

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Farydak 10 mg cápsulas
Farydak 15 mg cápsulas
Farydak 20 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Farydak 10 mg cápsulas

Cada cápsula contém panobinostate lactato anidro equivalente a 10 mg de panobinostate.

Farydak 15 mg cápsulas

Cada cápsula contém panobinostate lactato anidro equivalente a 15 mg de panobinostate.

Farydak 20 mg cápsulas

Cada cápsula contém panobinostate lactato anidro equivalente a 20 mg de panobinostate.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Farydak 10 mg cápsulas

Cápsula de gelatina dura, opaca, verde clara (15,6–16,2 mm) contendo pó branco a quase branco, com marcação circular “LBH 10 mg” em tinta preta na cabeça e duas bandas circular em tinta preta no corpo.

Farydak 15 mg cápsulas

Cápsula de gelatina dura, opaca, cor-de-laranja (19,1–19,7 mm) contendo pó branco a quase branco, com marcação circular “LBH 15 mg” em tinta preta na cabeça e duas bandas circulares em tinta preta no corpo.

Farydak 20 mg cápsulas

Cápsula de gelatina dura, opaca, encarnada (19,1–19,7 mm) contendo pó branco a quase branco, com marcação circular “LBH 20 mg” em tinta preta na cabeça e duas bandas circulares em tinta preta no corpo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Farydak, em combinação com bortezomib e dexametasona, é indicado para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo recidivado e/ou refratário tratados previamente com pelo menos dois regimes terapêuticos incluindo bortezomib e um agente imunomodelador.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Farydak deve ser iniciado por um médico com experiência na administração de agentes antineoplásicos.

Posologia

A dose inicial recomendada de panobinostate é 20 mg, por via oral uma vez por dia, nos dias 1, 3, 5, 8, 10 e 12 de um ciclo de 21 dias. Os doentes devem ser tratados inicialmente durante oito ciclos. Recomenda-se que os doentes com benefício clínico continuem o tratamento por mais oito ciclos. A duração total do tratamento é até 16 ciclos (48 semanas).

Panobinostate é administrado em combinação com bortezomib e dexametasona, como indicado nas Tabelas 1 e 2. A informação de prescrição de bortezomib e dexametasona devem ser consultadas antes do início do tratamento em associação para avaliar se é necessária uma redução da dose.

A dose recomendada de bortezomib é 1,3 mg/m² administrado por injeção. A dose recomendada de dexametasona é 20 mg administrado por via oral com o estômago cheio.

Tabela 1 Regime de administração recomendado de panobinostate em combinação com bortezomib e dexametasona (ciclos 1-8)

Ciclos 1-8 (ciclos de 3 semanas)	Semana 1 Dias						Semana 2 Dias						Semana 3
	1		3		5		8		10		12		
Farydak	1		3		5		8		10		12		Período de descanso
Bortezomib	1			4			8			11			Período de descanso
Dexametasona	1	2		4	5		8	9		11	12		Período de descanso

Tabela 2 Regime de administração recomendado de panobinostate em combinação com bortezomib e dexametasona (ciclos 9-16)

Ciclos 9-16 (ciclos de 3 semanas)	Semana 1 Dias						Semana 2 Dias						Semana 3
	1		3		5		8		10		12		
Farydak	1		3		5		8		10		12		Período de descanso
Bortezomib	1						8						Período de descanso
Dexametasona	1	2					8	9					Período de descanso

Recomendações de monitorização

Hemograma

Deve ser realizado hemograma completo antes do início do tratamento com panobinostate. A contagem de plaquetas inicial deve ser $\geq 100 \times 10^9/l$ e a contagem absoluta de neutrófilos (ANC) inicial $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Devem ser efetuados hemogramas com frequência durante o tratamento (particularmente antes de cada injeção de bortezomib, i.e. nos dias 1, 4, 8 e 11 dos ciclos 1 a 8 e nos dias 1 e 8 dos ciclos 9 a 16), particularmente para casos de trombocitopenia (ver secção 4.4). Antes de iniciar qualquer ciclo de tratamento com panobinostate em associação com bortezomib e dexametasona, a contagem de plaquetas deve ser de pelo menos $\geq 100 \times 10^9/l$ (ver secção 4.4). Deve considerar-se a realização de hemogramas adicionais durante o “período de descanso” – p. ex. nos dias 15 e/ou 18, especialmente em doentes ≥ 65 anos e em doentes com contagem inicial de plaquetas inferior a $150 \times 10^9/l$.

ECG

Panobinostate pode aumentar o intervalo QTc (ver secção 4.4). Por esse motivo, deve ser efetuado um ECG antes do início do tratamento e repetido periodicamente antes de cada ciclo de tratamento. O QTcF deve ser <480 mseg antes do início do tratamento com panobinostate (ver secção abaixo sobre ajustes de dose e secção 4.4).

Eletrólitos

Os eletrólitos sanguíneos, especialmente potássio, magnésio e fósforo, devem ser monitorizados no início do tratamento e periodicamente conforme clinicamente indicado, especialmente em doentes com diarreia. Os valores anormais devem ser corrigidos conforme indicação clínica (ver secção 4.4).

Testes de função hepática

A função hepática deve ser monitorizada antes do início do tratamento e regularmente durante o tratamento conforme clinicamente indicado, especialmente em doentes com insuficiência hepática (ver secção 4.4).

Testes de função tiroideia

Foi notificado hipertireoidismo ligeiro em doentes tratados com panobinostate + bortezomib + dexametasona no Estudo D2308; alguns doentes necessitaram de tratamento (ver secção 4.4). A função pituitária e da tiroide devem ser monitorizadas através da medição dos níveis hormonais (p.ex. T4 livre e TSH) conforme clinicamente indicado.

Ajustes de dose

Pode ser necessária alguma alteração da dose de tratamento e/ou da programação com base na tolerabilidade individual. Em caso de reação adversa de um doente, deve ser efetuada uma avaliação clínica de como de ser continuado o tratamento.

Se for necessária uma redução de dose, a dose de panobinostate deve ser reduzida através de decréscimos de 5 mg (*i.e.* de 20 mg para 15 mg ou de 15 mg para 10 mg). A dose não deve ser reduzida para menos de 10 mg e deve ser mantido o mesmo esquema de tratamento (ciclo de tratamento de 3 semanas).

Trombocitopenia

A contagem de plaquetas deve ser monitorizada antes de cada dose de bortezomib (*i.e.* nos dias 1, 4, 8 e 11 dos ciclos 1- 8, ver Tabela 1, e nos dias 1 e 8 dos ciclos 9-16, ver Tabela 2). Se os doentes apresentarem trombocitopenia, panobinostate pode ter de ser temporariamente suspenso e a dose seguinte pode ter de ser reduzida (ver Tabela 3). Em doentes com contagem de plaquetas <50 x 10⁹/l (complicada por hemorragia) ou <25 x 10⁹/l, o tratamento com Farydak deve ser interrompido e retomado com uma dose reduzida após recuperação para contagem de plaquetas ≥50 x 10⁹/l. A contagem de plaquetas deve ser monitorizada pelo menos duas vezes por semana até ≥50 x 10⁹/l. Podem ser necessárias transfusões de plaquetas, se clinicamente indicado (ver secção 4.4). Pode ser considerada a descontinuação do tratamento se a trombocitopenia não melhorar apesar das alterações ao tratamento descritas abaixo e/ou o doente necessitar de transfusão de plaquetas sucessivas. Adicionalmente, pode ser considerado ajuste de dose de bortezomib (ver RCM de bortezomib e Tabela 3).

Tabela 3 Alterações de dose recomendadas para trombocitopenia

Grau de trombocitopenia no dia do tratamento	Alteração da dose inicial de panobinostat e	Dose de panobinostat aquando recuperação da trombocitopenia para grau 2 ($\geq 50 \times 10^9/l$)	Alteração da dose inicial de bortezomib	Dose de bortezomib aquando recuperação da trombocitopenia para grau 2 ($\geq 50 \times 10^9/l$)	
				1 dose omitida	Mais de 1 dose omitida
Grau 3 Plaquetas $< 50 \times 10^9/l$ com hemorragia	Omitir a dose	Reiniciar com dose reduzida	Omitir a dose	Reiniciar na mesma dose	Reiniciar com dose reduzida
Grau 4 Plaquetas $< 25 \times 10^9/l$	Omitir a dose	Reiniciar com dose reduzida	Omitir a dose	Reiniciar na mesma dose	Reiniciar com dose reduzida

Toxicidade gastrointestinal

A toxicidade gastrointestinal é muito frequente em doentes tratados com panobinostat. Os doentes que apresentam diarreia e náuseas ou vómitos podem necessitar de interromper temporariamente a dose ou de redução da dose como referido na Tabela 4.

