă în vedere utilizarea factorilor de creștere (de exemplu G- CSF) în conformitate cu recomandările locale. Poate fi avută în vedere întreruperea tratamentului dacă neutropenia nu se ameliorează în ciuda modificărilor dozei și/sau în ciuda adăugării terapiei cu factor de stimulare a coloniilor granulocitare, în conformitate cu practica medicală locală și recomandările de tratament, și/sau în cazul infecțiilor secundare severe.

### *Prelungirea intervalului QTc*

În cazul apariției unui interval QT lung anterior inițierii tratamentului cu panobinostat (QTcF  $\geq 480$  msec la momentul inițial), inițierea tratamentului trebuie întârziată până când valoarea medie QTcF predozare revine la  $<480$  msec. Suplimentar, orice valori anormale ale potasiului, magneziului sau fosforului plasmatic trebuie corectate înaintea inițierii terapiei cu Farydak (vezi pct. 4.4). În cazul apariției prelungirii intervalului QT în timpul tratamentului:

- Doza trebuie omisă dacă QTcF este  $\geq 480$  msec sau peste 60 msec față de valoarea inițială.
- Dacă prelungirea intervalului QT este remediată într-o perioadă de 7 zile, se va relua tratamentul la doza inițială la prima apariție sau la o doză scăzută dacă prelungirea intervalului QT este recurentă.
- Dacă prelungirea intervalului QT nu este remediată într-o perioadă de 7 zile, tratamentul trebuie întrerupt.
- Dacă orice valoare a intervalului QTcF este peste 500 msec, terapia cu Farydak trebuie oprită definitiv.

### *Alte reacții adverse la medicament*

Pentru pacienții care prezintă reacții adverse severe la medicament, altele decât trombocitopenia, toxicitatea gastro-intestinală, neutropenia sau prelungirea intervalului QTc, recomandarea este următoarea:

- recurența toxicității de gradul 2 CTC sau gradele 3 și 4 CTC – se omite doza până la revenirea la gradul  $\leq 1$  CTC și se reia tratamentul la o doză scăzută.
- recurența toxicității de gradul 3 sau 4 CTC – o scădere ulterioară a dozei poate fi avută în vedere odată ce reacția adversă s-a remediat și a revenit la gradul  $\leq 1$  CTC.

### *Grupe speciale de pacienți*

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

Expunerea plasmatică la panobinostat nu este modificată la pacienții cu neoplazii și insuficiență renală severă. Prin urmare, nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale. Panobinostat nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau la pacienții care efectuează dializă (vezi pct.

5.2).

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Un studiu clinic la pacienții cu neoplazii și funcție hepatică afectată a evidențiat faptul că expunerea plasmatică la panobinostat a crescut cu 43% (de 1,4 ori) și cu 105% (de 2 ori) la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară trebuie să înceapă administrarea panobinostatului cu o doză scăzută de 15 mg în timpul primului ciclu de tratament. Poate fi avută în vedere creșterea dozei de la 15 mg la 20 mg în funcție de tolerabilitatea pacientului. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie inițiat tratamentul cu panobinostat la o doză scăzută de 10 mg pe durata primului ciclu de tratament. Poate fi avută în vedere o creștere a dozei de la 10 mg la 15 mg în funcție de gradul de tolerabilitate al fiecărui pacient. Frecvența monitorizării acestor pacienți trebuie crescută pe durata tratamentului cu panobinostat, mai ales în timpul perioadei de creșterea dozei. Panobinostat nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă din cauza lipsei experienței și a datelor de siguranță la această populație. De asemenea, trebuie avută în vedere ajustarea dozei de bortezomib (vezi RCP-ul bortezomibului și Tabelul 6).

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

<b>Gradul insuficienței hepatice *</b>	<b>Nivelul bilirubinei</b>	<b>Valori SGOT (AST)</b>	<b>Modificarea dozei inițiale de panobinostat</b>	<b>Modificarea dozei inițiale de bortezomib</b>
Ușoară	$\leq 1,0 \times \text{LNS}$	$> \text{LNS}$	Se scade doza de panobinostat la 15 mg în primul ciclu de tratament. Se are în vedere creșterea dozei până la 20 mg în cadrul ciclurilor ulterioare <b>în funcție de tolerabilitatea pacientului.</b>	Nu există.
	$> 1,0 \times \text{LNS}$ și $\leq 1,5 \times \text{LNS}$	Oricare		
Moderată	$> 1,5 \times \text{LNS}$ și $\leq 3,0 \times \text{LNS}$	Oricare	Se scade doza de panobinostat până la 10 mg în primul ciclu de tratament. Se are în vedere creșterea dozei până la 15 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.	Se scade doza de bortezomib până la $0,7 \text{ mg/m}^2$ în primul ciclu de tratament. Se are în vedere creșterea dozei până la $1,0 \text{ mg/m}^2$ sau reducerea ulterioară a dozei până la $0,5 \text{ mg/m}^2$ în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.
SGOT = transaminază glutamică oxaloacetică; AST = aspartat aminotransferază LNS = limita normală superioară * Pe baza clasificării NCI- CTEP				

#### *Vârșnici*

Pacienții cu vârsta peste 65 ani au prezentat o frecvență mai ridicată a anumitor reacții adverse și întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse. Se recomandă monitorizarea mai frecventă a pacienților cu vârsta peste 65 ani, mai ales în cazurile de trombocitopenie și toxicitate gastro-intestinală (vezi pct. 4.4 și 4.8).

La pacienții cu vârsta de peste 75 ani, poate fi avută în vedere o ajustare a dozelor inițiale ale componentelor schemei combinate, în funcție de starea generală a pacientului și de bolile concomitente. Tratamentul cu panobinostat poate fi început la o doză de 15 mg și, dacă este tolerat în primul ciclu, doza poate fi crescută la 20 mg în al doilea ciclu. Tratamentul cu bortezomib poate fi

început la o doză de 1,3 mg/ m<sup>2</sup> o dată pe săptămână, în zilele 1 și 8, și tratamentul cu dexametazona la doza de 20 mg în zilele 1 și 8.

#### *Copii și adolescenți*

*Panobinostat* nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți sub vârsta de 18 ani în indicația de mielom multiplu (vezi pct. 5.2).

#### *Inhibitori potenți ai CYP3A4*

La pacienții care iau concomitant medicamente care sunt inhibitori potenți ai CYP3A și/sau Pgp, inclusiv și nu numai ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicină, posaconazol și nefazodon, doza de panobinostat trebuie scăzută la 10 mg (vezi pct. 4.5). Dacă este necesară administrarea continuă a unui inhibitor potent al CYP3A4, poate fi avută în vedere o creștere a dozei de la 10 la 15 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.

La pacienții cu insuficiență hepatică cărora li se administrează concomitent medicamente care sunt inhibitori potenți ai CYP3A4, trebuie evitată administrarea tratamentului cu panobinostat din cauza lipsei experienței și datelor de siguranță la această grupă de pacienți.

Nu trebuie începută administrarea inhibitorilor CYP3A la pacienții cărora li s-a administrat deja o doză scăzută de panobinostat din cauza reacțiilor adverse. Dacă nu se poate evita administrarea, pacienții trebuie monitorizați atent și poate fi avută în vedere scăderea în continuare a dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului, după cum este indicat clinic (vezi pct. 4.5).

#### Mod de administrare

Farydak trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi, numai în zilele programate, la aceeași oră a zilei. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă, cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2) și nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate. Dacă se omite o doză, aceasta poate fi luată până la 12 ore de la ora programată pentru administrarea dozei. Dacă apar vărsături, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza următoare uzuală prescrisă.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Alăptarea (vezi pct. 4.6).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Panobinostat este utilizat în tratament combinat. Prin urmare, informațiile privind prescrierea bortezumibului și dexametazonei trebuie consultate înainte de inițierea tratamentului cu *panobinostat*.

#### Scăderea valorilor hemoleucogramei

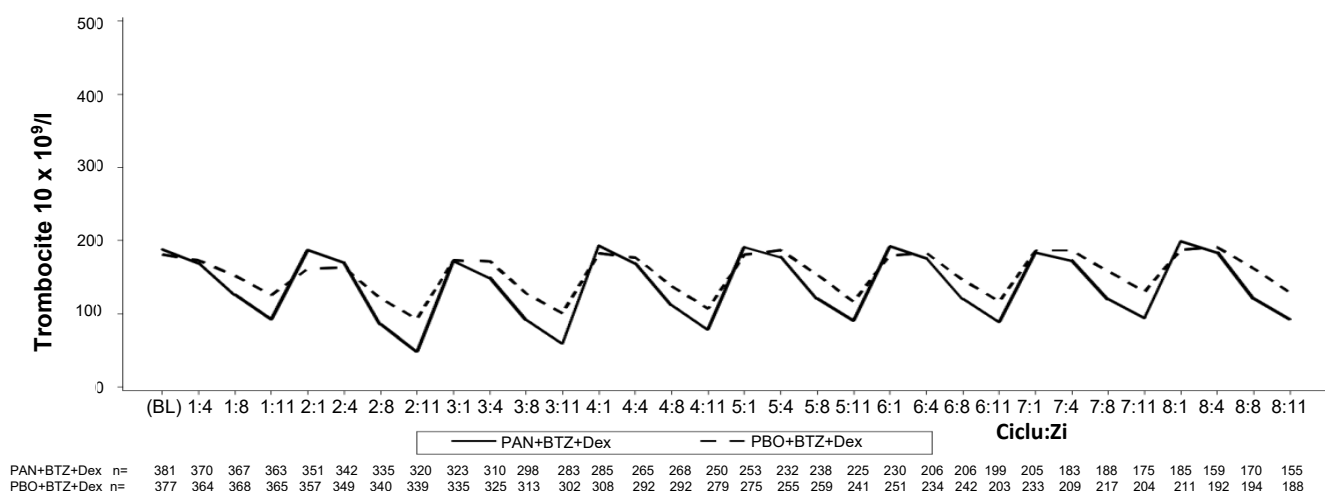
Au fost raportate reacții adverse hematologice, inclusiv trombocitopenie severă, neutropenie și anemie (gradul 3 până la 4 CTC), la pacienții tratați cu panobinostat. Prin urmare, trebuie efectuată o hemoleucogramă înainte de inițierea tratamentului cu panobinostat, cu monitorizare frecventă în timpul tratamentului (mai ales înainte de fiecare injecție cu bortezumib conform RCP-ului bortezumibului).

