

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Farydak 10 mg harde capsules
Farydak 15 mg harde capsules
Farydak 20 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Farydak 10 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat watervrij panobinostatlactaat gelijk aan 10 mg panobinostat.

Farydak 15 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat watervrij panobinostatlactaat gelijk aan 15 mg panobinostat.

Farydak 20 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat watervrij panobinostatlactaat gelijk aan 20 mg panobinostat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule).

Farydak 10 mg harde capsules

Lichtgroene ondoorzichtige harde gelatine capsule (15,6–16,2 mm) die een wit tot bijna wit poeder bevat, met radiale opdruk “LBH 10 mg” in zwarte inkt op de bovenste capsulehelft en twee radiale ringen in zwarte inkt op de onderste capsulehelft.

Farydak 15 mg harde capsules

Oranje ondoorzichtige harde gelatine capsule (19,1–19,7 mm) die een wit tot bijna wit poeder bevat, met radiale opdruk “LBH 15 mg” in zwarte inkt op de bovenste capsulehelft en twee radiale ringen in zwarte inkt op de onderste capsulehelft.

Farydak 20 mg harde capsules

Rode ondoorzichtige harde gelatine capsule (19,1–19,7 mm) die een wit tot bijna wit poeder bevat, met radiale opdruk “LBH 20 mg” in zwarte inkt op de bovenste capsulehelft en twee radiale ringen in zwarte inkt op de onderste capsulehelft.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Farydak is in combinatie met bortezomib en dexamethason geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidief en/of refractair multipel myeloom (ziekte van Kahler) die minimaal twee eerdere behandellijnen hebben gekregen, waaronder bortezomib en een immuunmodulerend middel.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Farydak moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met het gebruik van behandelingen tegen kanker.

Dosering

De aanbevolen startdosering van panobinostat is 20 mg, eenmaal daags oraal ingenomen, op dag 1, 3, 5, 8, 10 en 12 van een cyclus van 21 dagen. Patiënten moeten aanvankelijk gedurende acht cycli behandeld worden. Het wordt aanbevolen om patiënten die een klinisch voordeel van de behandeling ervaren gedurende acht aanvullende cycli te behandelen. De totale behandelingsduur is maximaal 16 cycli (48 weken).

Panobinostat wordt in combinatie met bortezomib en dexamethason toegediend zoals weergegeven in tabel 1 en 2. De voorschriftinformatie van bortezomib en dexamethason moet geraadpleegd worden voor het starten met de combinatiebehandeling om te bepalen of een dosisverlaging nodig is.

De aanbevolen dosering van bortezomib is 1,3 mg/m² gegeven als een injectie. De aanbevolen dosering van dexamethason is 20 mg oraal ingenomen op een volle maag.

Tabel 1 Aanbevolen doseerschema van panobinostat in combinatie met bortezomib en dexamethason (cyclus 1-8)

Cyclus 1-8 (cycli van 3 weken)	Week 1 Dag						Week 2 Dag						Week 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Rustperiode
Bortezomib	1			4			8			11			Rustperiode
Dexamethason	1	2		4	5		8	9		11	12		Rustperiode

Tabel 2 Aanbevolen doseerschema van panobinostat in combinatie met bortezomib en dexamethason (cyclus 9-16)

Cyclus 9-16 (cycli van 3 weken)	Week 1 Dag						Week 2 Dag						Week 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Rustperiode
Bortezomib	1						8						Rustperiode
Dexamethason	1	2					8	9					Rustperiode

Aanbevelingen voor controle

Bepaling van bloedcellen

Een volledige bloedbeeldbepaling moet worden uitgevoerd voordat de behandeling met panobinostat wordt gestart. De uitgangswaarde van het aantal bloedplaatjes moet $\geq 100 \times 10^9/l$ zijn en de uitgangswaarde van het absolute aantal neutrofielen (*absolute neutrophil count*, ANC) moet $\geq 1,0 \times 10^9/l$ zijn. Het volledige bloedbeeld moet vaak gecontroleerd worden gedurende de behandeling (in het bijzonder voorafgaand aan iedere bortezomib-injectie, d.w.z. op dag 1, 4, 8 en 11 van cyclus 1 tot en met 8 en op dag 1 en 8 van cyclus 9 tot en met 16), met name voor trombocytopenie (zie rubriek 4.4). Voor het starten van iedere behandelingscyclus met panobinostat, in combinatie met bortezomib en dexamethason, moet de bloedplaatjeswaarde ten minste $\geq 100 \times 10^9/l$ zijn (zie rubriek 4.4). Aanvullende bloedbeeldbepalingen dienen overwogen te worden tijdens de ‘rustperiode’, d.w.z. op dag 15 en/of 18, met name bij patiënten ≥ 65 jaar en bij patiënten met een uitgangswaarde van het aantal bloedplaatjes van minder dan $150 \times 10^9/l$.

ECG

Panobinostat kan het QTc-interval verlengen (zie rubriek 4.4). Daarom moet een ecg gemaakt worden voor het starten van de behandeling en moet deze periodiek herhaald worden voor iedere

behandelingscyclus. De QTcF-waarde moet <480 msec zijn voor het starten van de behandeling met panobinostat (zie onderstaande rubriek voor dosisaanpassingen en rubriek 4.4).

Elektrolyten in het bloed

Elektrolyten in het bloed, vooral kalium, magnesium en fosfaat, moeten bij het starten van de behandeling worden bepaald en ze moeten periodiek worden gecontroleerd indien klinisch geïndiceerd, vooral bij patiënten met diarree. Afwijkende waarden moeten gecorrigeerd worden indien klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.4).

Leverfunctietesten

De leverfunctie moet gecontroleerd worden voor het starten van de behandeling en regelmatig tijdens de behandeling indien klinisch geïndiceerd, vooral bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Schildklierfunctietesten

Bij onderzoek D2308 werd bij patiënten die werden behandeld met panobinostat + bortezomib + dexamethason milde hypothyreoïdie gemeld, waarvoor sommige patiënten moesten worden behandeld (zie rubriek 4.4). De schildklier- en hypofysefunctie dienen te worden gecontroleerd door meting van de hormoonspiegels (d.w.z. vrij T4 en TSH), zoals klinisch geïndiceerd.

Dosisaanpassingen

Aanpassing van de behandelingsdosis en/of het doseerschema kan noodzakelijk zijn op basis van individuele verdraagbaarheid. Hoe de behandeling moet worden voortgezet als een patiënt last heeft van een bijwerking, moet gebaseerd worden op een klinische beoordeling.

Als een dosisvermindering noodzakelijk is dan moet de dosis panobinostat in stappen van 5 mg verlaagd worden (d.w.z. van 20 mg naar 15 mg of van 15 mg naar 10 mg). De dosis moet niet verlaagd worden beneden 10 mg en het doseerschema (3-wekelijkse behandelingscyclus) moet gehandhaafd blijven.

Trombocytopenie

Het aantal bloedplaatjes moet vóór iedere dosis bortezomib worden gecontroleerd (d.w.z. op dag 1, 4, 8 en 11 van cyclus 1-8, zie tabel 1, en op dag 1 en 8 van cyclus 9-16, zie tabel 2). Als patiënten trombocytopenie ontwikkelen dan kan het nodig zijn om tijdelijk met panobinostat te stoppen en kan het nodig zijn de volgende dosis te verlagen (zie tabel 3). Bij patiënten met een bloedplaatjesaantal <50 x 10⁹/l (gecompliceerd door bloedingen) of <25 x 10⁹/l, moet de behandeling met Farydak worden onderbroken en moet opnieuw worden gestart met een verlaagde dosis na herstel tot een bloedplaatjesaantal ≥50 x 10⁹/l. Het aantal bloedplaatjes moet minstens tweemaal per week worden gecontroleerd tot ≥50 x 10⁹/l. Bloedplaatjestransfusies kunnen noodzakelijk zijn als dit klinisch geïndiceerd is (zie rubriek 4.4). Het kan overwogen worden de behandeling te staken als trombocytopenie niet verbetert ondanks behandelingsaanpassingen die hieronder worden beschreven en/of als de patiënt herhaalde bloedplaatjestransfusies nodig heeft. Daarnaast kunnen dosisaanpassingen van bortezomib overwogen worden (zie SPC van bortezomib en tabel 3).

Tabel 3 Aanbevolen dosisaanpassingen bij trombocytopenie

Graad van trombocytopenie op de behandel dag	Aanpassing startdosis panobinostat	Dosis panobinostat bij herstel tot graad 2 van trombocytopenie (≥50 x 10 ⁹ /l)	Aanpassing startdosis bortezomib	Dosis bortezomib bij herstel tot graad 2 van trombocytopenie (≥50 x 10 ⁹ /l)	
				1 dosis over- geslagen	Meer dan 1 dosis over- geslagen

Graad 3 Bloedplaatjes <50 x 10 ⁹ /l met bloedingen	Sla dosis over	Hervat met een verlaagde dosis	Sla dosis over	Hervat met dezelfde dosis	Hervat met een verlaagde dosis
Graad 4 Bloedplaatjes <25 x 10 ⁹ /l	Sla dosis over	Hervat met een verlaagde dosis	Sla dosis over	Hervat met dezelfde dosis	Hervat met een verlaagde dosis

Gastro-intestinale toxiciteit

Gastro-intestinale toxiciteit komt zeer vaak voor bij patiënten die behandeld worden met panobinostat. Patiënten die last hebben van diarree en misselijkheid of braken kunnen een tijdelijke dosisonderbreking of dosisverlaging nodig hebben zoals beschreven in tabel 4.

Tabel 4 Aanbevolen dosisaanpassingen bij gastro-intestinale toxiciteit

Bijwerking	Graad op de behandel dag	Aanpassing startdosis panobinostat	Dosis panobinostat bij herstel tot ≤ graad 1	Aanpassing startdosis bortezomib	Dosis bortezomib bij herstel tot ≤ graad 1
Diarree	Graad 2 ondanks geneesmiddel tegen diarree	Sla dosis over	Hervat met dezelfde dosis	Sla dosis over	Hervat met een verlaagde dosis of stap over op eenmaal per week
	Graad 3 ondanks geneesmiddel tegen diarree	Sla dosis over	Hervat met een verlaagde dosis	Sla dosis over	Hervat met een verlaagde dosis of met dezelfde dosis, maar met een schema van één keer per week
	Graad 4 ondanks geneesmiddel tegen diarree	Staak definitief		Staak definitief	

Bij het eerste teken van maagkrampen, een dunner wordende ontlasting of het begin van diarree wordt aanbevolen de patiënt te behandelen met een geneesmiddel tegen diarree (bijv. loperamide).

In het geval van misselijkheid van graad 3 of braken van graad 3 of 4, ondanks de toediening van een middel tegen misselijkheid, dient panobinostat tijdelijk te worden gestaakt en dient opnieuw gestart te worden met een verlaagde dosis na herstel tot graad 1.

Profylactische anti-emetica dienen toegediend te worden naar het inzicht van de arts en in overeenstemming met de lokale medische praktijk (zie rubriek 4.4).

Neutropenie

In het geval van neutropenie kan een tijdelijke of definitieve dosisverlaging nodig zijn. Instructies voor dosisonderbrekingen en -verlagingen staan beschreven in tabel 5.