Tabela 4 Alterações de dose recomendadas para toxicidade gastrointestinal

Reação adversa medicamentosa	Grau no dia do tratamento	Alteração da dose inicial de panobinostat	Dose de panobinostat aquando recuperação para \leq grau 1	Alteração da dose inicial de bortezomib	Dose de bortezomib aquando recuperação para \leq grau 1
Diarreia	Grau 2 apesar de medicação antidiarreica	Omitir a dose	Reiniciar na mesma dose	Omitir a dose	Reiniciar com dose reduzida ou alterar para uma vez por semana
	Grau 3 apesar de medicação antidiarreica	Omitir a dose	Reiniciar com dose reduzida	Omitir a dose	Reiniciar com dose reduzida ou com a mesma dose mas com um esquema de uma vez por semana
	Grau 4 apesar de medicação antidiarreica	Descontinuar permanentemente		Descontinuar permanentemente	

Ao primeiro sinal de cólicas abdominais, fezes moles ou início de diarreia recomenda-se o tratamento do doente com um medicamento antidiarreico (p. ex.: loperamida).

Em caso de náuseas de grau 3 ou vómitos de grau 3 ou 4, apesar de administração de um antiemético, deve interromper-se temporariamente a administração de panobinostat e reiniciar com uma dose reduzida após recuperação para grau 1.

Devem ser administrados antieméticos profiláticos ao critério do médico e de acordo com a prática clínica local (ver secção 4.4).

Neutropenia

A neutropenia pode necessitar de redução de dose temporária ou permanente. As instruções para interrupção ou redução de dose de panobinostate encontram-se descritas na Tabela 5.

Tabela 5 Alterações de dose recomendadas para neutropenia

Grau de neutropenia no dia do tratamento	Alteração da dose inicial de panobinostate	Dose de panobinostate aquando recuperação para neutropenia grau 2 (<1,5-1,0 x 10⁹/l)	Alteração da dose inicial de bortezomib	Dose de bortezomib aquando recuperação para neutropenia grau 2 (<1,5-1,0 x 10⁹/l)
Neutropenia grau 3 (<1,0-0,5 x 10 ⁹ /l)	Omitir a dose	Reiniciar na mesma dose	Omitir a dose	Reiniciar na mesma dose
Neutropenia grau 4 (<0,5 x 10 ⁹ /l) ou neutropenia febril (<1,0 x 10 ⁹ /l e febre ≥38,5°C)	Omitir a dose	Reiniciar com dose reduzida	Omitir a dose	Reiniciar na mesma dose

No caso de neutropenia de grau 3 ou 4, os médicos devem considerar a utilização de fatores de crescimento (p. ex.: G-CSF) de acordo com as diretrizes locais. Pode ser considerada a descontinuação do tratamento se a neutropenia não melhorar apesar das alterações de dose e/ou apesar da associação de terapêutica com fatores de estimulação de colónias de granulócitos de acordo com a prática clínica e as diretrizes de tratamento local, e/ou no caso de infeções secundárias graves.

Prolongamento QTc

No caso de intervalo QT longo antes de iniciar panobinostate (QTcF ≥480 msec inicial), o início do tratamento deve ser adiado até a média QTcF pré-administração ter voltado para <480 msec.

Adicionalmente devem ser corrigidos quaisquer valores anormais de potássio sérico, magnésio ou fósforo, antes do início do tratamento com Farydak (ver secção 4.4). No caso de prolongamento do intervalo QT durante o tratamento:

- A dose deve ser omitida, se QTcF for ≥480 msec ou acima de 60 msec do valor inicial.
- Se o prolongamento QT resolver em 7 dias, reiniciar o tratamento na dose anterior para uma primeira ocorrência ou numa dose reduzida se o prolongamento QT for recorrente.
- Se o prolongamento QT não resolver num prazo de 7 dias, o tratamento deve ser interrompido.
- Se qualquer valor QTcF for superior a 500 msec, o tratamento com Farydak deve ser permanentemente descontinuado.

Outras reações adversas medicamentosas

Nos doentes que apresentem reações adversas medicamentosas graves para além de trombocitopenia, toxicidade gastrointestinal, neutropenia ou prolongamento QTc, a recomendação é a seguinte:

- Recorrência de toxicidade de grau 2 CTC ou toxicidades de graus 3 e 4 CTC – omitir a dose até recuperação para grau ≤1 CTC e reiniciar o tratamento com uma dose reduzida.
- Recorrência de toxicidade de grau 3 ou 4 CTC – pode ser considerada uma redução de dose adicional quando a reação adversa tiver atingido o grau ≤1 CTC.

Populações especiais

Doentes com compromisso renal

A exposição plasmática de panobinostate não está alterada em doentes com cancro com compromisso renal ligeiro a grave. Assim, não são necessários ajustes de dose iniciais. Panobinostate não foi estudado em doentes com doença renal em fase terminal (DRFT) ou doentes em diálise (ver secção 5.2).

Doentes com insuficiência hepática

Um estudo clínico em doentes oncológicos com compromisso da função hepática revelou que a exposição plasmática de panobinostate aumentou 43% (1,4 vezes) e 105% (2 vezes) em doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado, respetivamente. Doentes com compromisso hepático ligeiro devem iniciar panobinostate com uma dose reduzida de 15 mg durante o primeiro ciclo de tratamento. Pode considerar-se o escalonamento da dose de 15 mg para 20 mg em função da tolerabilidade do doente. Doentes com compromisso hepático moderado devem iniciar panobinostate com uma dose baixa de 10 mg durante o primeiro ciclo de tratamento. Pode considera-se um aumento da dose de 10 mg para 15 mg com base na tolerabilidade do doente. A monitorização destes doentes deve ser mais frequente durante o tratamento com panobinostate, particularmente durante a fase de aumento da dose. Panobinostate não deve ser administrado em doentes com compromisso hepático grave, devido à falta de experiência e dados de segurança nesta população. Também deve ser considerado ajuste da dose de bortezomib (ver RCM de bortezomib e Tabela 6).

Tabela 6 Alteração recomendada da dose inicial em doentes com compromisso hepático

Grau de compromisso hepático*	Nível de bilirrubina	Níveis AST	Alteração da dose inicial de panobinostate	Alteração da dose inicial de bortezomib
Ligeiro	$\leq 1,0 \times \text{LSN}$	$> \text{LSN}$	Reduzir a dose de panobinostate para 15 mg no primeiro ciclo de tratamento. Considerar escalonamento da dose até 20 mg nos ciclos seguintes em função da tolerabilidade do doente.	Nenhuma
	$> 1,0 \times \text{LSN}$ e $\leq 1,5 \times \text{LSN}$	Qualquer		
Moderado	$> 1,5 \times \text{LSN}$ e $\leq 3,0 \times \text{LSN}$	Qualquer	Reduzir a dose de panobinostate para 10 mg no primeiro ciclo de tratamento. Considerar escalonamento da dose até 15 mg nos ciclos seguintes com base na tolerabilidade do doente.	Reduzir a dose de bortezomib para $0,7 \text{ mg/m}^2$ no primeiro ciclo de tratamento. Considerar escalonamento da dose para $1,0 \text{ mg/m}^2$ ou redução de dose adicional para $0,5 \text{ mg/m}^2$ nos ciclos seguintes com base na tolerabilidade do doente.

AST = aspartato aminotransferase
LSN = Limite Superior do Normal
* Com base na classificação NCI-CTEP

Pessoas idosas

Doentes com mais de 65 anos de idade apresentaram uma frequência maior de determinadas reações adversas e de descontinuação do tratamento devido a reações adversas. Recomenda-se monitorização mais frequente dos doentes com mais de 65 anos de idade, especialmente para identificação de trombocitopenia e toxicidade gastrointestinal (ver secções 4.4 e 4.8).