Înainte de inițierea tratamentului, numărul inițial de trombocite trebuie să fie  $\geq 100 \times 10^9/l$ , iar numărul absolut inițial de neutrofile (NAN)  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ . Numărul de trombocite trebuie să fie  $\geq 100 \times 10^9/l$  înainte de inițierea oricărui ciclu de tratament (vezi pct. 4.2).

În studiul de fază 3, în mod normal, trombocitopenia a revenit la valoarea inițială până la începutul următorului ciclu de 21 zile (vezi Figura 1). Timpul median până la instalare pentru trombocitopenie gradele 3 și 4 a fost de o lună și timpul median de revenire a fost de 12 zile.



**Figura 1 Numărul median de trombocite în timp (Studiul D2308, Set de siguranță, cicluri 1-8)**



PAN=panobinostat  
BTZ= bortezomib  
Dex = dexametazonă

La pacienții cu trombocitopenie de gradul 3 CTC (numărul trombocitelor  $<50 \times 10^9/l$ , însoțit de hemoragie), poate fi necesară întreruperea temporară a administrării panobinostatului și/sau scăderea dozei ulterioare. Pot fi necesare transfuzii cu trombocite conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.2 și 4.8).

### Hemoragie

Hemoragia a fost raportată la pacienți în timpul tratamentului cu panobinostat. A fost raportată hemoragie de gradele 3 sau 4 CTC la 4,2% dintre pacienți, inclusiv cazuri de hemoragie gastro-intestinală și pulmonară, cu rezultate letale. Prin urmare, medicii și pacienții trebuie să fie atenți la riscul crescut de apariție a trombocitopeniei și la posibilitatea apariției hemoragiei, mai ales la pacienții cu tulburări de coagulare sau la cei cărora li se administrează terapie anticoagulantă.

### Infecție

Au fost raportate infecții localizate și sistemice, inclusiv pneumonie, alte infecții bacteriene, infecții fungice invazive, cum sunt aspergiloza sau candidoza, și infecții virale, inclusiv hepatită B și herpes simplex, la pacienții cărora li s-a administrat panobinostat. Unele dintre aceste infecții (de exemplu pneumonia) au fost severe (de exemplu au dus la apariția sepsisului sau la insuficiență organică sau multiorgan) și au avut rezultate letale (vezi pct. 4.8). De observat, în timp ce neutropenia de gradele 3 și 4 a fost observată la 28%, respectiv 7% dintre pacienți, neutropenia febrilă a fost observată la 1% dintre pacienți (vezi pct. 4.8). Medicii și pacienții trebuie să fie atenți la riscul crescut de apariție a infecției la administrarea panobinostat.

Tratamentul cu Farydak nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active. Infecțiile existente trebuie tratate anterior inițierii terapiei. În timpul tratamentului cu panobinostat, pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica semnele și simptomele infecțiilor; dacă se stabilește un diagnostic de infecție, trebuie instituit prompt un tratament adecvat antiinfecțios și trebuie avute în vedere întreruperea sau oprirea definitivă a tratamentului cu Farydak.

Dacă se stabilește un diagnostic de infecție fungică sistemică invazivă, administrarea panobinostat trebuie întreruptă și trebuie instituit tratament antifungic adecvat.

## Tulburări gastro-intestinale

Au fost raportate greață severă, diaree, constipație și vărsături, uneori necesitând utilizarea de antiemetice și anti-diareice, la pacienții tratați cu Farydak (vezi pct. 4.8). Valorile lichidiene și electrolitice, mai ales cele ale potasiului, magneziului și fosfatului, trebuie monitorizate periodic în timpul terapiei și corectate conform indicațiilor clinice pentru a preveni posibila deshidratare și tulburările electrolitice (vezi pct. 4.2).

Poate fi avută în vedere administrarea profilactică a antiemeticelelor (de exemplu proclorperazină), la latitudinea medicului și în conformitate cu practica medicală locală. Medicamentele antiemetice, asociate cu un risc cunoscut de prelungire a intervalului QT, cum sunt dolasetron, granisetron, ondansetron și tropisetron, trebuie utilizate cu precauție (vezi pct. 4.5).

La primele semne de crampe abdominale, scaune moi sau la instalarea diareei, se recomandă ca pacientului să i se administreze un anti-diareic (de exemplu loperamidă) sau orice tratament suplimentar în conformitate cu recomandările locale privind tratamentul. După caz, pot fi utilizate lichide de înlocuire și electroliți administrați intravenos. Medicamentele cu proprietăți laxative trebuie utilizate cu precauție din cauza potențialului lor de exacerbare a diareei. Pacienților trebuie să li se recomande să se adreseze medicului lor pentru a discuta administrarea oricărui laxativ.

## Modificări ale electrocardiografelei

Panobinostat poate prelungi repolarizarea ventriculară cardiacă (intervalul QT).

Nu au fost raportate episoade de prelungire a intervalului QTcF >500 msec la administrarea unei doze de *Farydak* de 20 mg în studiul clinic de fază 3, în combinație cu bortezumib și dexametazonă. Datele clinice centralizate provenite de la peste 500 pacienți tratați cu panobinostat în monoterapie, în indicații multiple și la diverse niveluri de dozare, au evidențiat faptul că incidența prelungirii intervalului QTc de gradul 3 CTC (QTcF >500 msec) a fost de aproximativ 1% per total și de 5% sau peste acest procentaj la administrarea unei doze de 60 mg sau mai mare; nu au fost observate episoade de torsada vârfurilor.

O analiză suplimentară sugerează faptul că riscul prelungirii intervalului QTc nu crește în timp (vezi pct. 4.2).

QTcF trebuie să fie <480 msec înainte de începerea tratamentului cu Farydak.

Monitorizarea adecvată a electroliților (de exemplu potasiu, magneziu și fosfor) și a EKG-ului trebuie efectuate la momentul inițial și, periodic, pe durata tratamentului, mai ales la pacienții cu reacție adversă gastro-intestinală severă (vezi pct. 4.2).

Farydak trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă deja un risc semnificativ de apariție a prelungirii intervalului QTc. Acesta include pacienții:

- cu sindrom QT lung,
- cu boală cardiacă necontrolată sau semnificativă, inclusiv infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă congestivă, angină pectorală instabilă sau bradicardie clinic semnificativă.

Administrarea concomitentă a medicamentelor despre care se știe că determina prelungirea intervalului QTc trebuie realizată cu precauție (vezi pct. 4.5).

În cazul administrării concomitente a medicamentelor care pot crește concentrațiile plasmatice ale panobinostatului, cum sunt inhibitorii potenți ai CYP3A4, este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.5 și 4.2).

## Hepatotoxicitate

Au fost raportate disfuncție hepatică, în principal, creșteri tranzitorii ușoare ale valorilor

transaminazelor și bilirubinei totale, la pacienții în timpul tratamentului cu panobinostat.

Funcția hepatică trebuie monitorizată anterior tratamentului și, regulat, pe durata tratamentului. Dacă rezultatele testelor funcției hepatice indică anomalii conform clasificării NCI-CTEP, se recomandă ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată și pacientul trebuie monitorizat până când valorile revin la normal sau la valorile anterioare tratamentului. Panobinostat nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă din cauza lipsei experienței și datelor de siguranță la această populație. De asemenea, trebuie avută în vedere ajustarea dozei de borteomib (vezi RCP borteomib și Tabelul 6).

### Vârstnici

Se recomandă monitorizarea mai frecventă a pacienților cu vârste peste 65 ani, mai ales în cazurile de trombocitopenie și toxicitate gastro-intestinală (vezi pct. 4.8 și pct. 4.2).

La pacienții cu vârsta de peste 75 ani, poate fi avută în vedere ajustarea dozelor inițiale ale componentelor schemei combinate (vezi pct. 4.2), în funcție de starea generală a pacientului și de bolile concomitente.

### Inductori puternici ai CYP3A4

Inductorii potenți pot reduce eficacitatea panobinostatului, prin urmare, trebuie evitată administrarea concomitentă a inductorilor potenți ai CYP3A4, inclusiv și nu numai carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifabutină, rifampicină și sunătoare (*Hypericum perforatum*) (vezi pct. 4.5).

### Femei aflate la vârstă fertilă

Femeile aflate la vârstă fertilă care utilizează panobinostat în combinație cu borteomib și dexametazonă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente timp de trei luni de la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.5 și 4.6 și RCP-ul borteomibului și al dexametazonei). Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze în mod suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră.

### Hipotiroidie

În Studiul D2308 au fost raportate evenimente de hipotiroidie la 8 din 381 pacienți tratați cu panobinostat + borteomib + dexametazonă, dintre care 2 au necesitat tratament. Funcțiile glandei tiroide și glandei hipofize trebuie monitorizate prin măsurarea valorilor hormonale (de exemplu T4 liber și TSH), conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.2).

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Metabolizarea Farydak are loc prin căi mediate sau nu de CYP. Aproximativ 40% din panobinostat se metabolizează prin CYP3A4. Metabolizarea prin CYP2D6 și 2C19 a fost minoră. Prin urmare, medicamentele care pot influența activitatea enzimei CYP3A4 pot modifica farmacocinetica panobinostatului. Panobinostatul este un substrat P-gp.

### Substanțe care pot crește concentrațiile plasmatiche ale panobinostat

Administrarea concomitentă a unei doze unice de 20 mg panobinostat împreună cu ketoconazol, un inhibitor potent CYP3A, a crescut  $C_{max}$  și ASC ale panobinostat de 1,6, respectiv 1,8 ori, comparativ cu panobinostat administrat în monoterapie.

La pacienții care iau concomitent medicamente care sunt inhibitori potenți CYP3A și/sau Pgp, inclusiv și nu numai ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicină, posaconazol și nefazodon, doza de panobinostat trebuie scăzută (vezi pct. 4.2).

Pacienții trebuie instruiți să evite consumul de carambola, grapefruit, suc de grapefruit, rodie și suc de rodie, deoarece se cunoaște că acestea inhibă enzimele citocromului P450 3A și pot crește biodisponibilitatea panobinostatului.

#### Substanțe despre care se anticipează că scad concentrațiile de panobinostat

Proporția de panobinostat metabolizată prin CYP3A4 este de aproximativ 40%. În cadrul studiilor clinice în mielomul multiplu, expunerea la panobinostat a scăzut cu aproximativ 20% în urma utilizării concomitente de dexametazonă, care este un inductor CYP3A4 ușor/moderat, dependent de doză. Se anticipează că inductorii potenți au efecte mai accentuate și pot reduce eficacitatea panobinostatului. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a inductorilor potenți CYP3A4, inclusiv și nu numai carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifabutină, rifampicină și sunătoare (*Hypericum perforatum*).