Tabel 5 Aanbevolen dosisaanpassingen bij neutropenie

Graad van neutropenie op de behandel dag	Aanpassing startdosis panobinostat	Dosis panobinostat bij herstel tot neutropenie graad 2 (<1,5-1,0 x 10⁹/l)	Aanpassing startdosis bortezomib	Dosis bortezomib bij herstel tot neutropenie graad 2 (<1,5-1,0 x 10⁹/l)
Neutropenie graad 3 (<1,0-0,5 x 10 ⁹ /l)	Sla dosis over	Hervat met dezelfde dosis	Sla dosis over	Hervat met dezelfde dosis
Neutropenie graad 4 (<0,5 x 10 ⁹ /l) of febriele neutropenie (<1,0 x 10 ⁹ /l en koorts ≥38,5°C)	Sla dosis over	Hervat met een verlaagde dosis	Sla dosis over	Hervat met dezelfde dosis

In het geval van neutropenie graad 3 of 4 dienen artsen het gebruik van groeifactoren (bijv. G-CSF) te overwegen overeenkomstig lokale richtlijnen. Staken van de behandeling kan worden overwogen als de neutropenie niet verbetert, ondanks de dosisaanpassingen en/of ondanks de toevoeging van een therapie met granulocytkoloniestimulerende factor overeenkomstig lokale medische praktijk en behandelrichtlijnen en/of in het geval van ernstige secundaire infecties.

Verlengde QTc-tijd

In het geval van een lang QT-interval voorafgaand aan de start van panobinostat (QTcF ≥480 msec bij aanvang), dient het begin van de behandeling te worden uitgesteld totdat de gemiddelde QTcF voor toediening weer <480 msec is. Daarnaast dienen afwijkende serumwaarden van kalium, magnesium en fosfaat te zijn gecorrigeerd voor de behandeling met Farydak (zie rubriek 4.4). In het geval van verlengde QTc-tijd tijdens de behandeling:

- dient de dosis te worden overgeslagen als de QTcF ≥480 msec is of meer dan 60 msec boven de uitgangswaarde ligt;
- dient, als verlengde QTc-tijd binnen 7 dagen over is, de behandeling te worden hervat met de eerdere dosis bij het eerste optreden, of een verlaagde dosis als het een recidief verlengde QTc-tijd betreft;
- dient de behandeling te worden gestaakt als verlengde QTc-tijd niet binnen 7 dagen over is;
- dient de Farydak-behandeling permanent te worden gestaakt als een QTcF-waarde hoger is dan 500 msec.

Overige bijwerkingen

Voor patiënten met andere ernstige bijwerkingen dan trombocytopenie, gastro-intestinale toxiciteit, neutropenie of verlengde QTc-tijd, wordt het volgende aanbevolen:

- Terugkeer van toxiciteit van CTC graad 2 of toxiciteit van CTC graad 3 en 4: sla de dosis over tot herstel tot CTC graad ≤1 en hervat de behandeling met een verlaagde dosis.
- Terugkeer van toxiciteit van CTC graad 3 of 4: een verdere dosisverlaging kan overwogen worden wanneer de ongewenste reactie is afgenomen tot CTC graad ≤1.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met een verminderde nierfunctie

De plasmablootstelling aan panobinostat is niet gewijzigd bij kankerpatiënten met een licht tot ernstig verminderde nierfunctie. Daarom zijn er geen aanpassingen van de startdosis nodig. Panobinostat is niet onderzocht bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (*end-stage renal disease*, ESRD) of patiënten die gedialyseerd worden (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Een klinisch onderzoek bij kankerpatiënten met een verminderde leverfunctie toonde aan dat de plasmablootstelling aan panobinostat toenam met 43% (1,4-voud) en 105% (2-voud) bij patiënten met een respectievelijk licht en matig verminderde leverfunctie. Bij patiënten met een licht verminderde

leverfunctie moet tijdens de eerste behandelcyclus met panobinostat worden gestart met een verlaagde dosis van 15 mg. Een dosisverhoging van 15 mg tot 20 mg kan overwogen worden op basis van de verdraagbaarheid door de patiënt. Bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie moet worden gestart met een verlaagde dosis panobinostat van 10 mg tijdens de eerste behandelcyclus. Een dosisverhoging van 10 mg tot 15 mg kan overwogen worden op basis van de verdraagbaarheid door de patiënt. De controlefrequentie bij deze patiënten dient verhoogd te worden tijdens de behandeling met panobinostat, met name tijdens de dosisescalatiefase. Panobinostat dient niet te worden toegediend aan patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, vanwege een gebrek aan ervaring met en veiligheidsgegevens over deze patiëntengroep. Een aanpassing van de dosis bortezomib dient ook overwogen te worden (zie SPC van bortezomib en tabel 6).

Tabel 6 Aanbevolen wijziging van de startdosis bij patiënten met een verminderde leverfunctie

Graad van verminderde leverfunctie*	Bilirubineniveau	SGOT-(ASAT-)niveaus	Aanpassing startdosis panobinostat	Aanpassing startdosis bortezomib
Licht	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	Verlaag de dosis panobinostat tot 15 mg in de eerste behandelcyclus. Overweeg een dosisescalatie tot 20 mg in volgende cycli op basis van de verdraagbaarheid door de patiënt.	Geen
	$> 1,0 \times \text{ULN}$ en $\leq 1,5 \times \text{ULN}$	Elk		
Matig	$> 1,5 \times \text{ULN}$ en $\leq 3,0 \times \text{ULN}$	Elk	Verlaag de dosis panobinostat tot 10 mg in de eerste behandelcyclus. Overweeg een dosisescalatie tot 15 mg in volgende cycli op basis van de verdraagbaarheid door de patiënt.	Verlaag de dosis bortezomib tot $0,7 \text{ mg/m}^2$ in de eerste behandelcyclus. Overweeg een dosisescalatie tot $1,0 \text{ mg/m}^2$ of een verdere dosisverlaging tot $0,5 \text{ mg/m}^2$ in volgende cycli op basis van de verdraagbaarheid door de patiënt.
SGOT = serumglutamaatoxaalacetaattransaminase ASAT = aspartaataminotransferase ULN = bovengrens van normaal * Gebaseerd op NCI-CTEP-classificatie				

Ouderen

Patiënten ouder dan 65 jaar hadden een hogere frequentie van bepaalde ongewenste reacties en staken van de behandeling vanwege ongewenste reacties. Het wordt aanbevolen patiënten ouder dan 65 jaar vaker te controleren, met name op trombocytopenie en gastro-intestinale toxiciteit (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Voor patiënten van > 75 jaar oud kan, afhankelijk van de algehele gezondheid en comorbiditeit, een aanpassing van de startdosis of het doseerschema van de bestanddelen van de combinatiebehandeling overwogen worden. Er kan gestart worden met een dosis van panobinostat van 15 mg; deze kan worden verhoogd tot 20 mg in de tweede cyclus indien de eerste cyclus goed wordt verdragen. Bij bortezomib kan gestart worden met $1,3 \text{ mg/m}^2$ eenmaal per week op dag 1 en 8 en bij dexamethason met 20 mg op dag 1 en 8.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van panobinostat bij pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar voor de

indicatie multipel myeloom (zie rubriek 5.2).

Sterke CYP3A4-remmers

Bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die sterke CYP3A- en/of Pgp-remmers zijn, inclusief, maar niet beperkt tot, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telitromycine, posaconazol en nefazodon, dient de dosis panobinostat verlaagd te worden tot 10 mg (zie rubriek 4.5). Indien voortzetting van de behandeling met een sterke CYP3A4-remmer noodzakelijk is, kan verhoging van de dosis panobinostat van 10 mg tot 15 mg worden overwogen, op basis van de verdraagbaarheid door de patiënt.

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die sterke CYP3A4-remmers zijn, dient de behandeling met panobinostat te worden vermeden vanwege een gebrek aan ervaring met en veiligheidsgegevens over deze patiëntengroep.

Behandelingen met sterke CYP3A-remmers mogen niet worden gestart bij patiënten die al een verlaagde dosis panobinostat kregen vanwege ongewenste reacties. Indien dit onontkoombaar is, dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd en moet verdere verlaging van de dosis of staken van het gebruik worden overwogen, zoals klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.5).

Wijze van toediening

Farydak dient eenmaal per dag oraal te worden toegediend alleen op geplande dagen, elke dag op hetzelfde tijdstip. De capsules dienen in hun geheel te worden doorgeslikt met water, met of zonder voedsel (zie rubriek 5.2) en ze mogen niet worden geopend, fijn gemaakt of gekauwd. Als een dosis wordt gemist, kan het tot 12 uur na de vastgestelde doseringstijd worden ingenomen. Als braken optreedt, dient de patiënt geen extra dosis te nemen, maar dient de volgende voorgeschreven dosis te worden ingenomen zoals gebruikelijk.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Panobinostat wordt gebruikt in een combinatiebehandeling, daarom dient de voorschrijfinformatie van bortezomib en dexamethason geraadpleegd te worden voor de start van de behandeling met panobinostat.

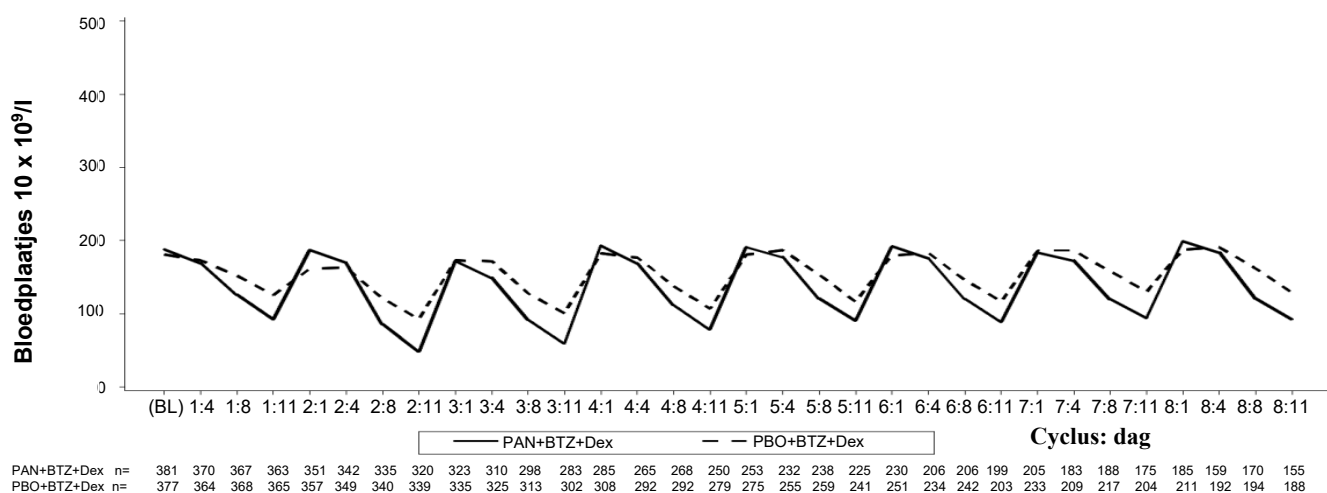
Afname van aantallen bloedcellen

Hematologische bijwerkingen, waaronder ernstige trombocytopenie, neutropenie en anemie (CTC graad 3 tot 4) werden gemeld bij patiënten die zijn behandeld met panobinostat. Daarom moet een volledige bloedbeeldbepaling worden uitgevoerd voordat de behandeling met panobinostat wordt gestart, met regelmatige controle tijdens de behandeling (met name voorafgaand aan elke injectie bortezomib volgens de SPC van bortezomib).

Het trombocytenaantal dient $\geq 100 \times 10^9/l$ en het absolute aantal neutrofielen dient $\geq 1,0 \times 10^9/l$ te zijn voorafgaand aan de start van de behandeling. Voor het starten van iedere behandelcyclus dient het trombocytenaantal $\geq 100 \times 10^9/l$ te zijn (zie rubriek 4.2).

In het fase III-onderzoek herstelde trombocytopenie doorgaans tot de uitgangswaarde voor de start van de volgende cyclus van 21 dagen (zie figuur 1). De mediane tijd tot optreden van graad 3 en 4 trombocytopenie was één maand en de mediane tijd tot herstel was 12 dagen.