Nos doentes com >75 anos de idade, dependendo da condição geral do doente e das patologias concomitantes, pode considerar-se um ajuste das doses iniciais ou do esquema dos componentes regime da associação. Pode iniciar-se panobinostate na dose de 15 mg e, se for tolerado no primeiro ciclo, aumentar para 20 mg no segundo ciclo. Pode iniciar-se bortezomib na dose de $1,3 \text{ mg/m}^2$ uma vez por semana nos dias 1 e 8, e dexametasona na dose 20 mg nos dias 1 e 8.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de panobinostate em doentes pediátricos com menos de 18 anos na indicação de mieloma múltiplo (ver secção 5.2).

Inibidores potentes da CYP3A4

Nos doentes tratados concomitantemente com medicamentos que são inibidores potentes da CYP3A e/ou inibidores gpP incluindo mas não limitado a, cetoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, posaconazol e nefazodona, a dose de panobinostate deve ser reduzida para 10 mg (ver secção 4.5). Se for necessário tratamento continuado com um inibidor potente da CYP3A4, pode ser considerado escalonamento da dose de 10 mg para 15 mg de panobinostate com base na tolerabilidade do doente.

Em doentes com compromisso hepático a receber tratamento concomitante com medicamentos que são inibidores potentes da CYP3A, o tratamento com panobinostate deve ser evitado devido à falta de experiência e dados de segurança nesta população de doentes.

Não devem ser introduzidos inibidores potentes da CYP3A4 em doentes que receberam uma dose reduzida de panobinostate devido a reações adversas. Se for inevitável, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e considerada a redução de dose ou a descontinuação conforme clinicamente indicado (ver secção 4.5).

Modo de administração

Farydak deve ser administrado por via oral uma vez por dia apenas nos dias programados, à mesma hora do dia. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com água com ou sem alimentos (ver secção 5.2) e não devem ser abertas, esmagadas ou mastigadas. Se falhar uma dose, esta pode ser tomada até 12 horas após a hora inicialmente prevista. Em caso de vómitos o doente não deve tomar uma dose adicional, mas tomar a dose programada seguinte.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Panobinostate é usado no tratamento de combinação, pelo que a informação de prescrição de bortezomib e dexametasona devem ser consultadas antes do início do tratamento com panobinostate.

Diminuição da contagem de glóbulos vermelhos

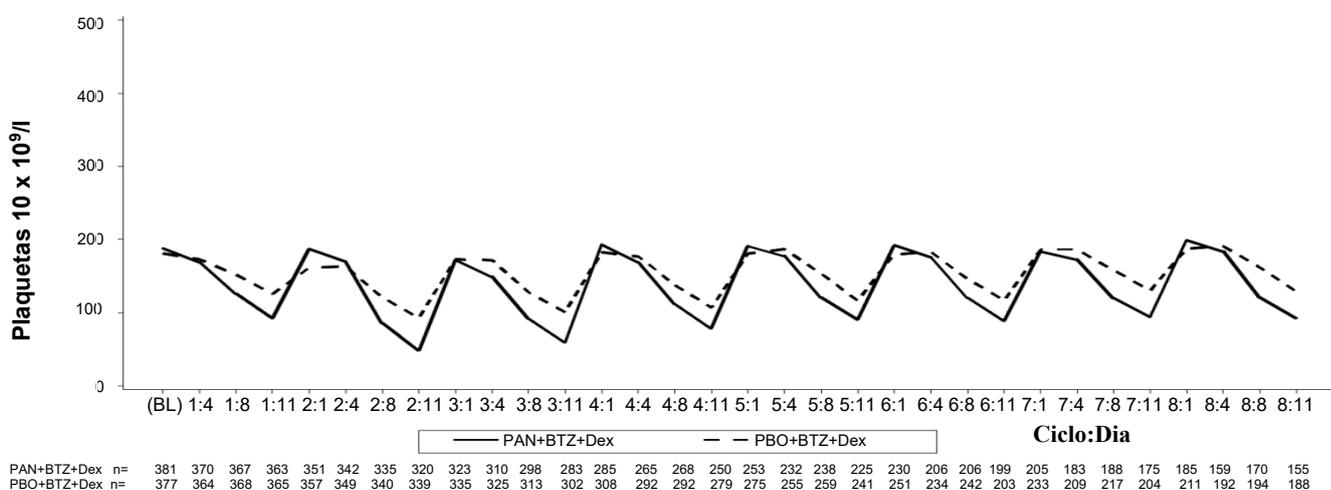
Foram notificadas reações adversas medicamentosas hematológicas, incluindo trombocitopenia grave, neutropenia e anemia (CTC grau 3 a 4) em doentes tratados com panobinostate. Assim, deve ser realizado um hemograma completo antes do início do tratamento com panobinostate, com monitorização frequente durante o tratamento (particularmente antes de cada injeção de bortezomib de acordo com o RCM de bortezomib).

A contagem de plaquetas deve ser $\geq 100 \times 10^9/l$ e a contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^9/l$ antes do início do tratamento. A contagem de plaquetas deve ser $\geq 100 \times 10^9/l$ antes do início de qualquer ciclo de tratamento (ver secção 4.2).

No estudo de fase III, a trombocitopenia geralmente recuperou para os valores iniciais até ao início do ciclo seguinte de tratamento de 21 dias (ver Figura 1). A mediana de tempo para manifestações de trombocitopenia grau 3 e 4 foi de um mês e a mediana de tempo para recuperação foi 12 dias. Em doentes com trombocitopenia de grau 3 CTC (contagem de plaquetas $< 50 \times 10^9/l$ com hemorragia) a administração de panobinostate pode ter de ser temporariamente interrompida e/ou a dose seguinte pode ter de ser reduzida. Podem ser necessárias transfusões de plaquetas conforme clinicamente

indicado (ver secções 4.2 e 4.8).

Figura 1 Mediana da contagem de plaquetas ao longo do tempo (Estudo D2308, grupo de Segurança, ciclos 1-8)



PAN=panobinostate
 BTZ= bortezomib
 Dex = dexametasona

Em doentes com trombocitopenia CTC de grau 3 (contagem de plaquetas $<50 \times 10^9/l$ com hemorragia) o panobinostate poderá ter de ser temporariamente suspenso e/ou a dose seguinte ser reduzida. Podem ser necessárias transfusões de plaquetas conforme clinicamente indicado (ver secções 4.2 e 4.8).

Hemorragias

Têm sido notificadas hemorragias em doentes durante o tratamento com panobinostate. Foi notificada hemorragia de grau 3 ou 4 CTC em 4,2% dos doentes, incluindo casos de hemorragia gastrointestinal e pulmonar com desfecho fatal. Assim, os médicos e os doentes devem estar conscientes do risco aumentado de trombocitopenia e do potencial para hemorragia, especialmente em doentes com problemas de coagulação ou em doentes que estejam a receber terapêutica anticoagulante crónica.

Infeção

Têm sido notificadas infeções localizadas e sistémicas, incluindo pneumonia, outras infeções bacterianas, infeções fúngicas invasivas tais como aspergilose ou candidíase, e infeções virais incluindo vírus da hepatite B e *herpes simplex*, em doentes a tomar panobinostate. Algumas dessas infeções (p. ex.: pneumonia) foram graves (p.ex. levando a *sepsis*, ou insuficiência respiratória ou falência de múltiplos órgãos) e tiveram desfechos fatais (ver secção 4.8). De notar, enquanto se observou neutropenia de grau 3 e grau 4 em 28% e 7% dos doentes, respetivamente, a neutropenia febril observou-se em 1% dos doentes (ver secção 4.8). Os médicos e os doentes devem estar conscientes do risco aumentado de infeção com panobinostate.

O tratamento com Farydak não deve ser iniciado em doentes com infeções ativas. As infeções pré-existentes devem ser tratadas antes do início do tratamento. Os doentes devem ser monitorizados para identificação de sinais e sintomas de infeções durante o tratamento com panobinostate; se houver diagnóstico de infeção, deve ser imediatamente instituído tratamento anti-infeccioso e considerada interrupção ou descontinuação de Farydak.

Em caso de diagnóstico de infeção fúngica sistémica invasiva, panobinostate deve ser descontinuado e instituída terapêutica antifúngica apropriada.