#### Substanțe ale căror concentrații plasmatice pot fi crescute de panobinostat

Panobinostat a crescut  $C_{max}$  și ASC ale dextrometorfan (un substrat al CYP2D6) de 1, 8, respectiv 1,6 ori, și nu se poate exclude faptul că efectul poate fi mai accentuat la un substrat CYP2D6 mai sensibil. Se va evita administrarea panobinostat la pacienții care iau substraturi CYP2D6 cu indice terapeutic mic (inclusiv și nu numai pimozidă). Când Farydak este administrat împreună cu substraturi sensibile CYP2D6 (de exemplu atomoxetin, dextrometorfan, metoprolol, nebivolol, perfenazin și pimozidă), se modifică doza fiecărui substrat CYP2D6 în funcție de tolerabilitate și se monitorizează frecvent pacienții pentru depistarea apariției reacțiilor adverse.

#### Substanțe a căror expunere plasmatică poate fi scăzută de panobinostat

##### Contraceptive hormonale

În prezent, nu se cunoaște dacă panobinostat poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale. În plus, când panobinostat este administrat împreună cu dexametazonă, despre care se cunoaște că este un inductor slab până la moderat al CYP3A4, ca și împreună cu alte enzime și transportori, trebuie avut în vedere riscul unei eficacități reduse a contraceptivelor. Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră.

Nu sunt disponibile date care să poată fi utilizate pentru a exclude riscul ca panobinostat să poată fi un inductor slab al enzimei CYP3A4 la nivelul tractului gastro-intestinal. Acest lucru ar putea duce la o expunere ușor scăzută la substraturi sensibile CYP3A4.

#### Interacțiuni farmacodinamice anticipate

##### Prelungirea intervalului QT

Pe baza datelor preclinice și clinice, panobinostat are potențialul de a prelungi intervalul QT. Nu este recomandată administrarea concomitentă a medicamentelor antiaritmice (inclusiv și nu numai amiodaronă, disopiramidă, procainamidă, chinidină și sotalol) și alte substanțe care sunt cunoscute ca prelungind intervalul QT (inclusiv și nu numai clorochină, halofantrină, claritromicină, metadonă, moxifloxacin, bepridil și pimozidă). Trebuie utilizate cu precauție medicamentele antiemetice cu un risc cunoscut de prelungire a intervalului QT, cum sunt dolasetron, granisetron, ondansetron și tropisetron (vezi pct. 4.4).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femei cu potențial fertil/Contracepția la bărbați și femei

Pe baza datelor la animale, se anticipează că probabilitatea ca panobinostat să crească riscul apariției atât a decesului fetal, cât și a anomaliilor scheletale de dezvoltare, la administrarea la gravide, este mare. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să efectueze un test de sarcină înainte de începerea tratamentului cu Farydak și trebuie să utilizeze o metodă eficace de contracepție pe durata tratamentului și timp de trei luni de la ultima doză de Farydak. Femeile care utilizează contraceptive

hormonale trebuie să utilizeze suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră.

Datorită modului său de acțiune citostatic/citotoxic, panobinostat poate influența calitatea spermei formate pe durata tratamentului. Bărbații activi din punct de vedere sexual care utilizează Farydak și partenerile lor de sex femeiesc trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă foarte eficientă pe durata tratamentului administrat bărbatului și timp de șase luni de la ultima doză de Farydak luată de acesta.

Când panobinostat este administrat împreună cu dexametazona, cunoscută a fi un inductor slab până la moderat al CYP3A4, cât și cu alte enzime și transportori, trebuie avut în vedere riscul reducerii eficacității contraceptivelor hormonale. Suplimentar, în prezent, nu se cunoaște dacă panobinostat poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale, prin urmare, femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze o metodă suplimentară de contracepție de tip barieră.

### Sarcina

Nu există studii clinice privind administrarea Farydak la pacientele gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere și toxicitate embriofetală (vezi pct. 5.3). Datorită modului de acțiune citostatic/citotoxic al panobinostatului, riscul potențial la făt este ridicat. Farydak trebuie utilizat numai în timpul sarcinii dacă beneficiile anticipate depășesc posibilele riscuri pentru făt. Dacă medicamentul este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta devine gravidă în timpul administrării medicamentului, pacienta trebuie informată cu privire la posibilul risc la adresa fătului.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă panobinostat se excretă în laptele uman. Dat fiind modul său citostatic/citotoxic de acțiune, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu Farydak (vezi pct. 4.3).

### Fertilitatea

Pe baza datelor nonclinice, fertilitatea masculină poate fi compromis în urma tratamentului cu *Farydak* (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Farydak are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. În timpul administrării Farydak pot apărea amețeli (vezi pct. 4.8).

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Datele privind siguranța panobinostat au fost evaluate dintr-un total de 451 pacienți cu mielom multiplu, tratați cu panobinostat, în combinație cu bortezomib și dexametazonă, și dintr-un total de 278 pacienți tratați cu panobinostat în monoterapie.

Datele de siguranță raportate mai jos se bazează pe studiul clinic de fază 3 (Panorama 1) la 381 pacienți cu mielom multiplu, tratați cu panobinostat 20 mg o dată pe zi, de trei ori pe săptămână, într-o schemă de dozare cu 2 săptămâni de administrare și 1 săptămână pauză, în combinație cu bortezomib și dexametazonă. Durata mediană a expunerii în cadrul studiului a fost de 5,0 luni. 15,7% dintre pacienți au fost expuși la tratamentul din cadrul studiului timp de  $\geq 48$  săptămâni.

Cele mai frecvente reacții adverse non- hematologice au fost diaree, fatigabilitate, greață și vărsături.

Toxicitățile hematologice derivate din tratament au inclus trombocitopenie, anemie, neutropenie și limfopenie.

QTcF >480 și <500 msec a fost înregistrat la 1,3% dintre pacienți. A fost observată o modificare de >60 msec față de valoarea de bază la 0,8% dintre pacienți. Niciun pacient nu a prezentat un QTcF absolut >500 msec.

Au fost raportate evenimente cardiace (cele mai frecvente, fibrilații atriale, tahicardie, palpitații și tahicardie sinusală) la 17,6% dintre pacienții tratați cu panobinostat + bortezumib + dexametazonă comparativ cu 9,8% dintre pacienții tratați cu placebo + bortezumib + dexametazonă și au fost raportate evenimente de sincopă la 6,0% comparativ cu respectiv 2,4%.

Oprirea tratamentului din cauza reacțiilor adverse, indiferent de cauză, a fost observată la 36,2% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse (RA) care au condus la oprirea tratamentului au fost diaree (4,5%), astenie și fatigabilitate (2,9% fiecare) și pneumonie (1,3%).

Decesele în timpul tratamentului, care nu au fost cauzate de indicația studiului (mielom multiplu), au fost raportate la 6,8% dintre pacienții tratați cu panobinostat + bortezumib + dexametazonă comparativ cu 3,2% dintre pacienții tratați cu placebo + bortezumib + dexametazonă.

#### Listă sub formă de tabel al reacțiilor adverse din studiile clinice

Reacțiile adverse din studiul de fază 3 (Panorama 1) sunt prezentate în Tabelul 7. Reacțiile adverse sunt enumerate în conformitate cu baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvență, cu cele mai frecvente primele. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Suplimentar, categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție (CIOMS III): foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 7 include reacții adverse care apar din cauza adăugării panobinostat la combinația bortezumib și dexametazonă. Categoria de frecvență reflectă asocierea tuturor medicamentelor, și anume panobinostat + bortezumib + dexametazonă. Pentru reacțiile adverse care sunt asociate tratamentului cu bortezumib sau dexametazonă, vă rugăm să consultați RCP-ul relevant.

**Tabelul 7 Reacții adverse ale panobinostat observate la pacienții cu mielom multiplu în studiul de fază 3**

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecție la nivelul căilor respiratorii superioare, pneumonie
	Frecvente	Șoc septic, infecție la nivelul căilor urinare, infecție virală, herpes oral, colită cu <i>Clostridium difficile</i> , otită medie, celulită, sepsis, gastroenterită, infecție la nivelul căilor respiratorii inferioare, candidoză
	Mai puțin frecvente	Pneumonie fungică, hepatită B, aspergiloză
Tulburări hematologice și limfatică <sup>a</sup>	Foarte frecvente	Pancitopenie, trombocitopenie, anemie, leucopenie, neutropenie, limfopenie
Tulburări endocrine	Frecvente	Hipotiroidie
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Pierderea apetitului alimentar, hipofosfatemie <sup>a</sup> , hiponatremie <sup>a</sup> , hipokaliemie <sup>a</sup>
	Frecvente	Hiperglicemie, deshidratare, hipoalbuminemie, retenție lichidiană, hiperuricemie, hipocalcemie, hipomagneziemie
Tulburări psihice	Foarte frecvente	Insomnie

Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Amețeli, cefalee
	Frecvente	Hemoragie intracraniană, sincopă, tremor, disgeuzie
Tulburări oculare	Frecvente	Hemoragie conjunctivală
Tulburări cardiace	Frecvente	Bradycardie, fibrilații atriale, tahicardie sinusală, tahicardie, palpitații
	Mai puțin frecvente	Infarct miocardic
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipotensiune arterială
	Frecvente	Hipertensiune arterială, hematom, hipotensiune ortostatică
	Mai puțin frecvente	Șoc hemoragic
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Tuse, dispnee
	Frecvente	Insuficiență respiratorie, raluri, respirație șuierătoare, epistaxis
	Mai puțin frecvente	Hemoragie pulmonară, hemoptizie
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree, greață, vărsături, durere abdominală dispepsie
	Frecvente	Hemoragie gastro-intestinală, hematochezie, gastrită, cheilită, distensie abdominală, xerostomie, flatulență
	Mai puțin frecvente	Colită, hematemeză, durere gastro-intestinală
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Funcție hepatică anormală, hiperbilirubinemie <sup>a</sup>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Leziuni cutanate, erupții cutanate tranzitorii, eritem
	Mai puțin frecvente	Peteșii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Edem articular
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Insuficiență renală, hematurie, incontinență urinară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate, edeme periferice, pirexie, astenie
	Frecvente	Frisoane, stare generală de rău
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Scădere ponderală
	Frecvente	Valori crescute ale azotului ureic sanguin, scăderea ratei de filtrare glomerulară, valori crescute ale fosfatazei alcaline, interval QT prelungit pe electrocardiogramă, valori crescute ale creatininei <sup>a</sup> , valori crescute ale SGPT alanin transaminazelor (ALT) <sup>a</sup> , valori crescute ale SGOT aspartat transaminazelor (AST) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Frecvența se bazează pe valorile analizelor de laborator.