Figuur 1 Mediane aantal bloedplaatjes in de loop van de tijd (onderzoek D2308, veiligheidsgegevens, cycli 1-8)



PAN=panobinostat
BTZ=bortezomib
Dex=dexamethason

Bij patiënten met trombocytopenie van CTC graad 3 (trombocytenaantal $<50 \times 10^9/l$ met bloeding) kan het nodig zijn om panobinostat tijdelijk te staken en/of kan het nodig zijn de volgende dosis te verlagen. Bloedplaatjestransfusies kunnen noodzakelijk zijn als dit klinisch geïndiceerd is (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Hemorragie

Hemorragie is gemeld bij patiënten tijdens de behandeling met panobinostat. Hemorragie van CTC graad 3 of 4 werd gemeld bij 4,2% van de patiënten, waaronder gevallen van gastro-intestinale bloeding en longbloeding met dodelijke afloop. Daarom dienen artsen en patiënten zich bewust te zijn van het verhoogde risico van trombocytopenie en de mogelijkheid van hemorragie, met name bij patiënten met coagulatiestoornissen of bij patiënten die chronisch behandeld worden met antistollingsmiddelen.

Infectie

Gelokaliseerde en systemische infecties, waaronder pneumonie, andere bacteriële infecties, invasieve schimmelinfecties, zoals aspergillose of candidiasis, en virusinfecties, waaronder hepatitis B en herpes simplex, zijn gemeld bij patiënten die panobinostat innamen. Een aantal van deze infecties (bijv. pneumonie) waren ernstig (ze leidden bijvoorbeeld tot sepsis of respiratoir falen of het falen van meerdere organen) en hadden een dodelijke afloop (zie rubriek 4.8). NB: waar graad 3 en graad 4 neutropenie werd waargenomen bij respectievelijk 28% en 7% van de patiënten, werd febriele neutropenie waargenomen bij 1% van de patiënten (zie rubriek 4.8). Artsen en patiënten dienen zich bewust te zijn van het verhoogde risico op infectie met panobinostat.

Behandeling met Farydak mag niet worden gestart bij actieve infecties. Reeds bestaande infecties dienen te worden behandeld voor het starten van de behandeling. Patiënten moeten gecontroleerd worden op klachten en verschijnselen van infecties tijdens de behandeling met panobinostat; als een infectie wordt gediagnosticeerd moet een passende behandeling tegen infecties direct worden gestart en moet onderbreking of staken van Farydak overwogen worden.

Als een invasieve systemische schimmelinfectie wordt gediagnosticeerd, dient panobinostat gestaakt te worden en een passende anti-schimmelbehandeling te worden gestart.

Gastro-intestinale aandoeningen

Ernstige misselijkheid, diarree, obstipatie en braken waarvoor soms het gebruik van een geneesmiddel tegen misselijkheid of diarree nodig is, zijn gemeld bij met Farydak behandelde patiënten (zie rubriek 4.8). Vocht- en elektrolytenniveaus in het bloed, met name kalium, magnesium en fosfaat, dienen periodiek te worden gecontroleerd tijdens de behandeling en te worden gecorrigeerd zoals klinisch geïndiceerd om mogelijke dehydratie en elektrolytstoornissen te voorkomen (zie rubriek 4.2).

Profylactische anti-emetica (bijv. prochloorperazine) kunnen naar het inzicht van de arts en in overeenstemming met de lokale medische praktijk overwogen worden. Anti-emetische geneesmiddelen met een bekend risico op QT-verlenging, zoals dolasetron, granisetron, ondansetron en tropisetron dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Bij het eerste teken van maagkrampen, een dunner wordende ontlasting of het begin van diarree wordt aanbevolen dat de patiënt wordt behandeld met een geneesmiddel tegen diarree (bijv. loperamide) of een aanvullende behandeling overeenkomstig de lokale behandelrichtlijnen. Intraveneuze substitutievloeistoffen en -elektrolyten kunnen zo nodig worden gebruikt. Geneesmiddelen met laxerende eigenschappen dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt, vanwege mogelijke verergering van diarree. Patiënten moet worden aangeraden contact op te nemen met hun arts om het gebruik van een laxerend product te bespreken.

Veranderingen in het elektrocardiogram

Panobinostat kan de cardiale ventriculaire repolarisatie (QT-interval) verlengen.

Er werden geen gevallen van QTcF-verlenging >500 msec gemeld bij de dosis van 20 mg Farydak in het klinische fase III-onderzoek, in combinatie met bortezomib en dexamethason. Gepoolde klinische gegevens van meer dan 500 patiënten die alleen werden behandeld met panobinostat bij meerdere indicaties en op verschillende dosisniveaus hebben aangetoond dat de incidentie van CTC graad 3 QTc-verlenging (QTcF >500 msec) in het totaal ongeveer 1% was en 5% of meer bij een dosis van 60 mg of hoger; er werden geen gevallen van torsade de pointes waargenomen.

Aanvullende analyse doet vermoeden dat het risico op verlengde QTc-tijd niet toeneemt met de tijd (zie rubriek 4.2).

De QTcF-waarde moet <480 msec zijn voor start van de behandeling met Farydak.

Passende controle van elektrolyten (bijv. kalium, magnesium en fosfaat) en een ecg dienen uitgevoerd te worden bij aanvang en periodiek tijdens de behandeling, met name bij patiënten met een ernstige gastro-intestinale bijwerking (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten die al een verlengde QTc-tijd hebben of die een significant risico hebben op het ontwikkelen hiervan, moet voorzichtig met het gebruik van Farydak worden omgegaan. Dit zijn onder andere patiënten:

- met lange-QT-syndroom;
- met ongecontroleerde of significante hartaandoeningen, waaronder recent myocardiinfarct, congestief hartfalen, instabiele angina of klinisch significante bradycardie.

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze verlengde QTc-tijd veroorzaken moet voorzichtig gebeuren (zie rubriek 4.5).

Bij gelijktijdig gebruik van middelen die de plasmaconcentraties van panobinostat kunnen verhogen, zoals sterke CYP3A4-remmers, is aanpassing van de dosis noodzakelijk (zie rubriek 4.5 en 4.2).

Hepatotoxiciteit

Een leverfunctiestoornis, met name lichte, tijdelijke verhogingen van aminotransferasen en totaal

bilirubine, is gemeld bij patiënten tijdens de behandeling met panobinostat.

De leverfunctie moet voorafgaand aan en regelmatig tijdens behandeling gecontroleerd worden. Als de resultaten van leverfunctieonderzoeken afwijkingen aantonen volgens de NCI-CTEP-classificatie, worden dosisaanpassingen voor patiënten met een licht en matig verminderde leverfunctie aanbevolen en dient de patiënt vervolgd te worden tot de waarden weer het normale niveau of het niveau van voor de behandeling bereiken. Panobinostat dient niet te worden toegediend aan patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, vanwege een gebrek aan ervaring met en veiligheidsgegevens over deze patiëntengroep. Een aanpassing van de dosis bortezomib dient ook overwogen te worden (zie SPC van bortezomib en tabel 6).

Ouderen

Het wordt aanbevolen patiënten ouder dan 65 jaar vaker te controleren, met name op trombocytopenie en gastro-intestinale toxiciteit (zie rubriek 4.8 en rubriek 4.2).

Voor patiënten van >75 jaar oud kan, afhankelijk van de algehele gezondheid en comorbiditeit, een aanpassing van de startdosis of het doseerschema van de bestanddelen van de combinatiebehandeling overwogen worden (zie rubriek 4.2).

Sterke CYP3A4-inductoren

Sterke inductoren kunnen de werkzaamheid van panobinostat verminderen. Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-inductoren, inclusief maar niet beperkt tot carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifabutine, rifampicine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) dient daarom te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden en die panobinostat gebruiken in combinatie met bortezomib en dexamethason moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken tot drie maanden nadat de behandeling is gestaakt (zie rubriek 4.5 en 4.6 en de SPC van bortezomib en dexamethason). Vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken, dienen daarnaast ook een barrièremethode te gebruiken.

Hypothyreoïdie

Bij onderzoek D2308 werden bij 8 van de 381 patiënten die werden behandeld met panobinostat + bortezomib + dexamethason voorvallen van hypothyreoïdie gemeld, waarvoor sommige patiënten moesten worden behandeld. De schildklier- en hypofysefunctie dienen te worden gecontroleerd door meting van de hormoonspiegels (d.w.z. vrij T4 en TSH), zoals klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De metabolisering van Farydak vindt zowel via non-CYP- als via CYP-gemedieerde routes plaats. Ongeveer 40% van panobinostat wordt via CYP3A4 gemetaboliseerd. Metabolisering via CYP2D6 en 2C19 was minder belangrijk. Daarom kunnen geneesmiddelen die de werking van het CYP3A4-enzym kunnen beïnvloeden de farmacokinetiek van panobinostat veranderen. Panobinostat is een Pgp-substraat.

Middelen die de plasmaconcentraties van panobinostat kunnen verhogen

Gelijktijdige toediening van een enkele dosis panobinostat van 20 mg met ketoconazol, een sterke CYP3A-remmer, verhoogde de C_{max} en AUC van panobinostat respectievelijk 1,6-voudig en 1,8-voudig, in vergelijking met wanneer panobinostat alleen werd gegeven.

Bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die sterke CYP3A- en/of Pgp-remmers zijn, inclusief maar niet beperkt tot ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir,

telitromycine, posaconazol en nefazodon, dient de dosis panobinostat verlaagd te worden (zie rubriek 4.2).

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om sterfruit, grapefruit, grapefruitsap, granaatappel en granaatappelsap te vermijden, omdat daarvan bekend is dat ze cytochroom-P450-3A-enzymen remmen en de biologische beschikbaarheid van panobinostat kunnen verhogen.

Middelen waarvan wordt voorspeld dat ze de concentraties panobinostat verlagen

De fractie panobinostat die via CYP3A4 wordt gemetaboliseerd is ongeveer 40%. Tijdens klinische onderzoeken bij multipel myeloom was de blootstelling aan panobinostat verminderd met ongeveer 20% door de gelijktijdige toediening van dexamethason, een dosisafhankelijke lichte/matige CYP3A4-inductor. Er wordt verwacht dat sterke inductoren grotere effecten hebben en de werkzaamheid van panobinostat kunnen verminderen; daarom dient het gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-inductoren, inclusief maar niet beperkt tot carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifabutine, rifampicine en sint-janskruid (*hypericum perforatum*), te worden vermeden.

Middelen waarvan de plasmaconcentraties kunnen worden verhoogd door panobinostat

Panobinostat verhoogde de C_{max} en AUC van dextromethorfan (een CYP2D6-substraat) respectievelijk 1,8-voudig en 1,6-voudig en het kan niet worden uitgesloten dat het effect mogelijk groter is op een gevoeliger CYP2D6-substraat. Vermijd het gebruik van panobinostat bij patiënten die CYP2D6-substraten met een smalle therapeutische index krijgen (inclusief maar niet beperkt tot pimozide). Bij gelijktijdige toediening van Farydak met gevoelige CYP2D6-substraten (bijv. atomoxetine, dextromethorfan, metoprolol, nebivolol, perfenazine en pimozide) moeten de doses van afzonderlijke CYP2D6-substraten worden getitreerd op basis van verdraagbaarheid en moeten patiënten regelmatig gecontroleerd worden op bijwerkingen.

Middelen waarvan de plasmablootstelling kan worden verlaagd door panobinostat

Hormonale anticonceptiva

Het is op dit moment niet bekend of panobinostat de effectiviteit van hormonale anticonceptiemiddelen kan verminderen. Wanneer panobinostat wordt gebruikt in combinatie met dexamethason, waarvan bekend is dat het een zwakke tot matige inductor van CYP3A4 en andere enzymen en transporteiwitten is, dient het risico van een verminderde werkzaamheid van orale anticonceptiva overwogen te worden. Vrouwen die hormonale anticonceptiemiddelen gebruiken dienen daarom ook een barrièremethode te gebruiken.

Er zijn geen gegevens beschikbaar om het risico uit te sluiten dat panobinostat een zwakke inductor van het CYP3A4-enzym in het maag-darmkanaal zou zijn. Dit zou potentieel kunnen leiden tot een enigszins verhoogde blootstelling aan gevoelige CYP3A4-substraten.