Distúrbios gastrointestinais

Têm sido notificadas náuseas graves, diarreia, obstipação e vômitos, por vezes requerendo medicação antiemética e antidiarreica em doentes tratados com Farydak (ver secção 4.8). Os níveis de fluídos e de eletrólitos sanguíneos, especialmente potássio, magnésio e fosfato, devem ser monitorizados durante a terapêutica e corrigidos conforme clinicamente indicado para prevenir potencial desidratação e desequilíbrio de eletrólitos (ver secção 4.2).

Pode considerar-se profilaxia antiemética (p.ex. proclorparezina) de acordo com o critério do médico e a prática clínica local. Medicamentos antieméticos com um risco conhecido de prolongamento do intervalo QT, tais como dolasetrom, granisetrom, ondansetrom e tropisetrom devem ser usados com precaução (ver secção 4.5).

Ao primeiro sinal de cólica abdominal, fezes moles ou aparecimento de diarreia, recomenda-se o tratamento do doente com um medicamento antidiarreico (por exemplo, loperamida) ou qualquer tratamento adicional de acordo com as diretrizes de tratamento locais. Pode ser efetuada reposição intravenosa de fluídos e eletrólitos conforme apropriado. Os medicamentos com propriedades laxantes devem ser usados com precaução devido ao potencial de exacerbação de diarreia. Os doentes devem ser aconselhados a contactar o seu médico para avaliar o uso de qualquer produto laxante.

Alterações eletrocardiográficas

Panobinostate pode prolongar a repolarização ventricular cardíaca (intervalo QT).

Não foram notificados episódios de prolongamento QTcF >500 msec com a dose de 20 mg de Farydak no estudo clínico de fase III, em combinação com borteomib e dexametasona. Os dados clínicos agrupados de mais de 500 doentes tratados com panobinostate em várias indicações e em diferentes níveis de dose revelaram que a incidência de prolongamento QTc de grau 3 CTC (QTcF >500 msec) foi aproximadamente 1% no total e 5% ou mais na dose de 60 mg ou superior; não se observaram episódios de *torsades de pointes*.

Análises adicionais sugerem que o risco de prolongamento QTc não aumentou ao longo do tempo (ver secção 4.2).

QTcF deve ser <480 msec antes do início do tratamento com Farydak.

Deve ser realizada monitorização apropriada de eletrólitos (p. ex. potássio, magnésio e fósforo) e ECG no início e periodicamente durante o tratamento, particularmente em doentes com reação adversa medicamentosa gastrointestinal grave. (ver secção 4.2).

Farydak deve ser usado com precaução em doentes que já têm ou que tenham risco significativo de desenvolver prolongamento QTc. Incluem-se doentes:

- com síndrome de QT longo.
- com doença cardíaca significativa ou não controlada, incluindo enfarte do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável ou bradicardia clinicamente significativa.

A administração concomitante de medicamentos conhecidos por provocar prolongamento QTc deve ser usada com precaução (ver secção 4.5).

Em caso de utilização concomitante de agentes que possam aumentar as concentrações plasmáticas de panobinostate, tais como inibidores potentes da CYP3A4, é necessário ajuste de dose (ver secções 4.5 e 4.2).

Hepatotoxicidade

Tem sido notificada disfunção hepática, principalmente elevações transitórias sobretudo ligeiras das aminotransferases e bilirrubina total em doentes durante o tratamento com panobinostate.

A função hepática deve ser avaliada antes do início do tratamento e regularmente ao longo do tratamento. Se os resultados dos testes à função hepática revelarem anomalias de acordo com a classificação NCI-CTEP, recomenda-se ajuste de dose nos doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado e acompanhamento do doente até os valores voltarem aos níveis normais ou anteriores ao tratamento. Panobinostate não deve ser administrado a doentes com compromisso hepático grave devido à ausência de experiência e de dados de segurança nesta população. Deve também ser considerado o ajuste de dose de bortezumib (ver RCM de bortezumib e Tabela 6).

Idosos

Recomenda-se monitorização mais frequente dos doentes com mais de 65 anos de idade, especialmente em relação a trombocitopenia e toxicidade gastrointestinal (ver secção 4.8 e secção 4.2).

Em doentes >75 anos de idade, dependendo da condição geral do doente e das patologias concomitantes, pode considerar-se ajuste das doses iniciais ou do esquema dos componentes da combinação (ver secção 4.2).

Indutores potentes da CYP3A4

Os indutores potentes podem reduzir a eficácia de panobinostate, assim a utilização concomitante de indutores potentes da CYP3A4 incluindo, mas não limitado a, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina e hipericão (*Hypericum perforatum*), deve ser evitada (ver secção 4.5).

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar a tomar panobinostate em associação com bortezumib e dexametasona devem utilizar métodos de contraceção altamente eficazes durante três meses após a interrupção do tratamento (ver secções 4.5 e 4.6 e RCM de bortezumib e dexametasona). As mulheres a utilizar contraceptivos hormonais devem usar adicionalmente métodos anticoncepcionais de barreira.

Hipotiroidismo

Foram notificados casos de hipotiroidismo em 8 dos 381 doentes tratados com panobinostat + bortezumib + dexametasona no Estudo D2308, dos quais 2 necessitaram de tratamento. As funções tiroideia e hipofisária devem ser monitorizadas através da avaliação dos níveis hormonais (p.ex. T4 livre e TSH) conforme clinicamente indicado (ver secção 4.2).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O metabolismo de Farydak faz-se através tanto de vias de mediação não-CYP como CYP. Aproximadamente 40% do panobinostate é metabolizado através da CYP3A4. O metabolismo via CYP2D6 e 2C19 foi mínimo. Assim, medicamentos que possam ter influência sobre a atividade da enzima CYP3A4 podem alterar a farmacocinética de panobinostate. Panobinostate é um substrato gp-P.

Agentes que podem aumentar as concentrações plasmáticas de panobinostate

A co-administração de uma dose única de 20 mg de panobinostate com cetoconazol, um inibidor potente da CYP3A, aumentou a C_{max} e a AUC de panobinostate em 1,6 e 1,8 vezes, respetivamente, comparativamente com panobinostate administrado isoladamente.

O tratamento concomitante de doentes com inibidores potentes da CYP3A e/ou inibidores gpP, incluindo mas não limitado a, cetoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, posaconazol e nefazodona, a dose de panobinostate deve ser reduzida (ver secção 4.2)

Os doentes devem ser informados que devem evitar comer carambola, toranja, sumo de toranja, romã

e sumo de romã, uma vez que são inibidores das enzimas do citocromo P450 3A e podem aumentar a biodisponibilidade de panobinostate.

Agentes que com probabilidade de diminuir as concentrações de panobinostate

A fração de panobinostate metabolizada pela CYP3A4 é aproximadamente 40%. Em estudos clínicos no mieloma múltiplo, a exposição a panobinostate diminui em aproximadamente 20% devido ao uso concomitante de dexametasona, que é um indutor dependente da dose, ligeiro a moderado da CYP3A4. Espera-se que indutores potentes tenham efeitos maiores e possam reduzir a eficácia de panobinostate, assim deve ser evitado o uso concomitante de indutores potentes da CYP3A4 incluindo, mas não limitado a, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina e hipericão (*Hypericum perforatum*).

Agentes cuja concentração plasmática pode ser aumentada pelo panobinostate

Panobinostate aumentou a C_{max} e a AUC de dextrometorfano (um substrato da CYP2D6) em 1,8 e 1,6 vezes, respetivamente e não se pode excluir que o efeito possa ser maior num substrato da CYP2D6 mais sensível. Evitar a utilização de panobinostate em doentes que estejam a tomar substratos da CYP2D6 com janela terapêutica estreita (incluindo, mas não limitado a, pimozida). Quando Farydak é co-administrado com substratos da CYP2D6 sensíveis (p.ex. atomoxetina, dextrometorfano, metoprolol, nebivolol, perfenazina e pimozida) titular a dose individualmente dos substratos da CYP2D6 com base na tolerabilidade individual e monitorizar os doentes frequentemente para identificação de reações adversas.

Agentes cuja concentração plasmática pode ser diminuída pelo panobinostate

Contraceptivos hormonais

Desconhece-se atualmente se o panobinostate pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais. Adicionalmente, quando o panobinostate é administrado concomitantemente com a dexametasona, conhecida por ser um fraco a moderado inibidor da CYP3A4, bem como outras enzimas e transportadores, o risco de redução da eficácia dos contraceptivos deve ser considerado. Mulheres a utilizar contraceptivos hormonais devem usar adicionalmente métodos anticoncepcionais de barreira.