#### Descrierea anumitor reacții adverse

##### Gastro-intestinale

Toxicitatea gastro-intestinală, în principal, diaree, greață și vărsături, este printre cel mai frecvent raportate reacții adverse. Cu toate acestea, întreruperea tratamentului din cauza acestor reacții a fost raportată la un procentaj relativ scăzut de pacienți, cu diareea reprezentând 4,5% și greața și

vărsăturile reprezentând 0,5% fiecare. Pacienților trebuie să li se recomande să contacteze medicul dacă apare toxicitatea gastro-intestinală severă. Este posibilă să fie necesare ajustarea dozei sau oprirea tratamentului (vezi pct. 4.4).

#### Trombocitopenie

Din cauza naturii mielomului multiplu și hematotoxicității cunoscute asociate cu panobinostat și substanța cu care se combină, bortezumib, a fost frecvent observată trombocitopenia, deseori severă. Trombocitopenia de gradele 3 sau 4 CTC a apărut la 256 pacienți, cu un timp median de instalare de o lună. Cu toate acestea, trombocitopenia este reversibilă (timpul median până la recuperare de 12 zile) și, de obicei, poate fi controlată eficient prin ajustarea dozei și întreruperea tratamentului, cu sau fără transfuzii de trombocite (vezi pct. 4.4). 33,3% dintre pacienții din brațul de tratament în care s-au administrat panobinostat + bortezumib + dexametazonă și 10,3% dintre pacienții din brațul de tratament în care s-au administrat placebo + bortezumib + dexametazonă au primit transfuzii cu trombocite în timpul tratamentului.

Trombocitopenia duce rareori la întreruperea tratamentului (1,6% dintre pacienți). Cei mai mulți dintre pacienții cu trombocitopenie nu au prezentat hemoragie. 20,7% dintre pacienți au prezentat hemoragie, cel mai frecvent epistaxis (4,7%), hematom (2,6%) și hemoragie conjunctivală (2,1%). Hemoragia de gradele 3 sau 4 CTC a fost raportată la 4,2% dintre pacienți, cel mai frecvent implicând hemoragie gastro-intestinală. Cinci pacienți (1,3%) au decedat din cauza unor evenimente asociate cu hemoragie. Dintre pacienții care au decedat din cauza hemoragiei, un pacient a avut trombocitopenie de gradul 4, trei pacienți au avut trombocitopenie de gradul 3 și 1 pacient a avut trombocitopenie de gradul 1.

#### Neutropenie

Neutropenia a fost frecvent raportată pe baza valorilor analizelor de laborator determinate în timpul studiului (toate gradele: 75%). Cele mai multe cazuri de neutropenie severă, recentă, au fost de gradul 3 (28%), cu considerabil mai puțin cazuri de gradul 4 (6,6%). În timp ce mulți pacienți au prezentat neutropenie, neutropenia febrilă a apărut numai la o parte dintre pacienții tratați (1,0%, atât pentru toate gradele CTC, cât și pentru gradele 3 și 4). Pacienții cu neutropenie prezintă risc de infecție, în principal, infecție a căilor respiratorii superioare sau pneumonie. Numai 0,3% dintre pacienți au întrerupt tratamentul din cauza neutropeniei.

#### Fatigabilitate și astenie

Fatigabilitatea și astenia au fost raportate la 41,2%, respectiv 22,0% dintre pacienți. Fatigabilitatea de gradul 3 CTC a fost raportată la 15,7% dintre pacienți, iar cea de gradul 4 la 1,3%. Astenia de gradul 3 a fost observată la 9,4% dintre pacienți, fără pacienți care să prezinte astenie de gradul 4 CTC. La 2,9% dintre pacienți, tratamentul a fost întrerupt din cauza fatigabilității și asteniei.

#### Infecții

Pacienții cu mielom multiplu recurent sau refractar prezintă risc de infecții. Posibili factori care contribuie pot include antecedente de chimioterapie, transplant de celule stem, natura bolii și neutropenie sau limfopenie asociate cu tratamentul cu *Farydak*. Cel mai frecvent raportate infecții includ infecție la nivelul căilor respiratorii superioare, pneumonie și rinofaringită. Au fost raportate cazuri de deces care au implicat fie pneumonie, fie sepsis. Întreruperea tratamentului din cauza infecțiilor a fost raportată la 5% dintre pacienți.

#### Prelungirea intervalului QT și anomalii ale EKG

A fost observată prelungirea intervalului QTc. Aceasta a fost, în principal, ușoară ca intensitate: intervale QTcF >450 msec și ≤480 msec au fost raportate la 10,8% dintre pacienți, cu o creștere maximă față de valoarea inițială >30 msec și ≤60 msec la 14,5% dintre pacienți. Nu a fost raportat QTcF >500 msec la niciun pacient.

Au fost raportate anomalii ale EKG-ului (electrocardiografei) la pacienții tratați cu panobinostat + bortezumib + dexametazonă, în principal, implicând deprimarea ST-T (21,7%) și modificările undei T (39,6%). Indiferent de cronologia evenimentelor, a fost raportată sincopă la 9% dintre pacienții cu deprimare ST-T și la 7,2% dintre pacienții cu modificarea undei T și la 4,9% dintre pacienți care nu au prezentat niciuna dintre aceste anomalii ale EKG-ului. În mod similar, a fost raportată boală cardiacă



ischemică (inclusiv infarct miocardic și ischemie) la 4,5% dintre pacienții cu depresie ST-T și la 4,8% dintre pacienții cu modificarea undei T și 2,7% dintre pacienții care nu au prezentat niciuna dintre aceste anomalii ale EKG-ului.

### Grupe speciale de pacienți

#### Vârstnici

Incidența deceselor care nu au fost asociate cu indicația studiului a fost de 8,8% la pacienți cu vârstă de 65 ani și peste această vârstă comparativ cu 5,4% dintre pacienți cu vârstă sub 65 ani.

Reacțiile adverse care au dus la oprirea definitivă a tratamentului au apărut la 30%, 44% și 47% dintre pacienții cu vârstă sub 65 ani, cu vârstă de 65- 75 ani, respectiv cu vârstă de 75 ani și peste această vârstă. Evenimentele de gradele 3- 4 observate mai frecvent la pacienți au inclus următoarele (procentaje prezentate pentru pacienți cu vârstă sub 65 ani, cu vârstă de 65- 75 ani, respectiv cu vârstă de 75 ani și peste această vârstă): trombocitopenie (60%, 74% și 91%), anemie (16%, 17% și 29%), diaree (21%, 27% și 47%) și fatigabilitate (18%, 28% și 47%).

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

A fost raportată experiență limitată privind supradozajul în timpul studiilor clinice. Reacțiile adverse observate au fost conforme cu profilul de siguranță, cu evenimente care au implicat, în principal, tulburări hematologice și gastro-intestinale, cum sunt trombocitopenie, pancitopenie, diaree, greață, vărsături și anorexie. Trebuie efectuate monitorizare cardiacă și evaluarea valorilor electroliților și trebuie asigurat tratament de susținere după cum este necesar în cazul supradozajului. Nu se cunoaște dacă panobinostat este dializabil.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente antineoplazice, inhibitori ai histon-deacetilazelor (HDAC), codul ATC: L01XH03

#### Mecanism de acțiune

Farydak este un inhibitor al histon-deacetilazelor (HDAC), inhibând activitatea enzimatică a HDAC la concentrații nanomolare. HDAC catalizează îndepărtarea grupărilor acetil din reziduurile lizine ale histonilor și a unor proteine non-histonice. Inhibarea activității HDAC duce la o acetilare crescută a proteinelor histonice, o modificare epigenetică care are ca rezultat relaxarea cromatinei, ducând la activarea transcripției. *In vitro*, panobinostat a determinat acumularea de histoni acetilați și a altor proteine, inclusiv blocarea ciclului celular și/sau a apoptozei la nivelul unora dintre celulele transformate. Au fost observate valori crescute ale histonilor acetilați în xenogrefe de la șoareci tratați cu panobinostat. Panobinostat prezintă un nivel mai ridicat de citotoxicitate față de celulele tumorale comparativ cu celulele normale.

#### Efecte farmacodinamice

Tratarea celulelor tumorale cu panobinostat a avut ca rezultat o creștere dependentă de doză a acetilării histonilor H3 și H4, ambii *in vitro* și modelele preclinice cu xenogrefe la animale, demonstrând

inhibarea- țintă. Suplimentar, expunerea la panobinostat a țintit expresia crescută a genei supresoare a tumorii p21CDKN1A (inhibitor al kinazelor dependente de ciclina 1/p21), un mediator-cheie a întreruperii și diferențierii G1.

### Eficacitate și siguranță clinică

#### Eficacitate clinică la pacienți cu mielom multiplu recidivant și recidivant și refractar (Studiul D2308 – Panorama 1)

Eficacitatea și siguranța panobinostat în combinație cu bortezomib și dexametazonă au fost evaluate într-un studiu randomizat, dublu orb, placebo controlat, muticentric, de fază 3, la pacienți cu mielom multiplu recidivant sau mielom multiplu recidivant și refractar, cărora li s-au administrat 1- 3 linii anterioare de terapie.

Pacienților li s-a administrat panobinostat (20 mg oral, o dată pe zi, trei zile pe săptămână, într-o schemă de dozare de 2 săptămâni de administrare și 1 săptămână pauză), în combinație cu bortezomib (1,3 mg/ m<sup>2</sup> injectat intravenos) și dexametazonă (20 mg). Tratamentul a fost administrat timp de maxim 16 cicluri (vezi Tabelele 1 și 2).

Un total de 768 pacienți a fost randomizat, în raport de 1:1, fie în brațul de tratament în care s-au administrat panobinostat + bortezomib + dexametazonă (n=387), fie în brațul de tratament placebo + bortezomib + dexametazonă (n=381), stratificați după criteriul utilizării anterioare a bortezomib [Da (n=336 (43,8%)), Nu (n=432 (56,3%))] și după numărul de linii anterioare de terapie antimielom [1 linie anterioară (n=352 (45,8%)), 2 până la 3 linii anterioare (n=416 (54,2%))]. Datele demografice și caracteristicile inițiale ale bolii au fost echilibrate și comparabile între brațele studiului.