Verwachte farmacodynamische interacties

Verlenging van het QT-interval

Gebaseerd op preklinische en klinische gegevens kan panobinostat het QT-interval verlengen. Gelijktijdig gebruik van antiaritmica (inclusief maar niet beperkt tot amiodaron, disopyramide, procaïnamide, kinidine en sotalol) en andere stoffen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (inclusief maar niet beperkt tot chloroquine, halofantrine, claritromycine, methadon, moxifloxacin, bepridil en pimozide) wordt niet aanbevolen. Anti-emetische geneesmiddelen met een bekend risico op verlengde QT-tijd, zoals dolasetron, granisetron, ondansetron en tropisetron dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie bij mannen en vrouwen

Afgaande op bevindingen bij dieren wordt voorspeld dat de kans groot is, dat panobinostat bij toediening aan zwangere vrouwen het risico verhoogt op zowel foetale sterfte als het ontwikkelen van skeletafwijkingen. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten voor het starten van de behandeling met Farydak eerst een zwangerschapstest doen en ze moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende drie maanden na de laatste dosis Farydak. Vrouwen die hormonale anticonceptiemiddelen gebruiken, dienen ook een barrièremethode te gebruiken.

Vanwege het cytostatische/cytotoxische werkingsmechanisme kan panobinostat de kwaliteit beïnvloeden van sperma dat tijdens de behandeling wordt gevormd. Seksueel actieve mannen die Farydak gebruiken en hun vrouwelijke partners moeten een zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling van de man en gedurende zes maanden na zijn laatste dosis Farydak.

Wanneer panobinostat wordt gebruikt in combinatie met dexamethason, waarvan bekend is dat het een zwakke tot matige inductor van CYP3A4 en andere enzymen en transporteiwitten is, dient het risico van een verminderde werkzaamheid van hormonale anticonceptiva overwogen te worden. Daarnaast is het op dit moment niet bekend of panobinostat de effectiviteit van hormonale anticonceptiemiddelen kan verminderen. Daarom dienen vrouwen die hormonale anticonceptiemiddelen gebruiken ook een barrièremethode te gebruiken.

Zwangerschap

Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd naar het gebruik van Farydak bij zwangere patiënten. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit, embryonale en foetale toxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Gezien het cytostatische/cytotoxische werkingsmechanisme van panobinostat is het mogelijke risico voor de foetus hoog. Farydak mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als de verwachte voordelen het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigen. Indien het tijdens de zwangerschap gebruikt zou worden of als de patiënte zwanger raakt tijdens het gebruik ervan, moet de patiënte ingelicht worden over het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of panobinostat in de moedermelk wordt uitgescheiden. Gezien het cytostatische/cytotoxische werkingsmechanisme is borstvoeding gecontra-indiceerd tijdens de behandeling met Farydak (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Volgens niet-klinische bevindingen kan de mannelijke vruchtbaarheid worden aangetast door behandeling met Farydak (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Farydak heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Na toediening van Farydak kan duizeligheid optreden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheidsgegevens van panobinostat zijn beoordeeld op basis van een totaal van 451 patiënten met multipel myeloom behandeld met panobinostat in combinatie met bortezomib en dexamethason en op basis van een totaal van 278 patiënten behandeld met panobinostat als enkelvoudig middel.

De hieronder vermelde veiligheidsgegevens zijn gebaseerd op het klinische fase III-onderzoek (Panorama 1) bij 381 patiënten met multipel myeloom die zijn behandeld met 20 mg panobinostat eenmaal per dag drie keer per week, in een doseerschema van 2 weken wel en 1 week niet, in combinatie met bortezomib en dexamethason.

De mediane blootstellingsduur bedroeg tijdens het onderzoek 5,0 maanden. 15,7% van de patiënten werd blootgesteld aan de onderzoeksbehandeling gedurende ≥ 48 weken.

De meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen waren diarree, vermoeidheid, misselijkheid en braken.

Tijdens de behandeling optredende hematologische toxiciteiten waren onder meer trombocytopenie, anemie, neutropenie en lymfopenie.

Een QTcF >480 en <500 msec werd gemeten bij 1,3% van de patiënten en een verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van >60 msec werd gezien bij 0,8% van de patiënten. Geen enkele patiënt had een absolute QTcF van >500 msec.

Cardiale voorvallen (met name atriumfibrilleren, tachycardie, hartkloppingen en sinustachycardie) zijn gemeld bij 17,6% van de patiënten die werden behandeld met panobinostat + bortezomib + dexamethason versus 9,8% van de patiënten die werden behandeld met placebo + bortezomib + dexamethason. Voorvallen van syncope zijn gemeld bij respectievelijk 6,0% versus 2,4%.

Staken wegens bijwerkingen, onafhankelijk van een oorzakelijk verband, werd gezien bij 36,2% van de patiënten. De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot staken van de behandeling waren diarree (4,5%), asthenie en vermoeidheid (beide 2,9%) en pneumonie (1,3%).

Sterfgevallen tijdens de behandeling die niet veroorzaakt werden door de onderzoeksindicatie (multipel myeloom) werden gemeld bij 6,8% van de patiënten die werden behandeld met panobinostat + bortezomib + dexamethason versus 3,2% van de patiënten die werden behandeld met placebo + bortezomib + dexamethason.

Lijst van de bijwerkingen uit klinische onderzoeken in tabelvorm

Bijwerkingen uit het fase III-onderzoek (Panorama 1) worden weergegeven in tabel 7. Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen. Binnen elk(e) systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen gerangschikt volgens frequentie, met de meest voorkomende bijwerkingen eerst. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst. Daarnaast is de overeenkomende frequentiecategorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende afspraak (CIOMS III): zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); zeer zelden ($<1/10.000$); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 7 geeft onder meer bijwerkingen weer die optreden als gevolg van de toevoeging van panobinostat aan de combinatie van bortezomib en dexamethason. De frequentiecategorie slaat op de combinatie van alle geneesmiddelen, d.w.z. panobinostat + bortezomib + dexamethason. Raadpleeg voor bijwerkingen die gerelateerd zijn aan bortezomib- of dexamethasonbehandeling de desbetreffende SmPC.

Tabel 7 Bijwerkingen van panobinostat, waargenomen bij patiënten met multipel myeloom

tijdens het fase III-onderzoek

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Bovensteluchtweginfectie, pneumonie
	Vaak	Septische shock, urineweginfectie, virale infectie, orale herpes, <i>Clostridium difficile</i> -colitis, otitis media, cellulitis, sepsis, gastro-enteritis, ondersteluchtweginfectie, candidiasis
	Soms	Pneumonie door schimmels, hepatitis B, aspergillose
Bloed- en lymfestelselaandoeningen ^a	Zeer vaak	Pancytopenie, trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie, lymfopenie
Endocriene aandoeningen	Vaak	Hypothyreoïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust, hypofosfatemie ^a , hyponatriëmie ^a , hypokaliëmie ^a
	Vaak	Hyperglykemie, dehydratie, hypoalbuminemie, vochtretentie, hyperurikemie, hypocalciëmie, hypomagnesiëmie
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid, hoofdpijn
	Vaak	Intracranieële bloeding, syncope, tremor, dysgeusie
Oogaandoeningen	Vaak	Conjunctivabloeding
Hartaandoeningen	Vaak	Bradycardie, atriumfibrilleren, sinustachycardie, tachycardie, hartkloppingen
	Soms	Myocardinfarct
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypotensie
	Vaak	Hypertensie, hematoom, orthostatische hypotensie
	Soms	Hemorragische shock
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Hoesten, dyspneu
	Vaak	Respiratoir falen, ratelgeluiden, piepen, bloedneus
	Soms	Longbloeding, haemoptysis
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree, nausea, braken, abdominale pijn, dyspepsie
	Vaak	Gastro-intestinale bloeding, bloederige feces, gastritis, cheilitis, abdominale distensie, droge mond, flatulentie
	Soms	Colitis, bloedbraken, gastro-intestinale pijn
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Afwijkende leverfunctie, hyperbilirubinemie ^a
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huidlaesies, huiduitslag, erytheem
	Soms	Petechiën
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Gewrichtszwelling
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Nierfalen, hematurie, urine-incontinentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid, perifeer oedeem, pyrexie, asthenie
	Vaak	Koude rillingen, malaise
Onderzoeken	Zeer vaak	Gewicht verlaagd
	Vaak	Bloedureum verhoogd, glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd, bloedalkalinefosfatase verhoogd,

		elektrocardiogram QT verlengd, bloedcreatinine verhoogd ^a , SGPT alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd ^a , SGOT aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd ^a
--	--	--

^a Frequentie op basis van laboratoriumwaarden

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gastro-intestinaal

Gastro-intestinale toxiciteit, met name diarree, misselijkheid en braken, is een van de meest gemelde bijwerkingen. Staken van de behandeling vanwege deze bijwerking werd echter bij een relatief klein deel van de patiënten gemeld, met diarree bij 4,5% en misselijkheid en braken beide bij 0,5%.

Patiënten moeten het advies krijgen contact op te nemen met hun arts als ernstige gastro-intestinale toxiciteit optreedt en een dosisaanpassing of staken nodig zou kunnen zijn (zie rubriek 4.4).

Trombocytopenie

Vanwege de aard van multipel myeloom en de bekende hematotoxiciteit van panobinostat en het combinatiemiddel bortezomib, werd (doorgaans ernstige) trombocytopenie vaak waargenomen. Trombocytopenie van CTC graad 3 of 4 trad op bij 256 patiënten, met een mediane tijd tot optreden van één maand. Trombocytopenie is echter reversibel (mediane tijd tot herstel van 12 dagen) en kan doorgaans worden behandeld met een dosisaanpassing en onderbreking met of zonder plaatjestransfusie (zie rubriek 4.4). 33,3% van de patiënten in de groep met panobinostat + bortezomib + dexamethason en 10,3% van de patiënten in de groep met placebo + bortezomib + dexamethason kregen tijdens de behandeling een plaatjestransfusie.

Trombocytopenie leidt zelden tot staken van de behandeling (1,6% van de patiënten). De meeste patiënten met trombocytopenie kregen geen hemorragie. 20,7% van de patiënten kreeg een hemorragie, meestal een bloedneus (4,7%), hematoom (2,6%) en conjunctiva hemorragie (2,1%). Hemorragie van CTC graad 3 of 4 werd gemeld bij 4,2% van de patiënten, met in de meeste gevallen een gastro-intestinale bloeding. Vijf patiënten (1,3%) overleden als gevolg van voorvallen die verband houden met hemorragie. Van de patiënten die overleden vanwege hemorragie had één patiënt trombocytopenie graad 4, hadden drie patiënten trombocytopenie graad 3 en had één patiënt trombocytopenie graad 1.

Neutropenie

Neutropenie werd vaak gemeld op basis van laboratoriumbevindingen die tijdens het onderzoek werden bepaald (alle graden: 75%). De meeste nieuw optredende gevallen van ernstige neutropenie waren graad 3 (28%), met aanzienlijk minder gevallen van graad 4 (6,6%). Hoewel veel patiënten neutropenie ontwikkelden, trad febriele neutropenie slechts op in een fractie van de behandelde patiënten (1,0%, zowel voor CTC alle graden als voor graad 3 en 4). Patiënten met neutropenie zijn gevoelig voor infecties, met name bovensteluchtweginfectie of pneumonie. Bij slechts 0,3% van de patiënten werd de behandeling gestaakt vanwege neutropenie.

Vermoeidheid en asthenie

Vermoeidheid en asthenie werden gemeld bij respectievelijk 41,2% en 22,0% van de patiënten. Vermoeidheid van CTC graad 3 werd gemeld bij 15,7% van de patiënten en van graad 4 bij 1,3%. Asthenie van graad 3 werd gemeld bij 9,4% van de patiënten en geen van de patiënten had last van asthenie van CTC graad 4. Bij 2,9% van de patiënten werd de behandeling gestaakt vanwege vermoeidheid en asthenie.