Não existem dados disponíveis que possam ser utilizados para excluir o risco de panobinostate como indutor fraco da enzima CYP3A4 no trato gastrointestinal. Isto poderia potencialmente levar a exposição ligeiramente diminuída a substratos da CYP3A4 sensíveis.

Interações farmacodinâmicas esperadas

Prolongamento do intervalo QT

Com base nos dados clínicos e pré-clínicos, panobinostate tem o potencial de prolongar o intervalo QT. O uso concomitante de medicamentos antiarrítmicos (incluindo, mas não limitado a, amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina e sotalol) e outras substâncias conhecidas por prolongarem o intervalo QT (incluindo, mas não limitado a, cloroquina, halofantrina, claritromicina, metadona, moxifloxacina, bepridil e pimozida) não é recomendado. Medicamentos antieméticos com um risco conhecido de prolongamento do intervalo QT tais como dolasetrom, granisetrom, ondansetrom e tropisetrom devem ser usados com precaução (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção masculina e feminina

Com base nos resultados obtidos em animais, a probabilidade de panobinostate aumentar o risco tanto de morte fetal como de anomalias no desenvolvimento esquelético quando administrado a mulheres grávidas prevê-se que seja alta. As mulheres com potencial para engravidar devem efetuar um teste de gravidez antes do início do tratamento com Farydak e devem usar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento e até três meses após a última dose de Farydak. Mulheres a utilizar

contracetivos hormonais devem usar adicionalmente métodos anticoncepcionais de barreira.

Devido ao seu modo de ação citostático/citotóxico, panobinostate pode influenciar a qualidade do esperma formado durante o tratamento. Os homens sexualmente ativos a tomar Farydak e as suas companheiras devem usar um método contracetivo altamente eficaz durante o tratamento do homem e até seis meses após a última dose de Farydak.

Quando o panobinostate é administrado juntamente com dexametasona, que é conhecida por ser um indutor fraco a moderado da CYP3A4 bem como de outras enzimas e transportadores, deve ter-se em consideração o risco de redução de eficácia dos contracetivos hormonais. Adicionalmente, desconhece-se atualmente se o panobinostate pode reduzir a eficácia de contracetivos hormonais, pelo que as mulheres a usar contracetivos hormonais devem adicionalmente usar um método contracetivo de barreira.

Gravidez

Não existem estudos clínicos com o uso de Farydak em doentes grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva e toxicidade embrio-fetal (ver secção 5.3). Devido ao modo citostático/citotóxico de ação do panobinostate, o risco potencial para o feto é alto. Farydak deve apenas ser usado durante a gravidez se os benefícios esperados prevalecerem sobre os riscos potenciais para o feto. Se for usado durante a gravidez ou se a doente engravidar durante a utilização, a doente deve ser informada do risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se panobinostate é excretado no leite humano. Devido ao seu modo de ação citostático/citotóxico, a amamentação é contraindicada durante o tratamento com Farydak (ver secção 4.3).

Fertilidade

Com base nos achados não clínicos, a fertilidade masculina pode ser comprometida pelo tratamento com Farydak (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Farydak tem uma pequena influência na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Podem ocorrer tonturas após administração de Farydak (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os dados de segurança de panobinostate foram avaliados a partir de um total de 451 doentes com mieloma múltiplo tratados com panobinostate em associação com bortezomib e dexametasona e de um total de 278 doentes tratados com panobinostate isoladamente.

Os dados de segurança notificados abaixo são baseados no estudo clínico de fase III (Panorama 1) com 381 doentes com mieloma múltiplo tratados com 20 mg de panobinostate uma vez por dia três vezes por semana, num regime de administração de 2 semanas consecutivas e 1 semana de descanso em associação com bortezomib e dexametasona.

A duração mediana de exposição no estudo foi 5,0 meses. 15,7% dos doentes foram expostos ao tratamento do estudo durante ≥ 48 semanas.

As reações adversas não hematológicas mais frequentes foram diarreia, fadiga, náuseas e vômitos.

As toxicidades hematológicas resultantes do tratamento incluíram trombocitopenia, anemia,

neutropenia e linfopenia.

Observou-se QTcF >480 e <500 mseg em 1,3% dos doentes e alteração face ao valor inicial de >60 mseg em 0,8% dos doentes. Nenhum doente apresentou um QTcF absoluto >500 mseg.

Foram notificados acontecimentos cardíacos (mais frequentemente fibrilhação atrial, taquicardia, palpitação e taquicardia sinusal) em 17,6% dos doentes tratados com panobinostate + bortezomib + dexametasona *versus* 9,8% de doentes tratados com placebo + bortezomib + dexametasona e foram notificados eventos de síncope em 6,0% *versus* 2,4%, respetivamente.

Observou-se descontinuação devido a acontecimentos adversos, independentemente da causalidade, em 36,2% dos doentes. As reações adversas (RA) mais frequentes que levaram à descontinuação do tratamento foram diarreia (4,5%), astenia e fadiga (2,9% cada) e pneumonia (1,3%).

Durante o tratamento foram notificadas mortes não devidas à indicação do estudo (mieloma múltiplo) em 6,8% dos doentes tratados com panobinostate + bortezomib + dexametasona *versus* 3,2% em doentes tratados com placebo + bortezomib + dexametasona.

Lista tabulada de reações adversas nos estudos clínicos

As reações adversas medicamentosas do estudo de fase III (Panorama 1) são enumeradas na Tabela 7. As reações adversas medicamentosas são listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos do MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são enumeradas por frequência, com as mais frequentes em primeiro lugar. Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas são enumeradas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

A Tabela 7 inclui reações adversas medicamentosas que ocorrem devido à adição de panobinostate à associação de bortezomib e dexametasona. A categoria de frequência reflete a associação de todos os medicamentos i.e. panobinostate + bortezomib + dexametasona. Para informação sobre reações adversas relacionadas com o tratamento com bortezomib ou dexametasona, consulte os RCM respetivos.

Tabela 7 Reações adversas medicamentosas com panobinostate observadas em doentes com mieloma múltiplo no estudo de fase III

Classe de Sistema de órgãos	Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	Muito frequentes	Infeção do trato respiratório superior, pneumonia
	Frequentes	Choque séptico, infeção do trato urinário, infeção viral, herpes oral, colite por <i>Clostridium difficile</i> , otite média, celulite, <i>sepsis</i> , gastroenterite, infeção do trato respiratório inferior, candidíase
	Pouco frequentes	Pneumonia fungíca, hepatite B, aspergilose
Doenças do sangue e do sistema linfático ^a	Muito frequentes	Pancitopenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia, linfopenia
Doenças endócrinas	Frequentes	Hipotiroidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Diminuição do apetite, hipofosfatemia ^a , hiponatremia ^a , hipocalemia ^a
	Frequentes	Hiperglicemia, desidratação, hipoalbuminemia, retenção de líquidos, hiperuricemia, hipocalcemia, hipomagnesemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Insónia

Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Tonturas, dor de cabeça
	Frequentes	Hemorragia intracraniana, síncope, tremor, disgeusia
Afeções oculares	Frequentes	Hemorragia conjuntival
Cardiopatias	Frequentes	Bradycardia, fibrilhação auricularl, taquicardia sinusal, taquicardia, palpitações
	Pouco frequentes	Enfarte do miocárdio
Vasculopatias	Muito frequentes	Hipotensão
	Frequentes	Hipertensão, hematoma, hipotensão ortostática
	Pouco frequentes	Choque hemorrágico
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Tosse, dispneia
	Frequentes	Insuficiência respiratória, estertores, pieira, epistaxe
	Pouco frequentes	Hemorragia pulmonar, hemoptise
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal, dispepsia
	Frequentes	Hemorragia gastrointestinal, hematoquesia, gastrite, queilite, distensão abdominal, boca seca, flatulência
	Pouco frequentes	Colite, hematemese, dor gastrointestinal
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Função hepática anormal, hiperbilirrubinemia ^a
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Lesões da pele, erupção cutânea, eritema
	Pouco frequentes	Petéquias
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Edema das articulações
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Insuficiência renal, hematúria, incontinência urinária
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga, edema periférico, pirexia, astenia
	Frequentes	Calafrios, mal-estar
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Perda de peso
	Frequentes	Aumento da ureia sanguínea, taxa de filtração glomerular reduzida, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, eletrocardiograma com prolongamento QT, aumento da creatinina sanguínea ^a , aumento da alanina transaminase SGPT(ALT) ^a , aumento da aspartato transaminase SGOT (AST) ^a

^a Frequência com base nos valores laboratoriais

Descrição de reações adversas medicamentosas selecionadas

Gastrointestinal

A toxicidade gastrointestinal, principalmente diarreia, náuseas e vômitos, encontra-se entre as reações adversas mais frequentemente notificadas. Contudo, a descontinuação do tratamento devida a estas reações foi notificada numa proporção relativamente pequena de doentes, com diarreia em 4,5% e náuseas e vômitos em 0,5% cada. Os doentes devem ser aconselhados a contactar o seu médico em caso de toxicidade gastrointestinal grave e pode ser necessário ajustar a dose ou descontinuar o tratamento (ver secção 4.4).