Vârsta mediană a fost de 63 ani, în intervalul 28- 84; 42,1% dintre pacienți au fost în vârstă de peste 65 ani. În total, 53,0% dintre pacienți au fost bărbați. Pacienții caucazieni au reprezentat 65,0% din populația studiului, pacienții asiatici 30,2%, iar pacienții aparținând rasei negre 2,9%. Status-ul ECOG a fost de 0- 1 la 93% dintre pacienți. Numărul median al terapierilor anterioare a fost de 1,0. La peste jumătate (57,2%) dintre pacienți li se efectuase anterior transplant de celule stem și 62,8% dintre pacienți recidivaseră după terapii antineoplazice anterioare (de exemplu melfalan 79,6%, dexametazonă 81,1%, talidomid 51,2%, ciclofosfamidă 45,3%, bortezomib 43,0%, combinație de bortezomib și dexametazonă 37,8%, lenalidomid 20,4%). Peste o treime (35,8%) dintre pacienți au recidivat și au fost refractari la tratamentul anterior.

Durata mediană a urmăririi a fost de 28,75 luni în brațul în care s-au administrat panobinostat + bortezomib + dexametazonă și 29,04 luni în brațul în care s-au administrat placebo + bortezomib + dexametazonă.

Criteriul final principal a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) conform criteriilor modificate ale Grupului European pentru Transplant Medular (mEBMT) și conform evaluării investigatorului. La nivelul populației generale de pacienți, SFP bazată pe setul complet de analiză (SCA) a fost semnificativ diferit din punct de vedere statistic între brațele de tratament (test stratificat Log- rank  $p < 0,0001$ , cu o reducere estimată a riscului de 37% în brațul în care s-au administrat panobinostat + bortezomib + dexametazonă comparativ cu brațul în care s-au administrat placebo + bortezomib + dexametazonă (Risc relativ: 0,63 (Î 95%: 0,52, 0,76)). Valoarea mediană a SFP (Î 95%) a fost de 12,0 luni (10,3, 12,9), respectiv 8,1 luni (7,6, 9,2).

Supraviețuirea totală (ST) a fost criteriul final secundar cheie. ST nu a prezentat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între cele două grupe de tratament. ST mediană a fost de 40,3 luni în brațul de tratament în care s-au administrat panobinostat + bortezomib + dexametazonă și 35,8 luni în brațul de tratament în care s-au administrat placebo + bortezomib + dexametazonă (Risc relativ: 0,94 (Î 95%: 0,78, 1,14)).

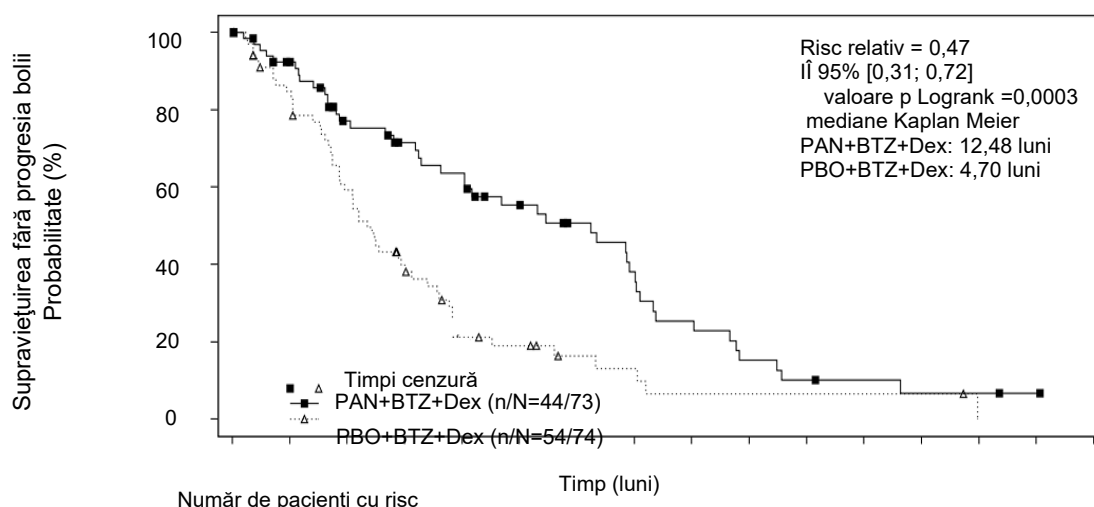
În cadrul grupului prespecificat de pacienți cu tratament prealabil cu bortezomib și o substanță imunomodulatoare (N=193), la 76% dintre pacienți li se administraseră minimum două scheme de tratament anterioare. În această subgrupă de pacienți (N=147), durata mediană de tratament a fost de

4,5 luni în brațul de tratament în cadrul căruia s-au administrat panobinostat + bortezumib + dexametazonă și 4,8 luni în brațul de tratament în cadrul căruia s-au administrat placebo + bortezumib + dexametazonă. SFP mediană (ÎÎ 95%) a fost de 12,5 luni (7,26, 14,03) în brațul de tratament în cadrul căruia s-au administrat panobinostat + bortezumib + dexametazonă și 4,7 luni (3,71, 6,05) în brațul de tratament în cadrul căruia s-au administrat placebo + bortezumib + dexametazonă [RR: 0,47 (0,31, 0,72)]. Acești pacienți au avut o mediană de 2 terapii anterioare. Rezultatele privind eficacitatea sunt sintetizate în Tabelul 8, iar curbele Kaplan-Meier pentru SFP sunt prezentate în Figura 2.

**Tabelul 8 Supraviețuirea fără progresia bolii la pacienții cărora li s-a administrat minimum două scheme de tratament anterior incluzând bortezumib și o substanță imunomodulatoare**

	Farydak bortezumib și dexametazonă N=73	Placebo bortezumib și dexametazonă N=74
Valoare mediană a supraviețuirii fără progresia bolii		
Mediană, luni [ÎÎ 95%]	12,5 [7,26, 14,03]	4,7 [3,71, 6,05]
Risc relativ [ÎÎ 95%] <sup>1</sup>	0,47 (0,31, 0,72)	
<sup>1</sup> Risc relativ obținut din modelul stratificat Cox		

**Figura 2 Schemă Kaplan-Meier a supraviețuirii fără progresia bolii la pacienții cu mielom multiplu, cărora li s-a administrat minimum două scheme de tratament anterior incluzând bortezumib și o substanță imunomodulatoare**



Timp (luni)	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= bortezumib  
Dex = dexametazonă

În subgrupul de pacienți cărora li s-a administrat minimum două scheme de tratament anterior incluzând bortezumib și o substanță imunomodulatoare (n=147), rata răspunsului total, pe baza criteriilor modificate EBMT, a fost de 59% în brațul de tratament în care s-au administrat panobinostat + bortezumib + dexametazonă și 39% în brațul de tratament în care s-au administrat placebo + bortezumib + dexametazonă. Ratele de răspuns sunt sintetizate în Tabelul 9.

**Tabelul 9 Ratele de răspuns la pacienții cu mielom multiplu, cărora li s-a administrat minimum două scheme de tratament anterior incluzând bortezomib și o substanță imunomodulatoare**

	<b>Farydak bortezomib și dexametazonă N=73</b>	<b>Placebo bortezomib și dexametazonă N=74</b>
<b>Răspuns total [II 95%]</b>	<b>43 (59%) (46,8, 70,3)</b>	<b>29 (39%) (28, 51,2)</b>
<b>Răspuns complet</b>	<b>6 (8%)</b>	<b>0</b>
<b>Răspuns aproape complet</b>	<b>10 (14%)</b>	<b>6 (8%)</b>
<b>Răspuns parțial</b>	<b>27 (37%)</b>	<b>23 (31%)</b>

*Eficacitate clinică la pacienții cu mielom multiplu refractar la bortezomib (Studiul DUS71 – Panorama 2)*

Studiul DUS71 a fost un studiu în două etape, cu braț unic de tratament, deschis, multicentric, de fază 2, privind panobinostat (20 mg) administrat pe cale orală în combinație cu bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup>) și dexametazonă (20 mg), la 55 pacienți cu mielom multiplu recidivant și refractar, care au fost refractari la bortezomib și cărora li s-au administrat minimum două linii anterioare de terapie. Pacienții au trebuit expuși la IMiD (lenalidomid sau talidomid). Reacția refractară la bortezomib a fost definită ca progresia bolii la 60 de zile sau la maximum 60 zile de la ultima linie de terapie conținând bortezomib.

Criteriul final principal al studiului a fost evaluarea ratei totale de răspuns (RTR) după 8 cicluri de terapie conform criteriilor mEBMT.

Pacienților li s-au administrat un nivel ridicat de terapii anterioare și scheme multiple anterioare de tratament (valoare mediană: 4; interval: 2- 11). Toți cei 55 pacienți au fost tratați în prealabil cu bortezomib și cel puțin cu un IMiD (lenalidomid: 98,2%, talidomid: 69,1%). Cei mai mulți dintre pacienți au beneficiat anterior de transplant (63,6%).

Durata mediană a expunerii la tratamentul studiului a fost de 4,6 luni (interval: 0,1- 24,1 luni). Pacienții au obținut o RTR ( $\geq$ RP (răspuns parțial)) de 34,5% și 52,7% ( $\geq$  RM (răspuns minimal)). Timpul median până la răspuns a fost de 1,4 luni și durata mediană a răspunsului a fost de 6,0 luni. ST mediană a fost de 17,5 luni.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de a depune la Farydak rezultatele studiilor efectuate cu mielomul multiplu (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

**5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Absorbție

Panobinostat este absorbit rapid și aproape complet, cu T<sub>max</sub> atins în 2 ore de la administrarea orală la pacienții cu neoplazie în stadiu avansat. Disponibilitatea orală absolută a panobinostat a fost de aproximativ 21%. După administrarea orală, farmacocinetica panobinostat pare să fie liniară în intervalul de dozare de 10- 30 mg. Cu toate acestea, ASC crește mai puțin decât proporțional odată cu doza, la administrarea unor doze mai mari.

Expunerea totală a panobinostat și variabilitatea interindividuală au rămas neschimbate, la administrarea cu sau fără alimente, în timp ce C<sub>max</sub> a scăzut cu <45% și T<sub>max</sub> a fost prelungit cu 1 până la 2,5 ore la administrarea cu alimente (și anume mic dejun normal și foarte bogat în grăsimi). Deoarece alimentele nu au modificat biodisponibilitatea totală (ASC), panobinostat poate fi

administrat, cu sau fără alimente, la pacienții cu neoplazie.

### Distribuție

Panobinostat se leagă moderat (aproximativ 90%) la proteinele plasmatiche umane. Frația sa în eritrocite este de 0,60 *in vitro*, independent de concentrație. Volumul de distribuție a panobinostat la starea de echilibru ( $V_{ss}$ ) este de aproximativ 1000 litri pe baza estimărilor parametrilor finali în analiza farmacocinetică populațională.