Infecties

Patiënten met recidief of refractair multipel myeloom lopen risico op infecties. Mogelijke factoren die een rol spelen, zijn onder andere een voorgeschiedenis van chemotherapie, stamceltransplantatie, de aard van de ziekte en neutropenie of lymfopenie die verband houdt met de behandeling met Farydak. De meest gemelde infecties zijn onder andere bovensteluchtweginfectie, pneumonie en nasofaryngitis. Sterfgevallen waarbij pneumonie of sepsis een rol speelde, zijn gemeld. Staken van de behandeling

vanwege infecties werd gemeld bij 5% van de patiënten.

Verlengde QTc-tijd en ecg-afwijkingen

Verlengde QTc-tijd werd waargenomen en was over het algemeen licht van aard: Een QTcF-interval >450 msec en ≤ 480 msec werd gemeld bij 10,8% van de patiënten, met een maximale toename ten opzichte van de uitgangswaarde van >30 msec en ≤ 60 msec bij 14,5% van de patiënten. QTcF >500 msec werd bij geen enkele patiënt gemeld.

Afwijkingen in het ecg (elektrocardiogram) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met panobinostat + bortezomib + dexamethason, en betroffen voornamelijk ST-T-depressie (21,7%) en veranderingen in de T-golf (39,6%). Ongeacht de chronologie van de voorvallen werd syncope gemeld bij 9% van de patiënten met ST-T-depressie en bij 7,2% van de patiënten met veranderingen in de T-golf en bij 4,9% van de patiënten met geen van deze ecg-afwijkingen. Ischemische hartaandoeningen (inclusief myocardinfarct en ischemie) werden gemeld bij 4,5% van de patiënten met ST-T-depressie en bij 4,8% van de patiënten met veranderingen in de T-golf en bij 2,7% van de patiënten met geen van deze ecg-afwijkingen.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

De incidentie van sterfgevallen die geen verband hielden met de onderzoeksindicatie bij patiënten ≥ 65 jaar was 8,8% in vergelijking met 5,4% bij patiënten <65 jaar.

Bijwerkingen die leidden tot permanent staken van de behandeling traden op bij 30%, 44% en 47% van de patiënten van respectievelijk <65 jaar, 65-75 jaar en ≥ 75 jaar. Bijwerkingen van graad 3-4 die vaker werden waargenomen bij patiënten waren onder andere de volgende (percentages worden gegeven voor patiënten van respectievelijk <65 jaar, 65-75 jaar en ≥ 75 jaar): trombocytopenie (60%, 74% en 91%), anemie (16%, 17% en 29%), diarree (21%, 27% en 47%) en vermoeidheid (18%, 28% en 47%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Beperkte ervaring met overdosering is gemeld tijdens klinische onderzoeken. De waargenomen bijwerkingen kwamen overeen met het veiligheidsprofiel, voorvallen die met name te maken hadden met hematologische en gastro-intestinale aandoeningen, zoals trombocytopenie, pancytopenie, diarree, misselijkheid, braken en anorexie. Cardiale controle en beoordeling van elektrolyten en het aantal bloedplaatjes dienen uitgevoerd te worden en indien nodig dient ondersteunende zorg gegeven te worden in geval van een overdosis. Het is niet bekend of panobinostat dialyseerbaar is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige antineoplastische middelen, histondeacetylase (HDAC)-remmers, ATC-code: L01XH03

Werkingsmechanisme

Farydak is een histondeacetylase(HDAC)-remmer die de enzymatische activiteit van HDAC's bij

nanomolaire concentraties onderdrukt. HDAC's katalyseren de verwijdering van acetylgroepen van lysineresiduen van histonen en bepaalde niet-histoneiwitten. Onderdrukking van de HDAC-activiteit leidt tot een verhoogde acetylering van histoneiwitten, een epigenetische verandering die leidt tot een afname van chromatine, wat transcriptionele activatie tot gevolg heeft. *In vitro* veroorzaakte panobinostat de accumulatie van geacetyleerde histonen en andere eiwitten, wat stilstand van de celcyclus en /of apoptose van sommige getransformeerde cellen veroorzaakte. Verhoogde spiegels van geacetyleerde histonen zijn waargenomen bij xenotransplantaten van muizen die met panobinostat werden behandeld. Panobinostat vertoont een grotere cytotoxiciteit ten opzichte van tumorcellen dan van normale cellen.

Farmacodynamische effecten

Behandeling van tumorcellen met panobinostat leidde tot een dosisafhankelijke toename van de acetylatie van de histonen H3 en H4 zowel bij *in vitro*-onderzoek als in preklinische xenotransplantaatmodellen bij dieren, waarin remming van het 'target' werd aangetoond. Daarnaast werd een verhoogde expressie van het tumorsuppressorgen p21CDKN1A (cyclineafhankelijke kinaseremmer 1/p21), een belangrijke mediator van G1-stilstand en -differentiatie, getriggerd door blootstelling aan panobinostat.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische werkzaamheid bij patiënten met recidief, en recidief en refractair multipel myeloom (onderzoek D2308 – Panorama 1)

De werkzaamheid en veiligheid van panobinostat in combinatie met bortezomib en dexamethason werden beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicenter fase III-onderzoek bij patiënten met recidief of recidief en refractair multipel myeloom die 1-3 voorafgaande behandellijnen hadden gehad.

Patiënten kregen panobinostat (20 mg eenmaal per dag oraal ingenomen, drie keer per week, in een doseerschema van 2 weken wel en 1 week niet) in combinatie met bortezomib (1,3 mg/m² intraveneus geïnjecteerd) en dexamethason (20 mg). De behandeling werd gedurende maximaal 16 cycli toegediend (zie tabel 1 en 2).

In totaal werden 768 patiënten in een verhouding 1:1 gerandomiseerd naar de groep met panobinostat + bortezomib + dexamethason (n=387) of de groep met placebo + bortezomib + dexamethason (n=381), gestratificeerd op eerder gebruik van bortezomib [Ja (n=336 (43,8%)), Nee (n=432 (56,3%))] en het aantal voorafgaande behandellijnen tegen multipel myeloom [1 voorafgaande behandellijn (n=352 (45,8%)), 2 tot 3 voorafgaande behandellijnen (n=416 (54,2%))]. Demografische gegevens en ziektekenmerken waren bij aanvang evenwichtig verdeeld over en vergelijkbaar tussen de onderzoeksgroepen.

De mediane leeftijd was 63 jaar, spreiding 28-84; 42,1% van de patiënten was ouder dan 65 jaar. In totaal waren 53,0% van de patiënten mannen. De onderzoekspopulatie bestond voor 65,0% uit blanken, voor 30,2% uit Aziaten en voor 2,9% uit negroïden. De functionele status (ECOG) was 0-1 bij 93% van de patiënten. Het mediane aantal eerdere behandelingen was 1,0. Meer dan de helft (57,2%) van de patiënten had een eerdere stamceltransplantatie ondergaan en 62,8% van de patiënten had een recidief na voorafgaande antineoplastische therapieën (bijv. melfalan 79,6%, dexamethason 81,1%, thalidomide 51,2%, cyclofosfamide 45,3%, bortezomib 43,0%, bortezomib en dexamethason gecombineerd 37,8%, lenalidomide 20,4%). Meer dan een derde (35,8%) van de patiënten had een recidief en was refractair na eerdere behandeling.

De mediane follow-upduur bedroeg 28,75 maanden in de groep met panobinostat + bortezomib + dexamethason en 29,04 maanden in de groep met placebo + bortezomib + dexamethason.

Het primaire eindpunt was progressievrije overleving (*progression free survival*, PFS), volgens de aangepaste criteria van de European Bone Marrow Transplant Group (mEBMT-criteria) en zoals beoordeeld door de onderzoeker. In de totale patiëntenpopulatie was de PFS, gebaseerd op de

volledige analyseset (*full analysis set*, FAS), statistisch significant verschillend tussen de behandelgroepen (gestratificeerde log-ranktest $p < 0,0001$, met een geschatte risicoreductie van 37% in de groep met panobinostat + bortezomib + dexamethason in vergelijking met de groep met placebo + bortezomib + dexamethason (hazardratio: 0,63 (95%-BI: 0,52-0,76)). De mediane PFS (95%-BI) was respectievelijk 12,0 maanden (10,3; 12,9) en 8,1 maanden (7,6; 9,2).

Algehele overleving (*overall survival*, OS) was het belangrijkste secundaire eindpunt. OS was niet statistisch significant verschillend tussen de twee behandelingsgroepen. De mediane OS was 40,3 maanden in de groep met panobinostat + bortezomib + dexamethason en 35,8 maanden in de groep met placebo + bortezomib + dexamethason (hazard ratio: 0,94 (95% BI; 0,78; 1,14)).

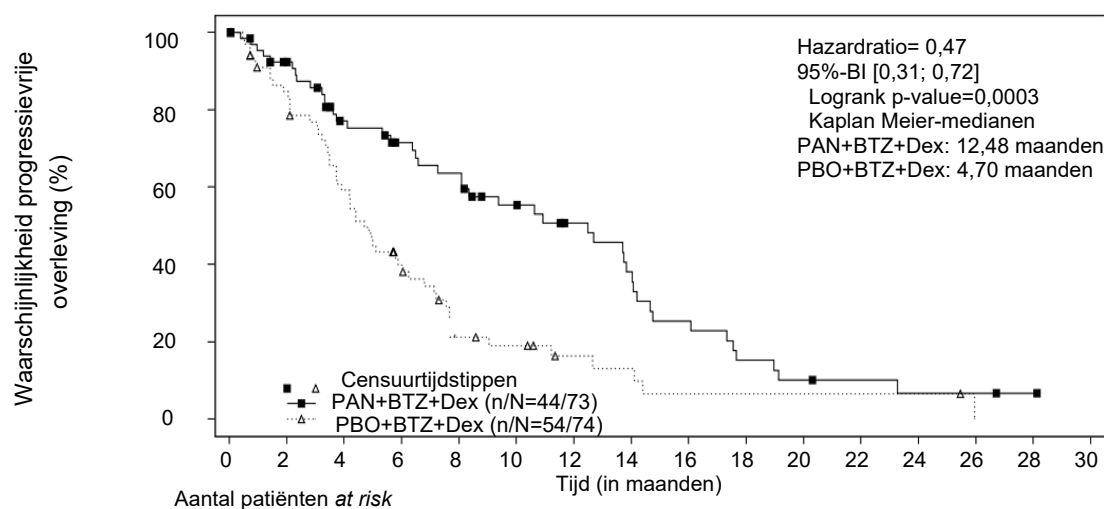
Van de vooraf gespecificeerde subgroep van patiënten, met voorafgaande behandeling met bortezomib en een immuunmodulerend middel, (N=193) had 76% van de patiënten minimaal twee eerdere behandellijnen gekregen. In deze subgroep van patiënten (N=147) bedroeg de mediane behandelingsduur 4,5 maanden in de groep met panobinostat + bortezomib + dexamethason en 4,8 maanden in de groep met placebo + bortezomib + dexamethason. De mediane PFS (95%-BI) bedroeg 12,5 maanden (7,26; 14,03) in de groep met panobinostat + bortezomib + dexamethason en 4,7 maanden (3,71; 6,05) in de groep met placebo + bortezomib + dexamethason [HR: 0,47 (0,31; 0,72)]. Deze patiënten hadden een mediaan van drie eerdere therapieën. Resultaten van de werkzaamheid zijn samengevat in tabel 8, de Kaplan-Meier-curven voor PFS zijn gegeven in figuur 2.