Trombocitopenia

Devido à natureza do mieloma múltiplo e da conhecida hematotoxicidade do panobinostate e do agente em associação bortezomib, observou-se frequentemente trombocitopenia, muitas vezes grave. Registou-se trombocitopenia de grau 3 ou 4 CTC em 256 doentes, com uma mediana de tempo até ao início de um mês. No entanto, a trombocitopenia é reversível (mediana de tempo até recuperação de

12 dias) e pode normalmente ser gerida através de ajuste de dose e interrupção com ou sem transfusão de plaquetas (ver secção 4.4). 33,3% dos doentes do grupo de panobinostat + bortezomib + dexametasona e 10,3% dos doentes do grupo de placebo + bortezomib + dexametasona receberam transfusões de plaquetas durante o tratamento.

A trombocitopenia raramente leva à descontinuação do tratamento (1,6% dos doentes). A maioria dos doentes com trombocitopenia não teve hemorragia. 20,7% dos doentes teve hemorragia, mais frequentemente epistaxe (4,7%), hematoma (2,6%), e hemorragia conjuntival (2,1%). Foi notificada hemorragia de grau 3 ou 4 CTC em 4,2% dos doentes, a mais frequentemente relacionada com hemorragia gastrointestinal. Cinco doentes (1,3%) morreram devido a acontecimentos associados a hemorragia. Dos doentes que morreram de hemorragia, um doente tinha trombocitopenia de grau 4, três doentes tinham trombocitopenia de grau 3 e 1 doente tinha trombocitopenia de grau 1.

Neutropenia

Foi frequentemente notificada neutropenia com base em achados laboratoriais determinados durante o estudo (todos os graus: 75%). A maioria dos novos casos de neutropenia grave foi de grau 3 (28%), com consideravelmente menos casos de grau 4 (6,6%). Enquanto muitos doentes desenvolveram neutropenia, a neutropenia febril apenas ocorreu numa fração dos doentes tratados (1,0%, tanto para todos os graus CTC e para graus 3 e 4). Doentes com neutropenia são propensos a infeção, sobretudo infeção do trato respiratório superior ou pneumonia. Apenas 0,3% dos doentes foram descontinuados do tratamento devido a neutropenia.

Fadiga e astenia

Foi notificada fadiga e astenia em 41,2% e 22,0% dos doentes, respetivamente. Fadiga de grau 3 CTC foi notificada em 15,7% dos doentes, e grau 4 em 1,3%. Astenia de grau 3 foi observada em 9,4% dos doentes, sem doentes com registo de grau 4 CTC. O tratamento foi descontinuado em 2,9% dos doentes devido a fadiga e astenia.

Infeções

Os doentes com mieloma múltiplo em recidiva ou refratário têm risco de infeções. Os fatores potenciais que contribuem podem incluir antecedente de quimioterapia, transplante de células estaminais, a natureza da doença e neutropenia ou linfopenia associada com o tratamento com Farydak. As infeções notificadas mais frequentemente incluem infeção do trato respiratório superior, pneumonia e nasofaringite. Foram notificados casos fatais envolvendo tanto pneumonia como *sepsis*. Foi notificada descontinuação do tratamento devida a infeções em 5% dos doentes.

Prolongamento QT e alterações no ECG

Foi observado prolongamento QTc e na maioria de grau ligeiro: intervalo QTcF >450 msec e ≤480 msec em 10,8% dos doentes, com um aumento máximo face ao inicial de >30 msec e ≤60 msec em 14,5% dos doentes. Não foi notificado QTcF >500 msec em nenhum doente.

Foram notificadas alterações no ECG (eletrocardiograma) em doentes tratados com panobinostat+bortezomib+dexametasona, sobretudo envolvendo depressão do segmento ST (21,7%) e alterações na onda T (39,6%). Independentemente da cronologia dos acontecimentos, foi notificada síncope em 9% dos doentes com depressão do segmento ST e 7,2% dos doentes com alterações na onda T e 4,9% dos doentes sem nenhuma destas alterações do ECG. Foi igualmente notificada doença cardíaca isquémica (incluindo enfarte do miocárdio e isquemia) em 4,5% dos doentes com depressão do segmento ST e 4,8% dos doentes com alteração da onda T e 2,7% dos doentes sem nenhuma destas alterações do ECG.

Populações especiais

Idosos

A incidência de mortes não relacionadas com a indicação do estudo foi de 8,8% em doentes ≥65 anos de idade comparativamente com 5,4% em doentes <65 anos de idade.

As reações adversas que conduziram à descontinuação permanente ocorreram em 30%, 44% e 47%

dos doentes com <65 anos, 65-75 anos e ≥75 anos, respetivamente. Os acontecimentos de grau 3-4 mais frequentemente observados em doentes incluíram os seguintes (percentagens apresentadas em doentes <65 anos, 65-75 anos e ≥75 anos de idade, respetivamente): trombocitopenia (60%, 74%, e 91%), anemia (16%, 17% e 29%), diarreia (21%, 27% e 47%), e fadiga (18%, 28% e 47%).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A experiência com sobredosagem notificada durante os estudos clínicos é limitada. As reações adversas observadas foram consistentes com o perfil de segurança, incluindo acontecimentos envolvendo principalmente distúrbios hematológicos e gastrointestinais tais como trombocitopenia, pancitopenia, diarreia, náuseas, vómitos e anorexia. Deve ser realizada monitorização cardíaca e avaliação de eletrólitos e contagem de plaquetas e administrado tratamento de suporte em casos de sobredosagem. Desconhece-se se o panobinostat é dialisável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros agentes antineoplásicos, inibidores da deacetilase das histonas (HDAC), código ATC: L01XH03

Mecanismo de ação

Farydak é um inibidor da deacetilase das histonas (HDAC) que inibe a atividade enzimática da HDAC em concentrações nanomolares. A HDAC catalisa a remoção dos grupos acetil dos resíduos lisina das histonas e algumas proteínas não-histonas. A inibição da atividade da HDAC resulta num aumento da acetilação das proteínas histonas, uma alteração epigenética que provoca libertação de cromatina resultando em ativação transcricional. *In vitro*, o panobinostat provocou a acumulação de histonas acetiladas e outras proteínas, induzindo a paragem do ciclo celular e/ou a apoptose de algumas células transformadas. Observaram-se níveis aumentados de histonas acetiladas em xenografias de ratinhos tratados com panobinostat. Panobinostat revela mais citotoxicidade para as células tumorais do que para as células normais.

Efeitos farmacodinâmicos

O tratamento de células tumorais com panobinostat resultou num aumento dependente da dose na acetilação das histonas H3 e H4 tanto *in vitro* como em xenografos em modelos animais pré-clínicos, demonstrando uma inibição do alvo. Além disso, foi desencadeado um aumento da expressão do gene supressor tumoral p21CDKN1A (inibidor da proteína quinase dependente de ciclina 1/p21), um

mediador chave do bloqueio e diferenciação G1, com a exposição a panobinostate.

Eficácia e segurança clínicas

Eficácia clínica em doentes com mieloma múltiplo em recidiva e em recidiva e refratário (Estudo D2308 – Panorama 1)

A eficácia e segurança de panobinostate em combinação com bortezomib e dexametasona foram avaliadas num estudo de fase 3, multicêntrico, controlado com placebo, em dupla ocultação, aleatorizado, em doentes com mieloma múltiplo em recidiva ou em recidiva e refratário que tinham recebido 1-3 linhas de tratamentos anteriormente.