### Metabolizare

Panobinostat este metabolizat extensiv și o mare parte din doză este metabolizată înainte de a ajunge în circulația sistemică. Căile metabolice pertinente implicate în metabolizarea panobinostatului sunt reacțiile de reducere, hidroliză, oxidare și glucuronidare. Metabolismul oxidativ al panobinostat a jucat un rol mai puțin important, cu aproximativ 40% din doză eliminat pe această cale. Citocromul P450 3A4 (CYP3A4) este enzima principală de oxidare, cu o posibilă implicare minoră a CYP2D6 și 2C19.

Panobinostat a reprezentat 6 până la 9% din expunerea asociată medicamentului în plasmă. Substanța-mamă este considerată responsabilă de activitatea farmacologică totală a panobinostatului.

### Eliminare

După administrarea unei doze unice orale [ $^{14}\text{C}$ ] de panobinostat la pacienți, 29 până la 51% din radioactivitatea administrată este eliminată în urină și 44 până la 77% în fecale. Panobinostatul nemodificat a reprezentat <2,5% din doza în urină și <3,5% din doza în fecale. Restul sunt metaboliți. S-a identificat faptul că clearance-ul renal aparent al panobinostatului ( $CL_{R/F}$ ) variază de la 2,4 la 5,5 l/h. Panobinostat are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 37 ore pe baza estimării parametrilor finali în analiza farmacocinetică populațională.

### Grupe speciale de pacienți

#### Copii și adolescenți

*Panobinostat* nu a fost evaluat la pacienții cu mielom multiplu, cu vârste sub 18 ani.

#### Vârstnici

În studiul clinic de fază 3, 162 din 387 pacienți au avut vârste de 65 ani sau peste. Expunerea plasmatică a panobinostat la pacienții cu vârsta de 65 sau sub această vârstă a fost similară cu expunerea la pacienții cu vârste de peste 65 ani în totalitatea studiilor cu panobinostat în monoterapie, în intervalul de dozare între 10 mg și 80 mg.

#### Pacienți cu insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii panobinostatului a fost evaluat într-un studiu de fază 1, la 24 pacienți cu tumori solide și cu grade variate de insuficiență hepatică. Insuficiența hepatică ușoară până la moderată conform clasificării NCI-CTEP a crescut expunerea plasmatică a panobinostat cu 43%, respectiv 105%. Nu sunt disponibile date farmacocinetice la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

#### Pacienți cu insuficiență renală

Efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii panobinostatului a fost evaluat într-un studiu de fază 1, la 37 pacienți cu tumori solide în stadiu avansat, cu grade diferite de afectare a funcției renale. Insuficiența renală ușoară, moderată și severă pe baza clearance-ului inițial al creatininei prin urină nu a crescut expunerea plasmatică a panobinostatului în grupurile cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

#### Studii privind toxicitatea după doze repetate

Organele-țintă principale identificate ca fiind afectate de toxicitate după administrarea panobinostatului la șobolan și câine au fost sistemele eritropoietic, mielopoietic și limfatic. Au fost observate modificări ale valorilor hormonilor tiroidieni, inclusiv valorile hormonilor la câine (scădere a valorilor de triiodotironină (T3)) și șobolan (scădere a valorilor de triiodotironină (T3), tetraiodotironină (T4) (masculi) și valorile hormonului stimulator tiroidian (TSH)) la expuneri care corespund la 0,07- 2,2 din ASC umană observată clinic.

#### Carcinogeneză și mutageneză

Nu au fost efectuate studii de carcinogenicitate cu panobinostat. Panobinostat a demonstrat un potențial mutagenic în testul Ames, efecte de endoreduplicare în limfocitele din sângele periferic uman *in vitro*. În plus, a fost observată deteriorarea ADN-ului *in vivo* într-un studiu COMET la celule de limfom L5178Y la șoarece, precum și într-un studiu al mecanismelor moleculare dependente de doză la celule recoltate de la nivelul măduvei osoase la murine. Constatările *in vitro* și *in vivo* sunt atribuite modului farmacologic de acțiune.

#### Toxicitatea asupra funcției reproductive

A fost observată o creștere a resorbțiilor timpurii la femelele de șobolan (doze  $\geq 30$  mg/kg). La câine, au fost observate atrofia prostatei, însoțită de număr scăzut de granule secretorii, degenerare testiculară, oligospermie și resturi epididimale crescute, la expuneri care corespund la 0,41- 0,69 ASC clinică umană și care nu sunt complet reversibile după o perioadă de recuperare de 4 săptămâni.

Pe baza datelor la animale, probabilitatea ca panobinostat să crească riscul decesului fetal și apariției anomaliilor de dezvoltare a scheletului se anticipează a fi mare. Mortalitatea embrio-fetală și creșterea anomaliilor la nivelul scheletului (număr prea mare de segmente ale sternului, număr prea mare de coaste, creșteri ale variațiilor minore scheletice, osificare tardivă și variații ale segmentelor sternului) au fost observate la expuneri care corespund la 0,25 ASC umană clinică.

Efectele panobinostatului asupra travaliului și creșterii și maturizării post-natale nu au fost evaluate în studiile la animale.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### Conținutul capsulei

Stearat de magneziu  
Manitol  
Celuloză microcristalină  
Amidon pregelatinizat (din porumb)

#### Învelișul capsulei

#### Farydak 10 mg capsule

Gelatină  
Dioxid de titan (E 171)  
Albastru brilliant FCF (E 133)  
Oxid de fier, galben (E 172)

### Farydak 15 mg capsule

Gelatină

Dioxid de titan (E 171)

Oxid de fer, galben (E 172)

Oxid de fer, roșu (E 172)

### Farydak 20 mg capsule

Gelatină

Dioxid de titan (E 171)

Oxid de fer, roșu (E 172)

### Cerneala de inscripționare

Oxid de fer, negru (E 172)

Propilenglicol (E 1520)

Lac Shellac

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister PVC/PCTFE/Al conținând 6 capsule.

Ambalaje conținând 6, 12 sau 24 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

zr pharma& GmbH

Hietzinger Hauptstrasse 37

1130 Viena

Austria

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Farydak 10 mg capsule

EU/1/15/1023/001- 003

Farydak 15 mg capsule

EU/1/15/1023/004- 006

Farydak 20 mg capsule

EU/1/15/1023/007- 009

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 28 august 2015

Data celei mai recente reînnoiri: 28 aprilie 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE  
PIAȚĂ**
- D. condiȚii SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI  
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Anterior lansării Farydak în fiecare Stat Membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să stabilească, împreună cu autoritatea națională competentă, conținutul și formatul programului educațional, inclusiv mediile de comunicare, modalitățile de distribuire și orice alte aspecte ale programului.

Programul educațional are ca scop abordarea riscului de eroare de medicație.

DAPP se va asigura că, în fiecare Stat Membru în care Farydak este pus pe piață, toți pacienții/apartenenții care vor utiliza Farydak vor avea acces/vor primi următorul pachet educațional:

- Pachet informațional pentru pacient

**Pachetul informațional pentru pacient** trebuie să conțină:

- o Prospectul conținând informații pentru pacient
- o Un card de conformitate al pacientului
- **Cardul de conformitate al pacientului** va conține instrucțiuni privind următoarele mesaje importante:
  - o Cum să aibă loc familiarizarea cu cardul de conformitate: această secțiune furnizează o prezentare generală a cardului de conformitate și a scopului acestuia.
  - o Cum să se utilizeze cardul de conformitate: această secțiune furnizează o prezentare generală a modului de utilizare a cardului de conformitate.
  - o Cum să se administreze medicația conform prescripției medicale: această secțiune furnizează recomandări privind completarea cardului de conformitate.
  - o Recomandarea de a aduce cardul de conformitate la fiecare vizită la medic: această secțiune amintește pacientului să aducă cardul de conformitate la medic, la fiecare vizită.
  - o Un tabel care prezintă schema de tratament pentru fiecare zi a ciclului de tratament, cu spațiu liber în care pacientul să noteze ce medicamente a luat.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Farydak 10 mg capsule  
panobinostat

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține panobinostat lactat anhidru, echivalentul a panobinostat 10 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă

6 capsule  
12 capsule  
24 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Medicament citotoxic: a se manipula cu precauție.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

zr pharma& GmbH  
Hietzinger Hauptstrasse 37  
1130 Viena  
Austria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Farydak 10 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Farydak 10 mg capsule  
panobinostat

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

zr pharma& GmbH

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

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



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Farydak 15 mg capsule  
panobinostat

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține panobinostat lactat anhidru, echivalentul a panobinostat 15 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă

6 capsule  
12 capsule  
24 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Medicament citotoxic: a se manipula cu precauție.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

zr pharma& GmbH  
Hietzinger Hauptstrasse 37  
1130 Viena  
Austria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Farydak 15 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Farydak 15 mg capsule  
panobinostat

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

zr pharma& GmbH

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

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

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Farydak 20 mg capsule  
panobinostat

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține panobinostat lactat anhidru, echivalentul a panobinostat 20 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă

6 capsule  
12 capsule  
24 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Medicament citotoxic: a se manipula cu precauție.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

zr pharma& GmbH  
Hietzinger Hauptstrasse 37  
1130 Viena  
Austria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Farydak 20 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Farydak 20 mg capsule  
panobinostat

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

zr pharma& GmbH

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

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

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

**Farydak 10 mg capsule**  
**Farydak 15 mg capsule**  
**Farydak 20 mg capsule**  
panobinostat

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Farydak și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Farydak
3. Cum să luați Farydak
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Farydak
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Farydak și pentru ce se utilizează

##### Ce este Farydak

Farydak este un medicament anticanceros care conține substanța activă, panobinostat, care aparține unui grup de medicamente numite inhibitori ai pan-deacetilazelor.

##### Pentru ce este utilizat Farydak

Farydak este utilizat pentru tratarea pacienților adulți cu un tip rar de cancer al sângelui, numit mielom multiplu. Mielomul multiplu este o tulburare a celulelor plasmaticice (un tip de celule din sânge) a căror creștere este scăpată de sub control la nivelul măduvei spinării.

Farydak blochează creșterea celulelor plasmaticice canceroase și scade numărul de celule canceroase.

Farydak este utilizat întotdeauna împreună cu alte două medicamente: bortezomib și dexametazonă.

Dacă aveți întrebări despre modul în care acționează Farydak și de ce v-a fost prescris acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Farydak

##### Nu luați Farydak:

- dacă sunteți alergic la panobinostat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă alăptați.