Tabel 8 Progressievrije overleving bij patiënten die minimaal twee eerdere behandellijnen kregen, waaronder bortezomib en een immuunmodulerend middel

	Farydak bortezomib en dexamethason N=73	Placebo bortezomib en dexamethason N=74
Progressievrije overleving		
Mediaan, maanden [95%-BI]	12,5 [7,26; 14,03]	4,7 [3,71; 6,05]
Hazardratio [95%-BI] ¹	0,47 (0,31; 0,72)	

¹ Hazardratio afgeleid uit gestratificeerd Cox-model

Figuur 2 Kaplan-Meiergrafiek van progressievrije overleving van patiënten met multipel myeloom die minimaal twee eerdere behandellijnen kregen, waaronder bortezomib en een immuunmodulerend middel



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

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

In de subgroep van patiënten die minimaal twee eerdere behandellijnen hadden gekregen, waaronder bortezomib en een immuunmodulerend middel (n=147), bedroeg het algehele responspercentage volgens de aangepaste EBMT-criteria, 59% in de groep met panobinostat + bortezomib + dexamethason en 39% in de groep met placebo + bortezomib + dexamethason. De responspercentages zijn samengevat in tabel 9.

Tabel 9 Responspercentages van patiënten met multipel myeloom die minimaal twee eerdere behandellijnen gekregen, waaronder bortezomib en een immuunmodulerend middel

	Farydak bortezomib en dexamethason N=73	Placebo bortezomib en dexamethason N=74
Algehele respons [95%-BI]	43 (59%) (46,8; 70,3)	29 (39%) (28; 51,2)
Volledige respons	6 (8%)	0
Nagenoeg volledige respons	10 (14%)	6 (8%)
Gedeeltelijke respons	27 (37%)	23 (31%)

Klinische werkzaamheid bij patiënten met bortezomib-refractair multipel myeloom (onderzoek DUS71 – Panorama 2)

Onderzoek DUS71 was een tweedelig, open-label, multicenter fase II-onderzoek met één arm met oraal panobinostat (20 mg) in combinatie met bortezomib (1,3 mg/m²) en dexamethason (20 mg) bij 55 patiënten met recidief en refractair multipel myeloom die bortezomib-refractair waren en ten minste twee voorafgaande behandellijnen hadden gehad. Patiënten moesten blootgesteld zijn aan een IMiD (lenalidomide of thalidomide). Refractair zijn aan bortezomib werd gedefinieerd als ziekteprogressie op of binnen 60 dagen na de laatste behandellijn met bortezomib.

Het primaire eindpunt van het onderzoek was beoordeling van het algehele responspercentage (*overall*

response rate, ORR) na 8 behandelcycli volgens de mEBMT-criteria.

Patiënten hadden eerder een zware behandeling ondergaan met meerdere voorgaande behandellijnen (mediaan: 4; bereik: 2-11). Alle 55 patiënten waren eerder behandeld met bortezomib en ten minste één IMiD (lenalidomide: 98,2%, thalidomide: 69,1%). De meerderheid van de patiënten had eerder een transplantatie ondergaan (63,6%).

De mediane blootstellingsduur aan de onderzoeksbehandeling bedroeg 4,6 maanden (bereik: 0,1-24,1 maanden). Patiënten bereikten een ORR (\geq PR (partiële respons)) van 34,5% en 52,7% (\geq MR (minimale respons)). De mediane tijd tot respons bedroeg 1,4 maanden en de mediane responsduur bedroeg 6,0 maanden. De mediane OS bedroeg 17,5 maanden.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor Farydak om de resultaten in te dienen van onderzoek in alle subgroepen van pediatrische patiënten met multipel myeloom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Panobinostat wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd waarbij de T_{max} wordt bereikt binnen 2 uur na orale toediening bij patiënten met vergevorderde kanker. De absolute orale biologische beschikbaarheid van panobinostat was ongeveer 21%. Na orale toediening lijkt de farmacokinetiek van panobinostat lineair te zijn in het dosisbereik van 10-30 mg, maar bij hogere doses neemt de AUC minder dan proportioneel toe met de dosis.

De algehele blootstelling aan panobinostat en de interpatiëntvariabiliteit bleef onveranderd met of zonder voedsel, waarbij de C_{max} werd verminderd met <45% en de T_{max} werd verlengd met 1 tot 2,5 uur met voedsel (d.w.z. zowel normale ontbijt als ontbijt met veel vet). Omdat voedsel de algehele biologische beschikbaarheid (AUC) niet veranderde, kan panobinostat onafhankelijk van voedsel worden toegediend bij kankerpatiënten.

Distributie

Panobinostat wordt matig gebonden (ongeveer 90%) aan humane plasma-eiwitten. De fractie in de erythrocyt is 0,60 *in vitro*, onafhankelijk van de concentratie. Het verdelingsvolume van panobinostat in 'steady state' (V_{ss}) is ongeveer 1.000 liter, gebaseerd op definitieve parameterschattingen uit de farmacokinetische populatieanalyse.

Biotransformatie

Panobinostat wordt in hoge mate gemetaboliseerd en een groot deel van de dosis wordt gemetaboliseerd voor het de systemische circulatie bereikt. De relevante metabole routes die betrokken zijn bij de biotransformatie van panobinostat zijn reductie-, hydrolyse-, oxidatie- en glucuronidatieprocessen. Het oxidatieve metabolisme van panobinostat speelde een minder prominente rol; ongeveer 40% van de dosis werd via deze route geëlimineerd. Cytochroom-P450-3A4 (CYP3A4) is het belangrijkste oxidatie-enzym, met een mogelijk minder belangrijke betrokkenheid van CYP2D6 en 2C19.

Panobinostat vertegenwoordigde 6 tot 9% van de geneesmiddelgerelateerde blootstelling in plasma. De oorspronkelijke stof wordt verantwoordelijk geacht voor de volledige farmacologische werking van panobinostat.

Eliminatie

Na een enkelvoudige orale dosis [^{14}C]-panobinostat bij patiënten wordt 29 tot 51% van de toegediende radioactiviteit uitgescheiden in de urine en 44 tot 77% in de feces. Het aandeel onveranderd panobinostat was <2,5% van de dosis in urine en <3,5% van de dosis in feces. Verder betreft het metabolieten. De schijnbare renale klaring van panobinostat (CL_R/F) bleek te variëren van 2,4 tot 5,5 l/uur. Panobinostat heeft een terminale halfwaardetijd van ongeveer 37 uur, gebaseerd op de definitieve parameterschatting uit de farmacokinetische populatieanalyse.

Speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten

Panobinostat werd niet onderzocht bij patiënten met multipel myeloom jonger dan 18 jaar.

Ouderen

In het klinische fase III-onderzoek waren 162 van de 387 patiënten 65 jaar of ouder. De plasmablootstelling van panobinostat bij patiënten van 65 jaar of jonger was vergelijkbaar met die van patiënten ouder dan 65 jaar in de samenvoeging van onderzoeken waarbij panobinostat als enkelvoudig middel werd toegediend in het dosisbereik tussen 10 mg en 80 mg.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Het effect van een verminderde leverfunctie op de farmacokinetiek van panobinostat werd onderzocht in een fase I-onderzoek bij 24 patiënten met solide tumoren en verschillende graden van een verminderde leverfunctie. Een licht tot matig verminderde leverfunctie volgens de NCI-CTEP-classificatie verhoogde de plasmablootstelling van panobinostat met respectievelijk 43% en 105%. Voor patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Het effect van een verminderde nierfunctie op de farmacokinetiek van panobinostat werd onderzocht in een fase I-onderzoek bij 37 patiënten met vergevorderde solide tumoren en verschillende graden van een verminderde nierfunctie. Een licht, matig en ernstig verminderde nierfunctie gebaseerd op urinaire creatinineklaring bij aanvang verhoogde de plasmablootstelling van panobinostat niet in de lichte, matige en ernstige groepen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsonderzoeken bij herhaalde dosering

De primaire doelorganen van toxiciteit na toediening van panobinostat aan ratten en honden werden geïdentificeerd als de erytropoëtische, myelopoëtische en lymfatische systemen. Veranderingen van de schildklier waaronder hormonale veranderingen bij honden (verlaging van tri-jodothyronine (T_3)) en ratten (verlaging van tri-jodothyronine (T_3), thyroxine (T_4) (mannen) en thyroïdstimulerend hormoon (TSH)) werden waargenomen bij blootstellingen die overeenkomen met 0,07-2,2 keer de klinisch waargenomen humane AUC.

Carcinogenese en mutagenese

Er zijn geen onderzoeken naar de carcinogeniteit uitgevoerd met panobinostat. Panobinostat heeft mutageen potentieel aangetoond in de Ames-test en endo-reduplicatie-effecten in humane perifere bloedlymfocyten in vitro. Daarnaast werd in vivo DNA-schade geobserveerd tijdens een COMET-onderzoek in lymfoom L5178Y-cellen van muizen en tijdens een onderzoek naar dosisafhankelijke moleculaire mechanismen in murine beenmergcellen. De in vitro en in vivo bevindingen worden toegeschreven aan het farmacologische werkingsmechanisme.

Reproductietoxiciteit

Bij vrouwelijke ratten was een toename van het aantal gevallen van vroege resorptie te zien (doses ≥ 30 mg/kg). Prostaataatrofie gepaard gaande met verminderde secretoire granulen, testikeldegeneratie, oligospermie en toegenomen epididymale débris werd waargenomen bij honden bij blootstellingen die overeenkomen met 0,41-0,69 keer de humane klinische AUC en was niet volledig reversibel na een herstelperiode van 4 weken.

Afgaande op gegevens bij dieren wordt voorspeld dat de kans groot is dat panobinostat het risico verhoogt op foetale sterfte en het ontwikkelen van skeletafwijkingen. Embryonale en foetale letaliteit en toename van het aantal skeletafwijkingen (extra sternbrae, extra ribben, toename van minder ernstige skeletvarianten, vertraagde botvorming en varianten van sternbrae) werden gezien boven blootstellingen die overeenkomen met 0,25 keer de humane klinische AUC.

De effecten van panobinostat op het baren en de postnatale groei en rijping werden niet beoordeeld tijdens dieronderzoeken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud

Magnesiumstearaat
Mannitol
Microkristallijne cellulose
Gepregelatineerd zetmeel (mais)

Capsule-omhulsel

Farydak 10 mg harde capsules

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Briljantblauw FCF (E133)
Geel ijzeroxide (E172)

Farydak 15 mg harde capsules

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

Farydak 20 mg harde capsules

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)

Drukinkt

Zwart ijzeroxide (E172)
Propyleenglycol (E1520)
Schellakglazuur

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van PVC/PCTFE/Alu met 6 capsules.

Verpakkingen met 6, 12 of 24 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Oostenrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Farydak 10 mg harde capsules

EU/1/15/1023/001-003

Farydak 15 mg harde capsules

EU/1/15/1023/004-006

Farydak 20 mg harde capsules

EU/1/15/1023/007-009

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste vergunning: 28 augustus 2015

Datum van de laatste verlenging: 28 april 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Siegfried Barbera, S.L.
1 Ronda DE Santa Maria, 158
08210 Barberà van Vallès
Barcelona, Spanje

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat Farydak op de markt wordt gebracht moet de vergunninghouder in iedere lidstaat overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde instantie over de inhoud en vorm van het educatieve programma, inclusief communicatiemedia, distributiewijzen en andere aspecten van het programma.

Het educatieve programma heeft als doel het risico op medicatiefouten te adresseren.