Os doentes receberam panobinostate (20 mg tomados por via oral uma vez por dia, três vezes por semana, num regime de 2 semanas consecutivas e 1 semana de descanso), em combinação com bortezomib (1,3 mg/m² por injeção intravenosa) e dexametasona (20 mg). O tratamento foi administrado num máximo de 16 ciclos (ver Tabelas 1 e 2).

Um total de 768 doentes foi aleatorizado numa relação 1:1 para o grupo de panobinostate + bortezomib + dexametasona (n=387) ou para o grupo de placebo + bortezomib + dexametasona (n=381), estratificados pelo uso prévio de bortezomib [Sim (n=336 (43,8%)), Não (n=432 (56,3%))] e número de linhas anteriores de terapêutica antimieloma [1 linha anterior (n=352 (45,8%)), 2 a 3 linhas anteriores (n=416 (54,2%))]. As características demográficas e características iniciais da doença eram equilibradas e comparáveis entre os grupos do estudo.

A mediana de idade foi 63 anos, intervalo 28-84; 42,1% dos doentes tinham mais de 65 anos. Um total de 53,0% dos doentes eram homens. 65,0% da população do estudo era constituída por caucasianos, 30,2% por asiáticos e 2,9% por negros. O *performance status* ECOG era 0-1 em 93% dos doentes. O número mediano de terapêuticas anteriores era 1,0. Mais de metade dos doentes (57,2%) tinha sido sujeito a transplante das células estaminais e 62,8% dos doentes tinha recaído após terapêuticas antineoplásicas anteriores (p.ex. melfalano 79,6%, dexametasona 81,1%, talidomida 51,2%, ciclofosfamida 45,3%, bortezomib 43,0%, combinação de bortezomib e dexametasona 37,8%, lenalidomida 20,4%). Mais de um terço dos doentes (35,8%) tinha tido recaída e era refratário ao tratamento anterior.

A mediana de duração de seguimento foi 28,75 meses no grupo de panobinostate + bortezomib + dexametasona e de 29,04 meses no grupo de placebo + bortezomib + dexametasona.

O parâmetro de avaliação primário foi a Sobrevida Livre de Progressão (SLP) de acordo com os critérios modificados do *European Bone Marrow Transplant Group (mEBMT)* e avaliado pelo investigador. Na população total de doentes a SLP com base na análise do conjunto de dados (*FAS-Full Analysis set*) foi significativamente diferente em termos estatísticos, entre os grupos de tratamento (Teste de log-rank estratificado p<0,0001, com uma redução do risco estimada de 37% no grupo de panobinostate + bortezomib + dexametasona comparativamente com o grupo de placebo + bortezomib + dexametasona (Razão do risco (HR): 0,63 (IC 95%: 0,52, 0,76)). A SLP mediana (IC 95%) foi 12,0 meses (10,3, 12,9) e 8,1 meses (7,6, 9,2), respetivamente.

O parâmetro de avaliação secundário foi a Sobrevida global (SG). No que diz respeito à SG, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de tratamento. A SG mediana foi de 40,3 meses no grupo de panobinostat + bortezomib + dexametasona e de 35,8 meses no grupo de placebo + bortezomib + dexametasona (Razão do risco: 0,94 (IC 95 %: 0,78; 1,14)).

Do subgrupo previamente definido de doentes com tratamento anterior com bortezomib e um agente imunomodulador (N=193), 76% dos doentes tinham recebido pelo menos dois regimes anteriormente. Neste subgrupo de doentes (N=147), a mediana de duração de tratamento foi 4,5 meses no grupo de panobinostate + bortezomib + dexametasona e 4,8 meses no grupo de placebo + bortezomib + dexametasona. A SG mediana (IC 95%) foi 12,5 meses (7,26; 14,03) no grupo de panobinostate + bortezomib + dexametasona e 4,7 meses (3,71; 6,05) no grupo de placebo + bortezomib + dexametasona [HR: 0,47 (0,31; 0,72)]. Estes doentes tinham uma mediana de 2 tratamentos anteriores.

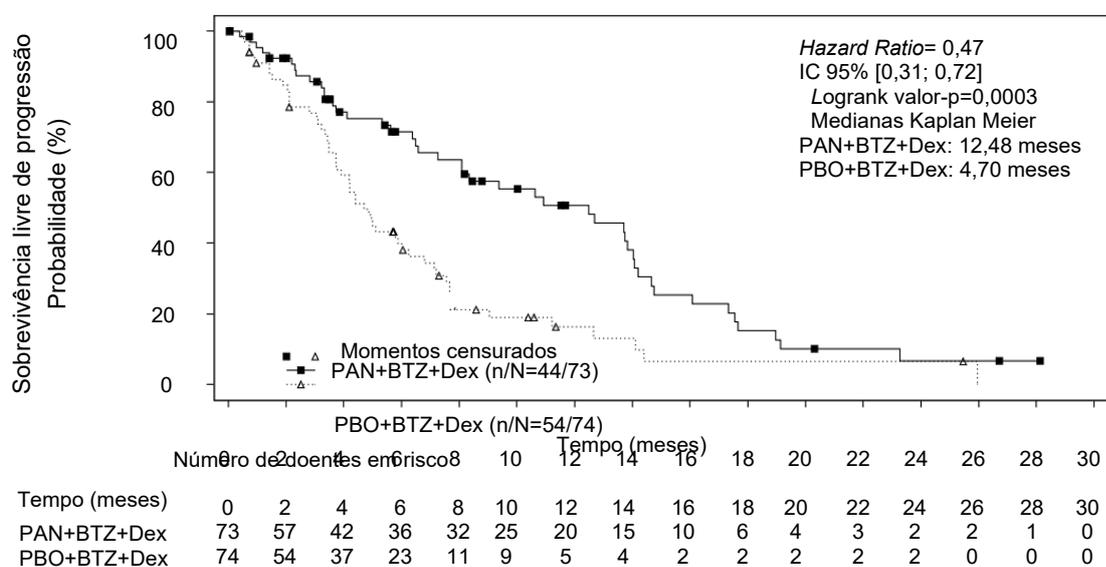
Os resultados de eficácia encontram-se resumidos na Tabela 8 e as curvas de Kaplan-Meier para SG encontram-se na Figura 2.

Tabela 8 Sobrevivência livre de progressão em doentes que receberam pelo menos dois regimes anteriormente incluindo bortezomib e um agente imunomodulador

	Farydak bortezomib e dexametasona N=73	Placebo bortezomib e dexametasona N=74
Sobrevivência livre de progressão		
Mediana, meses [IC 95%]	12,5 [7,26; 14,03]	4,7 [3,71; 6,05]
Hazard ratio [IC 95%] ¹	0,47 (0,31; 0,72)	

¹ Hazard ratio obtido pelo modelo de Cox estratificado

Figura 2 Diagrama de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão em doentes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos dois regimes anteriormente incluindo bortezomib e um agente imunomodulador



PAN= panobinostate
PBO= placebo
BTZ= bortezomib
Dex = dexametasona

No subgrupo de doentes que tinha recebido pelo menos dois regimes anteriormente com bortezomib e um agente imunomodulador (n=147), a taxa de resposta global utilizando os critérios modificados do *European Bone Marrow Transplant Group (EBMT)* foi 59% no grupo de panobinostate + bortezomib + dexametasona e 39% no grupo de placebo + bortezomib + dexametasona. As taxas de resposta encontram-se resumidas na Tabela 9.

Tabela 9 Taxas de resposta em doentes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos dois regimes anteriormente incluindo bortezomib e um agente imunomodulador

	Farydak bortezomib e dexametasona N=73	Placebo bortezomib e dexametasona N=74
Resposta global [IC 95%]	43 (59%) (46,8; 70,3)	29 (39%) (28; 51,2)
Resposta completa	6 (8%)	0
Resposta quase completa	10 (14%)	6 (8%)
Resposta parcial	27 (37%)	23 (31%)

Eficácia clínica em doentes com mieloma múltiplo refratário a bortezomib (Estudo DUS71 –

Panorama 2)

O estudo DUS71 foi um estudo de fase II, multicêntrico, aberto, de grupo único com duas fases, com panobinostate por via oral (20 mg) em associação com bortezomib (1,3 mg/m²) e dexametasona (20 mg) em 55 doentes com mieloma múltiplo em recidiva e refratário, que eram refratários a bortezomib e tinham recebido pelo menos duas linhas de tratamento anteriormente. Os doentes tiveram de ser expostos a um IMiD (lenalidomida ou talidomida). A refratoriedade a bortezomib foi definida como progressão da doença em 60 ou até 60 dias da última linha de terapêutica contendo bortezomib.