##### Atenționări și precauții

Urmați cu atenție toate instrucțiunile medicului dumneavoastră.



Înainte să luați Farydak, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă aveți probleme cu ficatul sau ați suferit vreodată de boli ale ficatului.
- dacă aveți probleme cu inima sau cu bătăile inimii, cum sunt bătăi neregulate ale inimii sau o boală numită sindromul intervalului QT lung.
- dacă aveți o infecție bacteriană, virală sau fungică.
- dacă aveți probleme gastro-intestinale, cum sunt diareea, greața sau vărsăturile.
- dacă aveți probleme cu coagularea sângelui (tulburare de coagulare).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului în timpul tratamentului cu Farydak:

- dacă observați orice semne ale unei probleme gastro-intestinale.
- dacă observați orice semne ale unei probleme a ficatului.
- dacă observați orice semne ale unei infecții.
- dacă observați orice semne ale unei probleme cu inima.

Lista posibilelor simptome asociate este furnizată la punctul 4, „Reacții adverse posibile”.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza, să vă întrerupă temporar sau să vă oprească definitiv tratamentul cu Farydak dacă prezentați reacții adverse.

### **Monitorizarea în timpul tratamentului cu Farydak**

Vi se vor face analize regulate ale sângelui în timpul tratamentului cu Farydak. Acestea se vor efectua pentru:

- a se verifica modul în care vă funcționează ficatul (măsurând valorile bilirubinei și transaminazelor din sânge, care sunt substanțe produse de ficat).
- a se verifica numărul anumitor celule din sângele dumneavoastră (globule albe, globule roșii, plachete sanguine).
- a se verifica valorile electroliților (cum sunt potasiu, magneziu, fosfat) din organismul dumneavoastră.
- a se verifica funcționarea glandelor tiroidiă și hipofiză (prin măsurarea valorilor hormonilor tiroidieni în sânge).

De asemenea, vi se va verifica frecvența cardiacă cu ajutorul unui dispozitiv care măsoară activitatea electrică a inimii (numit EKG).

### **Copii și adolescenți**

Farydak nu trebuie utilizat la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Farydak împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente obținute fără prescripție medicală, cum sunt vitamine sau suplimente naturiste, deoarece acestea pot interacționa cu Farydak.

În special, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre medicamentele următoare:

- medicamente utilizate pentru a trata infecțiile, inclusiv infecții fungice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol sau posaconazol) și unele infecții bacteriene (cum sunt antibioticele precum claritromicină sau telitromicină). Medicamentele utilizate pentru tratarea tuberculozei, cum sunt rifabutină sau rifampicină.
- medicamente utilizate pentru a opri convulsiile (antiepileptice cum sunt carbamazepină, ferfenazină, fenobarbital sau fenitoină).
- medicamente utilizate pentru tratarea HIV, cum sunt ritonavir sau saquinavir.
- medicamente utilizate pentru a trata depresia, cum sunt nefazodon.
- sunătoare, un medicament pe bază de plante utilizat pentru a trata depresia.
- medicamente pentru prevenirea coagulării sângelui, numite anticoagulante, cum sunt warfarină sau heparină.
- medicamente utilizate pentru tratarea tusei, cum este dextrometorfan.
- medicamente utilizate pentru tratarea bătăilor neregulate ale inimii, cum sunt amiodaronă,

- disopiramidă, procainamidă, chinidină, propafenon sau sotalol.
- medicamente care pot avea un efect nedorit asupra inimii (numit prelungirea intervalului QT), cum sunt clorochină, halofantrină, metadonă, moxifloxacin, bepridil sau pimozidă.
- medicamente utilizate pentru a trata hipertensiunea arterială, cum sunt metoprolol sau nebivolol.
- medicamente utilizate pentru tratarea problemelor mentale severe, cum este risperidonă.
- medicamente utilizate pentru tratarea cancerului mamar, cum este tamoxifen.
- medicamente utilizate pentru tratarea grețurilor și vărsăturilor, cum sunt granisetron, dolasetron, ondansetron sau tropisetron; acestea pot avea, de asemenea, un efect nedorit asupra inimii (prelungirea intervalului QT).
- atomoxetină, un medicament utilizat pentru a trata tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție.

Aceste medicamente trebuie utilizate cu atenție sau este posibil ca administrarea lor să trebuiască evitată în timpul tratamentului dumneavoastră cu Farydak. Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, medicul dumneavoastră vă poate prescrie un alt medicament în timpul tratamentului cu Farydak.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă nu sunteți sigur dacă medicamentul dumneavoastră este unul dintre medicamentele enumerate mai sus.

De asemenea, în timpul tratamentului cu Farydak, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă vi s-a prescris un alt medicament pe care nu l-ați luat deja.

### **Farydak împreună cu alimente și băuturi**

**Nu trebuie să consumați carambola, rodie sau greșfrut sau suc de rodie sau greșfrut** în timpul tratamentului cu Farydak, deoarece acestea pot crește cantitatea de medicament care trece în sângele dumneavoastră.

### **Sarcina și alăptarea**

Din cauza riscului potențial de deces sau malformații la făt, Farydak nu trebuie luat în timpul:

- **Sarcinii**

Farydak nu trebuie luat în timpul sarcinii dacă posibilul beneficiu al mamei nu este mai mare decât posibilul risc al fătului. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră posibilele riscuri ale administrării Farydak în timpul sarcinii.

- **Alăptării**

Nu trebuie să luați Farydak dacă alăptați.

### **Contracepția la femei și bărbați**

Din cauza riscului potențial de deces sau malformații la făt, trebuie să utilizați următoarele metode de contracepție în timpul administrării Farydak:

- **Pentru femeile care iau Farydak**

Dacă sunteți o femeie activă din punct de vedere sexual, trebuie să faceți un test de sarcină înainte de a începe să luați Farydak și trebuie să utilizați o metodă extrem de eficientă de contracepție în timpul tratamentului cu Farydak. De asemenea, trebuie să utilizați această metodă timp de trei luni după ce ați oprit administrarea Farydak. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră care este cea mai bună metodă pe care să o utilizați. Dacă utilizați un contraceptiv hormonal, trebuie să utilizați și o metodă de contracepție de tip barieră (de exemplu prezervativ sau diafragmă).

- **Pentru bărbații care iau Farydak**

Dacă sunteți un bărbat activ din punct de vedere sexual, trebuie să utilizați prezervativ în timpul tratamentului cu Farydak. Trebuie să le utilizați timp de șase luni după ce ați oprit administrarea Farydak. Dacă partenera dumneavoastră poate deveni gravidă, trebuie, de asemenea, să utilizeze o

metodă contraceptivă foarte eficientă timp de șase luni după aceea. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă partenera dumneavoastră rămâne gravidă în timp ce luați Farydak sau în perioada de șase luni de după tratamentul dumneavoastră cu Farydak.

### Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Farydak poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă vă simțiți amețit în timp ce luați acest medicament, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje sau echipamente.

### 3. Cum să luați Farydak

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

#### Cât de mult să luați

- Farydak este luat pentru o perioadă de 21 zile (2 săptămâni și 1 săptămână pauză) – acesta este numit un ciclu de tratament.
- Nu luați medicamentul zilnic.
- Pe baza recomandării medicului dumneavoastră, doza de Farydak este fie de 20 mg sau 15 mg, fie de 10 mg, de administrat dată pe zi în zilele 1, 3, 5, 8, 10 și 12 a ciclului de 21 zile.
- Nu luați Farydak în Săptămâna 3.
- După Săptămâna 3, începeți un nou ciclu conform Tabelelor 1 și 2 de mai jos.
- Vă rugăm să consultați Tabelul 1 pentru ciclurile 1 - 8 și Tabelul 2 pentru ciclurile 9- 16.

**Tabelul 1 Schemă recomandată pentru administrarea Farydak împreună cu bortezomib și dexametazonă (ciclurile 1-8)**

Cicluri 1- 8 (cicluri a câte 3 săptămâni)	Săptămâna 1 Zile						Săptămâna 2 Zile						Săptămâna 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Perioadă de pauză
Bortezomib	1			4			8			11			Perioadă de pauză
Dexametazonă	1	2		4	5		8	9		11	12		Perioadă de pauză

**Tabelul 2 Schemă recomandată pentru administrarea Farydak împreună cu bortezomib și dexametazonă (ciclurile 9- 16).**

Cicluri 9- 16 (cicluri a câte 3 săptămâni)	Săptămâna 1 Zile						Săptămâna 2 Zile						Săptămâna 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Pauză
Bortezomib	1						8						Pauză
Dexametazonă	1	2					8	9					Pauză

Medicul dumneavoastră vă va spune exact câte capsule de Farydak trebuie să luați. Nu modificați doza fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Luați Farydak o dată pe zi, la aceeași oră, numai în zilele programate.

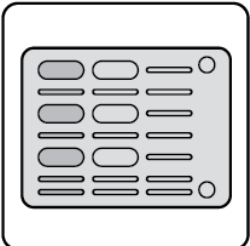
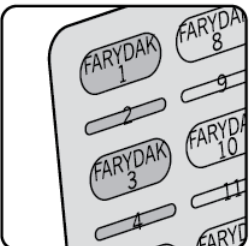
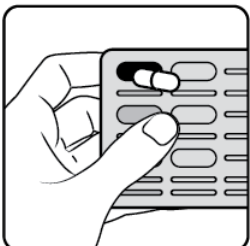
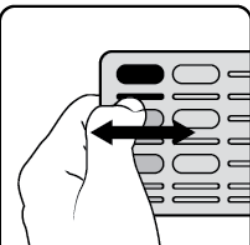
#### Cum să luați acest medicament

- Înghițiți capsulele întregi, cu un pahar cu apă.
- Medicamentul trebuie luat cu sau fără alimente.

- Nu mestecați sau nu sfărâmați capsulele.

Dacă vărsați după ce înghițiți Farydak capsule, nu mai luați alte capsule până la următoarea doză programată.