In iedere lidstaat waar Farydak op de markt wordt gebracht zal de vergunninghouder ervoor zorgen dat alle patiënten en zorgverleners van wie verwacht wordt dat ze Farydak gaan gebruiken, het onderstaande educatieve pakket krijgen/hier toegang toe hebben:

- Patiënten-informatiepakket

Het patiënten-informatiepakket moet het volgende bevatten:

- Bijsluiter
- Een therapietrouwkaart voor patiënten
- **De therapietrouwkaart voor patiënten** zal instructies bevatten m.b.t. de onderstaande kernboodschappen:
 - Hoe men vertrouwd moet raken met de therapietrouwkaart: deze rubriek geeft een algemeen overzicht van de therapietrouwkaart en zijn doel.
 - Hoe de therapietrouwkaart gebruikt moet worden: deze rubriek geeft een algemeen overzicht van hoe de therapietrouwkaart gebruikt moet worden.
 - Hoe de medicatie volgens voorschrift gebruikt moet worden: deze rubriek geeft uitleg over hoe de therapietrouwkaart ingevuld moet worden.
 - Aanbeveling om de therapietrouwkaart bij iedere controle mee te nemen: deze rubriek helpt de patiënt eraan herinneren de therapietrouwkaart bij iedere bezoek aan de beroepsbeoefenaar mee te nemen.
 - Een tabel die het doseerschema voor iedere dag van de cyclus beschrijft met ruimte voor de patiënt om op te schrijven welke medicatie ze gebruikt hebben.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Farydak 10 mg harde capsules
panobinostat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat watervrij panobinostatlactaat gelijk aan 10 mg panobinostat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

6 capsules
12 capsules
24 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch: voorzichtigheid is geboden

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Farydak 10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Farydak 10 mg capsules
panobinostat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

pharmaand GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

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

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Farydak 15 mg harde capsules
panobinostat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat watervrij panobinostatlactaat gelijk aan 15 mg panobinostat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

6 capsules
12 capsules
24 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch: voorzichtigheid is geboden

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Farydak 15 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Farydak 15 mg capsules
panobinostat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

pharmaand GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

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

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Farydak 20 mg harde capsules
panobinostat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat watervrij panobinostatlactaat gelijk aan 20 mg panobinostat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

6 capsules
12 capsules
24 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch: voorzichtigheid is geboden

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Farydak 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Farydak 20 mg capsules
panobinostat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

pharmaand GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

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

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Farydak 10 mg harde capsules
Farydak 15 mg harde capsules
Farydak 20 mg harde capsules
panobinostat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Farydak en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Farydak en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Farydak?

Farydak is een geneesmiddel tegen kanker met de werkzame stof panobinostat, die bij een groep geneesmiddelen hoort die pan-deacetylaseremmers worden genoemd.

Waarvoor wordt Farydak gebruikt?

Farydak wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met een zeldzame vorm van bloedkanker die multipel myeloom (ziekte van Kahler) wordt genoemd. Multipel myeloom is een aandoening waarbij plasmacellen (een soort bloedcel) ongecontroleerd in het beenmerg groeien.

Farydak blokkeert de groei van kwaadaardige plasmacellen en verlaagt het aantal kankercellen.

Farydak wordt altijd samen met twee andere geneesmiddelen gebruikt: bortezomib en dexamethason.

Als u vragen heeft over hoe Farydak werkt of waarom u dit middel krijgt, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Volg alle instructies van uw arts zorgvuldig op.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- als u leverproblemen heeft of ooit een leverziekte heeft gehad;
- als u hart- of hartslagproblemen heeft, zoals een onregelmatige hartslag of een aandoening die lange-QT-syndroom wordt genoemd;
- als u een bacteriële infectie, een virus- of schimmelinfectie heeft;
- als u problemen in het maag-darmkanaal heeft, zoals diarree, misselijkheid of overgeven;
- als u bloedstollingsproblemen (coagulatieaandoening) heeft.

Breng uw arts of apotheker onmiddellijk op de hoogte tijdens de behandeling met Farydak:

- als u verschijnselen opmerkt van een probleem in het maag-darmkanaal;
- als u verschijnselen opmerkt van een leverprobleem;
- als u verschijnselen opmerkt van een infectie;
- als u verschijnselen opmerkt van een hartprobleem.

De lijst van klachten die hiermee gepaard gaan, staat in rubriek 4, Mogelijke bijwerkingen.

Als u last krijgt van bijwerkingen, kan het zijn dat uw arts uw dosis moet veranderen of uw behandeling met Farydak tijdelijk of blijvend moet stoppen.

Controle tijdens uw behandeling met Farydak

Tijdens de behandeling met Farydak moet er regelmatig bloedonderzoek worden uitgevoerd om:

- te controleren hoe goed uw lever werkt (door het meten van de hoeveelheid bilirubine en transaminase in uw bloed; dit zijn stoffen die de lever aanmaakt);
- de hoeveelheid van bepaalde bloedcellen te controleren (witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes);
- de hoeveelheid elektrolyten (zoals kalium, magnesium, fosfaat) in uw lichaam te controleren;
- te controleren hoe goed uw schildklier en hypofyse werken (door het meten van de hoeveelheid schildklierhormonen in uw bloed).

Uw hartslag wordt ook gecontroleerd met een machine die de elektrische activiteit van het hart meet (dit wordt een ecg genoemd).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Farydak mag niet worden gebruikt bij kinderen of jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Farydak nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken, waaronder geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen, zoals vitamines of kruidensupplementen? Vertel dat dan uw arts of apotheker, omdat deze de werking van Farydak kunnen beïnvloeden.

U moet het met name aan uw arts of apotheker vertellen als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen voor de behandeling van infecties, waaronder schimmelinfecties (zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol of posaconazol) en bepaalde bacteriële infecties (zoals antibiotica als claritromycine of telitromycine). Geneesmiddelen voor de behandeling van tuberculose, zoals rifabutine of rifampicine;
- geneesmiddelen die epileptische aanvallen of stuipen onderdrukken (anti-epileptica zoals carbamazepine, perfenazine, fenobarbital of fenytoïne);
- geneesmiddelen voor de behandeling van hiv, zoals ritonavir of saquinavir;
- geneesmiddelen voor de behandeling van depressie, zoals nefazodon;
- sint-janskruid, een kruidengeneesmiddel voor de behandeling van depressie;
- geneesmiddelen die bloedstolling tegengaan en die anticoagulantia worden genoemd, zoals warfarine of heparine;
- geneesmiddelen voor de behandeling van hoesten, zoals dextromethorfan;
- geneesmiddelen voor de behandeling van een onregelmatige hartslag, zoals amiodaron, disopyramide, procaïnamide, kinidine, propafenon of sotalol;
- geneesmiddelen die misschien een ongewenst effect hebben op het hart (dit wordt QT-

- verlenging genoemd), zoals chloroquine, halofantrine, methadon, moxifloxacin, bepridil of pimozide;
- geneesmiddelen voor de behandeling van een hoge bloeddruk, zoals metoprolol of nebivolol;
- geneesmiddelen voor de behandeling van ernstige problemen met de psychische gezondheid, zoals risperidon;
- geneesmiddelen voor de behandeling van borstkanker, zoals tamoxifen;
- geneesmiddelen voor de behandeling van misselijkheid en overgeven, zoals dolasetron, granisetron, ondansetron of tropisetron; deze hebben misschien ook een ongewenst effect op het hart (QT-verlenging);
- atomoxetine, een geneesmiddel voor de behandeling van ADHD.

Deze geneesmiddelen moeten tijdens uw behandeling met Farydak met zorg gebruikt worden of moeten misschien zelfs vermeden worden. Als u een van deze geneesmiddelen gebruikt, schrijft uw arts u misschien een ander middel voor tijdens uw behandeling met Farydak.

Raadpleeg uw arts of apotheker als u niet zeker weet of uw geneesmiddel een van de hierboven genoemde middelen is.

Tijdens uw behandeling met Farydak moet u het uw arts of apotheker ook vertellen als u een ander geneesmiddel krijgt voorgeschreven dat u nog niet gebruikte.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Eet geen sterfruit, granaatappel of grapefruit of drink geen granaatappel- of grapefruitsap tijdens uw behandeling met Farydak, omdat hierdoor misschien de hoeveelheid geneesmiddel dat in uw bloed terechtkomt toeneemt.

Zwangerschap en borstvoeding

Vanwege het mogelijke risico op overlijden van de foetus of het ontstaan van afwijkingen bij de foetus, mag Farydak niet worden gebruikt in de volgende situaties:

- Zwangerschap

Farydak mag niet ingenomen worden tijdens de zwangerschap tenzij het mogelijke voordeel voor de moeder opweegt tegen het mogelijke risico voor de baby. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts. Uw arts zal de mogelijke risico's van het innemen van Farydak tijdens de zwangerschap met u bespreken.

- Borstvoeding

U mag Farydak niet innemen als u borstvoeding geeft.

Anticonceptie voor vrouwen en mannen

Vanwege het mogelijke risico op overlijden van de foetus of het ontstaan van afwijkingen bij de foetus, moet u gedurende het gebruik van Farydak de volgende anticonceptiemethoden gebruiken:

- Voor vrouwen die Farydak innemen

Als u een seksueel actieve vrouw bent, moet u een zwangerschapstest doen voordat u begint met Farydak en u moet een zeer betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling met Farydak. U moet dit ook nog drie maanden gebruiken nadat u bent gestopt met het innemen van Farydak. Uw arts bespreekt met u wat de beste methode voor u is om te gebruiken. Als u een hormonaal anticonceptiemiddel gebruikt, moet u ook nog een barrièremethode (zoals een condoom of pessarium) als anticonceptiemiddel gebruiken.

- Voor mannen die Farydak innemen

Als u een seksueel actieve man bent, moet u een condoom gebruiken tijdens de behandeling met Farydak. U moet dit ook nog gedurende zes maanden blijven doen nadat u bent gestopt met het innemen van Farydak. Als uw partner zwanger kan worden, moet zij ook een zeer betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken tijdens uw behandeling en de zes maanden daarna. Laat het uw arts direct weten als uw partner zwanger raakt tijdens uw inname van Farydak of in de zes maanden na uw

Farydak-behandeling.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Farydak kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen licht beïnvloeden. Als u zich duizelig voelt terwijl u dit middel gebruikt, ga dan niet autorijden en bedien geen apparaten of machines.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel moet u innemen?

- Farydak wordt ingenomen in een periode van 21 dagen (2 weken wel en 1 week niet) – dit wordt een behandelcyclus genoemd.
- U neemt het geneesmiddel niet elke dag in.
- Op basis van de aanbevelingen van uw arts is de dosering Farydak 20 mg of 15 mg of 10 mg, eenmaal daags in te nemen op dag 1, 3, 5, 8, 10 en 12 van de cyclus van 21 dagen.
- Neem in week 3 geen Farydak in.
- Na week 3 begint u weer een nieuwe cyclus, zoals u kunt zien in tabel 1 en 2 hieronder. Zie tabel 1 voor cyclus 1 t/m 8 en tabel 2 voor cyclus 9 t/m 16.

Tabel 1 Aanbevolen schema voor het innemen van Farydak in combinatie met bortezomib en dexamethason (cyclus 1-8)

Cyclus 1-8 (cycli van 3 weken)	Week 1 Dag						Week 2 Dag						Week 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Rustperiode
Bortezomib	1			4			8			11			Rustperiode
Dexamethason	1	2		4	5		8	9		11	12		Rustperiode

Tabel 2 Aanbevolen schema voor het innemen van Farydak in combinatie met bortezomib en dexamethason (cyclus 9-16)

Cyclus 9-16 (cycli van 3 weken)	Week 1 Dag						Week 2 Dag						Week 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Rustperiode
Bortezomib	1						8						Rustperiode
Dexamethason	1	2					8	9					Rustperiode

Uw arts zal u precies vertellen hoeveel capsules Farydak u moet innemen. Verander de dosis niet zonder dit met uw arts te bespreken.