O parâmetro de avaliação primário do estudo foi avaliar a taxa global de resposta (ORR) após 8 ciclos de terapêutica de acordo com os critérios mEBMT.

Os doentes tinham sido fortemente pré-tratados e tinham recebido múltiplos regimes anteriormente (mediana: 4; intervalo: 2-11). Todos os 55 doentes tinham sido previamente tratados com bortezomib e pelo menos um IMiD (lenalidomida: 98,2%, talidomida: 69,1%). A maioria dos doentes tinha sido submetida a transplante prévio (63,6%).

A mediana da duração de exposição ao tratamento do estudo foi 4,6 meses (intervalo: 0,1-24,1 meses). Os doentes atingiram uma ORR (\geq RP (resposta parcial)) de 34,5% e 52,7% (\geq RM (resposta mínima)). A mediana do tempo até resposta foi 1,4 meses e a mediana de duração da resposta foi 6,0 meses. A mediana de SG foi 17, meses.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Farydak em todos os subgrupos da população pediátrica em mieloma múltiplo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Panobinostate é rápida e totalmente absorvido, atingindo a T_{max} em 2 horas após administração oral em doentes com cancro avançado. A biodisponibilidade absoluta após administração oral de panobinostate foi aproximadamente 21%. Após administração oral, a farmacocinética de panobinostate parece ser linear no intervalo de dose de 10-30 mg, mas com aumentos de AUC abaixo da proporcionalidade da dose nas doses mais altas.

A exposição global a panobinostate e a variabilidade entre doentes manteve-se inalterada com ou sem alimentos, enquanto a C_{max} foi reduzida em <45% e T_{max} prolongado em 1 a 2,5 horas com alimentos (*i.e.* tanto pequenos-almoços com elevado teor de gordura como normais). Dado que os alimentos não alteraram a biodisponibilidade global (AUC), o panobinostate pode ser administrado com ou sem alimentos a doentes com cancro.

Distribuição

Panobinostate liga-se moderadamente às proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente 90%). A sua fração no eritrócito é 0,60 *in vitro*, independente da concentração. O volume de distribuição de panobinostate na fase de equilíbrio (V_{ss}) é aproximadamente 1.000 litros com base nos parâmetros finais estimados da análise farmacocinética da população.

Biotransformação

Panobinostate é extensamente metabolizado, e uma grande fração da dose é metabolizada antes de atingir a circulação sistémica. As vias metabólicas pertinentes envolvidas na biotransformação de panobinostate são processos de redução, hidrólise, oxidação e glucuronidação. O metabolismo

oxidativo de panobinostate desempenhou um papel menos importante, com aproximadamente 40% da dose eliminada por esta via. O citocromo P450 3A4 (CYP3A4) é a principal enzima de oxidação, com potencial menor envolvimento de CYP2D6 e 2C19.

Panobinostate representou 6 a 9% da exposição relacionada com o fármaco no plasma. A substância inicial é considerada responsável pela atividade farmacológica global de panobinostate.

Eliminação

Após administração oral de uma dose única de panobinostate [¹⁴C] a doentes, 29 a 51% da dose radioativa administrada é excretada na urina e 44 a 77% nas fezes. Panobinostate inalterado representou <2,5% da dose na urina e <3,5% da dose nas fezes. Os restantes são metabolitos. A depuração renal aparente de panobinostate (CL_R/F) encontrou-se entre 2,4 a 5,5 l/h. Panobinostate tem uma semivida de eliminação terminal de aproximadamente 37 horas com base nos parâmetros finais estimados da análise farmacocinética da população.

Populações especiais

População pediátrica

Panobinostate não foi avaliado em doentes com mieloma múltiplo com menos de 18 anos de idade.

Idosos

No estudo clínico de fase III 162 dos 387 doentes tinham 65 anos ou mais. A exposição plasmática de panobinostate em doentes com 65 anos ou menos foi semelhante à observada nos doentes com mais de 65 anos no grupo de estudos de panobinostate em monoterapia com doses compreendidas entre 10 mg e 80 mg.

Doentes com compromisso hepático

O efeito do compromisso hepático na farmacocinética de panobinostate foi avaliado num estudo de fase I, em 24 doentes com tumores sólidos e com vários graus de compromisso hepático. O compromisso hepático ligeiro a moderado de acordo com a classificação NCI-CTEP aumentou a exposição plasmática de panobinostate em 43% e 105%, respetivamente. Não existem dados de farmacocinética disponíveis em doentes com compromisso hepático grave.

Doentes com insuficiência renal

O efeito da insuficiência renal na farmacocinética de panobinostate foi avaliado num estudo de fase I em 37 doentes com tumores sólidos avançados com vários graus de disfunção renal. A insuficiência renal ligeira, moderada e grave com base na depuração de creatinina urinária inicial dos doentes, não aumentou a exposição plasmática de panobinostate nos grupos de insuficiência renal ligeira, moderada e grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade repetida

Os principais órgãos-alvo de toxicidade identificados após administração de panobinostate em ratos e cães foram os sistemas eritropoiético, mielopoietico e linfático. As alterações da tiroide incluindo hormonas em cães (triodotironina reduzida (T3)) e em ratos (redução da triiodotironina (T3), tetraiodotironina (T4) (machos) e hormona estimulante da tiroide (TSH)) foram observadas com exposições correspondentes a 0,07-2,2 da AUC no ser humano observada clinicamente.

Carcinogenia e mutagenia

Não foram realizados estudos de carcinogenia com panobinostate. Panobinostate demonstrou potencial mutagénico no teste de Ames, efeitos de endo-reduplicação em linfócitos de sangue periférico humano *in vitro*. Adicionalmente, foram observados danos no DNA *in vivo* num estudo COMET, em células

L5178Y de linfoma de rato e num estudo de mecanismos moleculares dependente de dose em células da medula óssea de murino. As descobertas *in vitro* e *in vivo* são atribuídas ao modo de ação farmacológico.

Toxicidade na reprodução

Observou-se um aumento nas reabsorções precoces em ratos fêmeas (doses ≥ 30 mg/kg). Observou-se atrofia da próstata acompanhada por redução dos grânulos secretores, degeneração testicular, oligospermia e aumento de vestígios epididimários em cães em exposições correspondentes a 0,41-0,69 da AUC clínica humana e não totalmente reversível após um período de recuperação de 4 semanas.

Com base nos dados em animais, a probabilidade de panobinostate aumentar o risco de morte fetal e de anomalias do desenvolvimento do esqueleto é elevada. Observou-se mortalidade embrio fetal e aumento das anomalias esqueléticas (vertebras adicionais, costelas adicionais e aumento de alterações esqueléticas menores, atraso na ossificação e alterações das vértebras com exposições superiores à correspondentes a 0,25 da AUC clínica humana.

Os efeitos de panobinostate no parto, no crescimento pós-natal e no desenvolvimento não foram avaliados em estudos animais.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Estearato de magnésio
Manitol
Celulose microcristalina
Amido pré-gelatinizado (milho)

Invólucro da cápsula

Farydak 10 mg cápsulas

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Azul brilhante FCF (E133)
Óxido de ferro, amarelo (E172)

Farydak 15 mg cápsulas

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro, amarelo (E172)
Óxido de ferro, vermelho (E172)

Farydak 20 mg cápsulas

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro, vermelho (E172)

Tinta de impressão

Óxido de ferro, negro (E172)
Propileno glicol (E1520)
Esmalte goma-laca

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister PVC/PCTFE/Alu contendo 6 cápsulas.

Embalagens contendo 6, 12 ou 24 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Viena
Áustria

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farydak 10 mg cápsulas

EU/1/15/1023/001-003

Farydak 15 mg cápsulas

EU/1/15/1023/004-006

Farydak 20 mg cápsulas

EU/1/15/1023/007-009

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de agosto de 2015

Data da última renovação: 28 de abril de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

24/04/2023

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>