### Cum să utilizați blisterul de Farydak

	<p>Un blister de Farydak = 3 săptămâni = 1 ciclu</p>
	<p>Zilele ciclului de tratament sunt numerotate pe blister.</p> <p>Luați Farydak în zilele 1, 3 și 5 și în zilele 8, 10 și 12.</p>
	<p>Împingeți capsula de Farydak prin folie în zilele 1, 3 și 5 din săptămâna 1 și zilele 8, 10 și 12 din săptămâna 2.</p>
	<p>În zilele în care nu trebuie să luați Farydak, inclusiv perioada de pauză din săptămâna 3, zgâriați cu unghia locurile goale respective pentru a ține o evidență a schemei dumneavoastră de administrare a medicamentului.</p>

### Cât timp trebuie să luați Farydak

Luați Farydak atâta timp cât vă spune medicul dumneavoastră. Acesta este un tratament pe termen lung, care cuprinde 16 cicluri (48 săptămâni). Medicul dumneavoastră vă va monitoriza starea de sănătate pentru a vedea dacă tratamentul funcționează. Dacă aveți întrebări despre cât timp trebuie să luați Farydak, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### Dacă luați mai mult Farydak decât trebuie

Dacă luați în mod accidental mai multe capsule decât trebuie sau dacă altcineva ia medicamentul dumneavoastră din greșală, adresați-vă imediat unui medic sau mergeți la spital. Luați ambalajul și acest prospect cu dumneavoastră. Este posibil să aveți nevoie de tratament medical.

### Dacă uitați să luați Farydak

- Dacă au trecut mai puțin de 12 ore de când ar fi trebuit să luați medicamentul, luați doza omisă imediat ce vă amintiți. Apoi continuați să luați medicamentul în mod normal.
- Dacă au trecut mai mult de 12 ore de când ar fi trebuit să luați medicamentul, omiteți doza uitată. Apoi continuați să luați medicamentul în mod normal.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Nu luați niciodată o doză uitată de Farydak în una din zilele de pauză când nu este programată administrarea niciunei doze de Farydak.

Spuneți medicul dumneavoastră despre toate dozele pe care le-ați omis în decursul oricărui ciclu de tratament de 21 zile.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

##### Unele reacții adverse pot fi grave.

OPRIȚI administrarea Farydak și cereți imediat asistență medicală dacă prezentați oricare dintre următoarele:

- dificultate la respirație sau înghițire, umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului, mâncărimi severe ale pielii, cu erupții trecătoare pe piele, de culoare roșie, sau umflături ridicate (posibile semne ale unei reacții alergice)
- durere de cap severă, stare de slăbiciune sau paralizia membrelor sau feței, dificultăți de vorbire, pierdere bruscă a conștienței (semne posibile ale unor probleme ale sistemului nervos, cum sunt sângerare sau umflare a craniului sau creierului)
- respirație accelerată, senzație de amețală
- durere bruscă și extremă în piept, senzație de oboseală, bătăi neregulate ale inimii (semne posibile ale unui atac de cord)
- tuse cu sânge, scurgeri nazale abundente de lichid cu sânge (semne ale sângerării la nivelul plămânilor)
- vărsături cu sânge, scaune de culoare neagră sau cu sânge, sângerare la nivelul anusului, de obicei, în scaune sau împreună cu scaunele (semne ale unei sângerări gastro-intestinale)
- dificultate la respirație, cu colorare în albastru a zonei din jurul gurii, ceea ce putea duce la pierderea conștienței (semne ale unor probleme pulmonare grave)
- febră, durere în piept, frecvență cardiacă crescută, tensiune arterială crescută, respirație întretăiată sau accelerată (semne ale unei intoxicații a sângelui, cunoscută și sub denumirea de sepsis)
- durere sau disconfort în piept, modificări ale bătăilor inimii (mai rapide sau mai lente), palpitații, senzație de amețală, leșin, amețeli, decolorarea în albastru a buzelor, respirație întretăiată, umflarea membrelor inferioare sau a pielii (semne ale unor probleme ale inimii)

Spuneți imediat medicului sau farmacistului dacă observați oricare dintre aceste reacții adverse:

- durere la nivelul stomacului sau abdomenului, greață, diaree, vărsături, scaune de culoare neagră sau cu sânge, constipație, arsuri esofagiene, umflarea sau balonarea abdomenului (semne ale unei probleme gastro-intestinale)
- simptome noi sau agravate, cum sunt tuse cu sau fără mucus, febră, dificultate la respirație sau respirație dureroasă, respirație șuierătoare, durere în piept la respirație, respirație întretăiată sau dificultate la respirație, durere sau senzație de arsură la urinare, senzație exagerată de urinare, sânge în urină (semne ale unei infecții la nivelul plămânilor sau căilor urinare)
- febră, durere în gât sau ulcerații la nivelul gurii cauzate de infecții (semne ale unui număr scăzut de globule albe)
- sângerare sau învinețire bruscă sub piele (semne ale unui număr scăzut de plachete sanguine)
- diaree, durere abdominală, febră (semne ale inflamației colonului)
- senzație de amețală, mai ales la ridicarea în picioare (un semn al tensiunii arteriale scăzute)
- senzație de sete, cantitate scăzută de urină, pierdere în greutate, uscăciune a pielii și înroșire, iritabilitate (semne ale deshidratării)

- glezne umflate (un semn al unei valori scăzute a albuminei din sânge, cunoscută sub denumirea de hipoalbumemie)
- oboseală, mâncărime, îngălbenirea pielii și albului ochilor, greață sau vărsături, scăderea apetitului pentru alimente, durere în partea dreaptă a stomacului, urină închisă la culoare sau de culoare maronie, sângerare sau învinețire mai rapid decât este normal (semne ale unei probleme a ficatului)
- cantitate mult scăzută de urină, umflarea picioarelor (semne ale unei probleme a rinichilor)
- slăbiciune musculară, spasme musculare, bătăi neobișnuite ale inimii (semne ale modificărilor concentrației de potasiu din sânge)

Alte reacții adverse posibile

Dacă oricare dintre reacțiile adverse posibile de mai jos devin severe, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane)

- senzație de oboseală (oboseală), paloare a pielii. Acestea pot fi semne ale unui număr scăzut de globule roșii.
- apetit scăzut sau scădere în greutate
- dificultate la adormire sau somn (insomnie)
- durere de cap
- senzație de amețelă, oboseală sau slăbiciune
- vărsături, stomac deranjat, indigestie
- umflarea picioarelor sau brațelor
- concentrație scăzută a fosfatului sau sodiului din sânge

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- erupții trecătoare la nivelul pielii, cu vezicule mici, umplute cu lichid, care apar pe pielea înroșită, la nivelul gurii sau gingiilor (semne ale unei infecții virale posibil severe)
- inflamație la nivelul urechii, sângerare la nivelul nasului sau sângerare la nivelul albului ochilor, învinețire, inflamație a pielii cauzată de infecție (erupții trecătoare la nivelul pielii, înroșirea pielii, cunoscută și sub denumirea de eritem)
- durere abdominală, diaree, umflarea sau balonarea abdomenului (semne ale inflamației mucoasei stomacale)
- candidoză (infecție a gurii cu o ciupercă)
- senzație de sete, cantitate crescută de urină, apetit crescut pentru alimente cu scădere în greutate (semne ale valorilor crescute de zahăr în sânge)
- creștere rapidă în greutate, umflarea mâinilor, gleznelor, picioarelor sau feței (semne ale reținerii de apă)
- concentrație scăzută a calciului în sânge uneori ducând la crampe
- tremurat necontrolat al corpului
- palpitații
- sunete la nivelul nasului, produse de plămâni la respirație
- buze crăpate
- uscăciunea gurii sau simț al gustului modificat
- flatulență
- durere sau inflamație la nivelul articulațiilor
- sânge în urină (semn al unei probleme a rinichilor)
- incapacitatea de a controla fluxul de urină din cauza pierderii controlului asupra vezicii urinare sau din cauza slăbirii acesteia
- frisoane
- creștere în greutate, oboseală, căderea părului, slăbiciune musculară, senzație de frig (semne ale unei activități reduse a glandei tiroide, cunoscută sub denumirea de hipotiroidie)
- stare generală de rău
- concentrație crescută a acidului uric
- concentrație scăzută a magneziului din sânge

- valoare crescută a creatininei
- valori crescute ale enzimelor ficatului, alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei sau fosfatază alcalină (ALP).

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- pete roșii sau purpurii, aplatizate, sub piele

### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Farydak

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister.
- A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
- Nu luați acest medicament dacă observați orice deteriorare a ambalajului sau orice semne de deteriorare.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Farydak

- Substanța activă of Farydak este panobinostat.
- Fiecare capsulă Farydak 10 mg conține panobinostat lactat anhidru, echivalentul a panobinostat 10 mg. Celelalte componente sunt: stearat de magneziu, manitol, celuloză microcristalină, amidon pregelatinizat, gelatină, dioxid de titan (E171), albastru briliant FCF (E133), oxid galben de fer (E172), oxid negru de fer (E172), propilenglicol (E1520), lac Shellac.
- Fiecare capsulă Farydak 15 mg conține panobinostat lactat anhidru, echivalentul a panobinostat 15 mg. Celelalte componente sunt: stearat de magneziu, manitol, celuloză microcristalină, amidon pregelatinizat, gelatină, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172), oxid negru de fer (E172), propilenglicol (E1520), lac Shellac.
- Fiecare capsulă Farydak 20 mg conține panobinostat lactat anhidru, echivalentul a panobinostat 20 mg. Celelalte componente sunt: stearat de magneziu, manitol, celuloză microcristalină, amidon pregelatinizat, gelatină, dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172), oxid negru de fer (E172), propilenglicol (E1520), lac Shellac.

### Cum arată Farydak și conținutul ambalajului

Farydak 10 mg capsule sunt capsule de culoare verde deschis, opace (15,6–16,2 mm), conținând pulbere de culoare albă până la aproape albă, cu marcaj radial „LBH 10 mg”, inscripționată cu cerneală neagră pe capac și cu două benzi radiale inscripționate cu cerneală neagră pe corpul capsulei, furnizate în blistere.

Farydak 15 mg capsule sunt capsule de culoare portocalie, opace (19,1–19,7 mm), conținând pulbere de culoare albă până la aproape albă, cu marcaj radial „LBH 15 mg”, inscripționată cu cerneală neagră pe capac și cu două benzi radiale inscripționate cu cerneală neagră pe corpul capsulei, furnizate în blistere.

Farydak 20 mg capsule sunt capsule de culoare roșie, opace (19,1–19,7 mm), conținând pulbere de culoare albă până la aproape albă, cu marcaj radial „LBH 20 mg”, inscripționată cu cerneală neagră pe capac și cu două benzi radiale inscripționate cu cerneală neagră pe corpul capsulei, furnizate în blistere.

Sunt disponibile următoarele dimensiuni de ambalaj: ambalaje cu blistere conținând 6, 12 sau 24 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

zr pharma& GmbH  
Hietzinger Hauptstrasse 37  
1130 Viena  
Austria

**Fabricantul**

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

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.