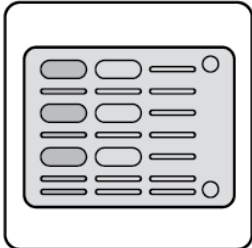
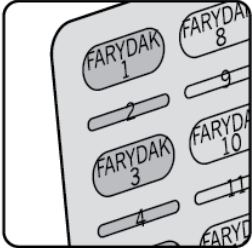
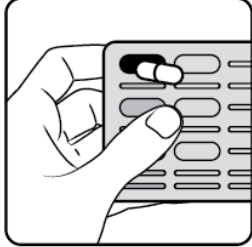
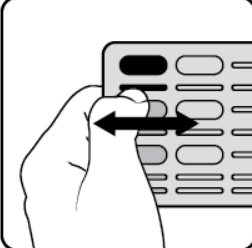
Neem Farydak alleen op de geplande dagen eenmaal per dag in op hetzelfde tijdstip.

Hoe moet u dit geneesmiddel innemen?

- Slik de capsules in hun geheel door met een glas water.
- Het geneesmiddel kan met of zonder voedsel worden ingenomen.
- Kauw niet op de capsules en maak ze niet fijn.

Als u overgeeft nadat u uw Farydak-capsules heeft ingenomen, dient u geen capsules meer in te nemen tot uw volgende geplande dosis.

Hoe moet u de Farydak blisterverpakking van Farydak gebruiken?

	Eén blisterverpakking van Farydak = 3 weken = 1 cyclus
	De dagen van de cyclus zijn genummerd op de blisterverpakking. Neem Farydak in op dag 1, 3 en 5 en op dag 8, 10, en 12.
	Op dag 1, 3 en 5 van week 1 en op dag 8, 10 en 12 van week 2 drukt u de Farydak-capsule uit de verpakking.
	Op dagen waarop u Farydak niet hoeft in te nemen, ook in de rustperiode in week 3, bekrast u de relevante lege vakjes met uw nagel om u te helpen uw geneesmiddelschema bij te houden.

Hoelang moet Farydak ingenomen worden?

Blijf Farydak innemen zolang als uw arts u het voorschrijft. Dit is een langdurige behandeling met 16 cycli (48 weken). Uw arts controleert uw toestand om te zien of de behandeling werkt. Als u vragen heeft over hoelang u Farydak moet innemen, bespreek deze dan met uw arts of apotheker.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk meer capsules heeft ingenomen dan u zou moeten, of als iemand anders per ongeluk uw geneesmiddel inneemt, neem dan direct contact op met een arts of ga direct naar een ziekenhuis. Neem de verpakking en deze bijsluiter mee. Mogelijk moet u hiervoor medisch worden behandeld.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als er minder dan 12 uur voorbij zijn sinds u het geneesmiddel had moeten innemen, neemt u de gemiste dosis in zodra u eraan denkt. Ga dan verder met het innemen van het geneesmiddel zoals gebruikelijk.
- Als er meer dan 12 uur voorbij zijn sinds u het geneesmiddel had moeten innemen, slaat u de gemiste dosis over. Ga dan verder met het innemen van het geneesmiddel zoals gebruikelijk.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Neem nooit een gemiste dosis Farydak in op een van de 'niet'-dagen, waarop geen Farydak gepland staat.

Meld uw arts welke doses u gemist heeft tijdens een behandelcyclus van 21 dagen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn

STOP met het innemen van Farydak en schakel onmiddellijk medische hulp in als u last krijgt van een van de volgende verschijnselen:

- moeite met ademen of slikken, zwelling van gezicht, lippen, tong of keel, hevig jeukende huid met rode huiduitslag of met bulten (mogelijke verschijnselen van een allergische reactie)
- ernstige hoofdpijn, gevoel van zwakte of verlamming van ledematen of gezicht, moeite met praten, plotseling bewustzijnsverlies (mogelijke verschijnselen van problemen met het zenuwstelsel zoals bloeding of zwelling in de schedel of hersenen)
- snelle ademhaling, duizelig gevoel
- plotse en drukkende pijn op de borst, vermoeid gevoel, onregelmatige hartslag (mogelijke verschijnselen van een hartaanval)
- ophoesten van bloed, bloederig vocht uit de neus (verschijnselen van een bloeding in de longen)
- overgeven van bloed, zwarte of bloederige ontlasting, verlies van vers bloed via de anus, meestal in of bij de ontlasting (verschijnselen van een maag- of darmbloeding)
- moeilijk ademen met blauwheid rond de mond, wat zou kunnen leiden tot bewustzijnsverlies (verschijnsel van ernstige longproblemen)
- koorts, pijn op de borst, verhoogde hartslag, verlaagde bloeddruk, kortademigheid of snelle ademhaling (verschijnselen van bloedvergiftiging, ook wel bekend als sepsis)
- pijn of een ongemakkelijk gevoel op de borst, veranderingen in de hartslag (sneller of langzamer), hartkloppingen, licht gevoel in het hoofd, flauwvallen, duizeligheid, blauwe verkleuring van uw lippen, kortademigheid, zwelling van de benen of huid (verschijnselen van hartproblemen).

Breng uw arts of apotheker onmiddellijk op de hoogte als u een van deze bijwerkingen opmerkt:

- maag- of buikpijn, misselijkheid, diarree, overgeven, zwarte of bloederige ontlasting, verstopping, maagzuur, zwelling of opzetten van de buik (verschijnselen van een probleem in het maag-darmkanaal) nieuwe of verergerende klachten, zoals hoesten met of zonder slijm, koorts, moeilijk of pijnlijk ademen, piepende ademhaling (wheezing), pijn in de borstkas bij het ademen, kortademigheid of moeilijk ademen, pijn of brandend gevoel bij het plassen, overdreven gevoel dat u moet plassen, bloed in de urine (verschijnselen van een infectie in de longen of de urinewegen)
- koorts, zere keel of mondzweren vanwege infecties (verschijnselen van een laag aantal witte bloedcellen)
- plotse bloeding of blauwe plekken onder de huid (verschijnselen van een laag aantal bloedplaatjes)
- diarree, buikpijn, koorts (verschijnselen van een darmontsteking)
- licht gevoel in het hoofd, met name bij het opstaan (verschijnsel van een lage bloeddruk)
- dorstig gevoel, weinig urineproductie, gewichtsverlies, droge en plots rood wordende huid, prikkelbaarheid (verschijnselen van uitdroging)
- gezwollen enkels (een verschijnsel van een lage hoeveelheid albumine in het bloed - dit staat bekend als hypoalbuminemie)
- moe gevoel, jeuk, geel worden van de huid en het oogwit, misselijkheid of overgeven, verlies van eetlust, pijn aan de rechterkant van uw buik, donkere of bruine urine, makkelijker dan normaal bloeden of blauwe plekken krijgen (verschijnselen van een probleem met de lever)
- sterk verminderde urineproductie, zwelling van de benen (verschijnselen van een probleem met de nieren)
- spierzwakte, spierspasmen, ongebruikelijke hartslag (verschijnselen van veranderingen van de

hoeveelheid kalium in het bloed).

Andere mogelijke bijwerkingen

Als een van de onderstaande bijwerkingen ernstig wordt, breng uw arts of apotheker hier dan van op de hoogte.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- moe gevoel (vermoeidheid), bleke huid. Dit zouden verschijnselen kunnen zijn van een laag aantal rode bloedcellen
- verminderde eetlust of gewichtsverlies
- problemen met inslapen of doorslapen (insomnia)
- hoofdpijn
- duizelig, moe of zwak gevoel
- overgeven, misselijkheid, maagklachten, indigestie
- zwelling van de benen of armen
- verminderde hoeveelheid fosfaat of natrium in het bloed

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- uitslag waarbij kleine met vocht gevulde blaren verschijnen op rood geworden huid, mond of tandvlees (verschijnselen van een mogelijk ernstige virusinfectie)
- ontstoken oor, bloedneus of bloeding in het oogwit, blauwe plekken, ontstoken huid veroorzaakt door infectie (huiduitslag, rode huid, dit staat ook bekend als erytheem)
- buikpijn, diarree, zwelling of opzetten van de buik (verschijnselen van een ontsteking van de maagwandbekleding)
- spruw in de mond (gistinfectie van de mond)
- dorstig gevoel, veel urineproductie, vergrote eetlust met gewichtsverlies (verschijnselen van een hoog suikergehalte in het bloed)
- snelle gewichtstoename, zwelling van handen, enkels, voeten of gezicht (verschijnselen van het vasthouden van vocht)
- verlaagde hoeveelheid calcium in het bloed, wat soms leidt tot krampen
- oncontroleerbaar schudden van het lichaam
- hartkloppingen
- klikkend, ratelend of krakend geluid dat de longen maken bij het ademen
- gesprongen, gekloofde lippen
- droge mond of veranderingen in uw smaakwaarneming
- winderigheid
- gewrichtspijn of -ontsteking
- bloed in de urine (een verschijnsel van een probleem met de nieren)
- niet in staat uw plas op te houden vanwege een verlies van of zwakke blaascontrole
- koude rillingen
- gewichtstoename, vermoeid gevoel, haaruitval, spierzwakte, het koud hebben (verschijnselen van een te traag werkende schildklier - dit staat bekend als hypothyroïdie)
- algemeen gevoel van onwelbevinden
- verhoogde hoeveelheid urinezuur in het bloed
- verminderde hoeveelheid magnesium in het bloed
- verhoogde hoeveelheid van het afvalproduct creatinine in het bloed
- verhoogde hoeveelheden van de leverenzymen alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT) of alkalische fosfatase (ALP) in het bloed.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- rode of paarse vlakke vlekjes ('speldenknopjes') onder de huid.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking.
- Bewaren beneden 30°C.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
- Neem dit geneesmiddel niet in als u ziet dat de verpakking beschadigd is of ermee geknoeid is.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is panobinostat.
- Elke harde capsule Farydak 10 mg bevat watervrij panobinostatlactaat gelijk aan 10 mg panobinostat. De andere stoffen in dit middel zijn: magnesiumstearaat, mannitol, microkristallijne cellulose, gepregelatineerd zetmeel, gelatine, titaandioxide (E171), briljantblauw FCF (E133), geel ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172), propyleenglycol (E1520), schellakglazuur.
- Elke harde capsule Farydak 15 mg bevat watervrij panobinostatlactaat gelijk aan 15 mg panobinostat. De andere stoffen in dit middel zijn: magnesiumstearaat, mannitol, microkristallijne cellulose, gepregelatineerd zetmeel, gelatine, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172), propyleenglycol (E1520), schellakglazuur.
- Elke harde capsule Farydak 20 mg bevat watervrij panobinostatlactaat gelijk aan 20 mg panobinostat. De andere stoffen in dit middel zijn: magnesiumstearaat, mannitol, microkristallijne cellulose, gepregelatineerd zetmeel, gelatine, titaandioxide (E171), rood ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172), propyleenglycol (E1520), schellakglazuur.

Hoe ziet Farydak eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Farydak 10 mg harde capsules zijn lichtgroene ondoorzichtige capsules (15,6–16,2 mm) die een wit tot bijna wit poeder bevatten, met radiale opdruk “LBH 10 mg” in zwarte inkt op de bovenste capsulehelft en twee radiale ringen in zwarte inkt op de onderste capsulehelft, geleverd in blisterverpakkingen.

Farydak 15 mg harde capsules zijn oranje ondoorzichtige capsules (19,1–19,7 mm) die een wit tot bijna wit poeder bevatten, met radiale opdruk “LBH 15 mg” in zwarte inkt op de bovenste capsulehelft en twee radiale ringen in zwarte inkt op de onderste capsulehelft, geleverd in blisterverpakkingen.

Farydak 20 mg harde capsules zijn rode ondoorzichtige capsules (19,1–19,7 mm) die een wit tot bijna wit poeder bevatten, met radiale opdruk “LBH 20 mg” in zwarte inkt op de bovenste capsulehelft en twee radiale ringen in zwarte inkt op de onderste capsulehelft, geleverd in blisterverpakkingen.

De volgende verpakkingsgrootten zijn beschikbaar: blisterverpakkingen met 6, 12 of 24 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Oostenrijk

Fabrikant

Siegfried Barbera, S.L.
1 Ronda DE Santa Maria, 158
08210 Barberà van Vallès
Barcelona, Spanje

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.