

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Farydak 10 mg kova kapseli
Farydak 15 mg kova kapseli
Farydak 20 mg kova kapseli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Farydak 10 mg kova kapseli

Yksi kova kapseli sisältää vedetöntä panobinostaattilaktaattia vastaten 10 mg panobinostaattia.

Farydak 15 mg kova kapseli

Yksi kova kapseli sisältää vedetöntä panobinostaattilaktaattia vastaten 15 mg panobinostaattia.

Farydak 20 mg kova kapseli

Yksi kova kapseli sisältää vedetöntä panobinostaattilaktaattia vastaten 20 mg panobinostaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli).

Farydak 10 mg kova kapseli

Vaaleanvihreä, läpinäkymätön, kova liivatekapseli (15,6 - 16,2 mm), jossa valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta; kapselin hattuosaa kiertää mustalla musteella painettu merkintä ”LBH 10 mg”, ja sen runko-osaa kiertää kaksi mustalla musteella painettua raitaa.

Farydak 15 mg kova kapseli

Oranssi, läpinäkymätön, kova liivatekapseli (19,1 - 19,7 mm), jossa valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta; kapselin hattuosaa kiertää mustalla musteella painettu merkintä ”LBH 15 mg”, ja sen runko-osaa kiertää kaksi mustalla musteella painettua raitaa.

Farydak 20 mg kova kapseli

Punainen, läpinäkymätön, kova liivatekapseli (19,1 - 19,7 mm), jossa valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta; kapselin hattuosaa kiertää mustalla musteella painettu merkintä ”LBH 20 mg”, ja sen runko-osaa kiertää kaksi mustalla musteella painettua raitaa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Farydak on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa uusiutunutta ja/tai refraktorista multippelia myeloomaa sairastaville aikuispotilaille, jotka ovat saaneet ainakin kahta edeltävää hoitoa mukaan lukien bortetsomibi ja immunomodulaattori.

4.2 Annostus ja antotapa

Farydak-hoidon aloittamisesta vastaa lääkäri, jolla on kokemusta syöpähoitojen toteuttamisesta.

Annostus

Panobinostaatin suositeltava aloitusannos on 20 mg suun kautta kerran vuorokaudessa 21-päiväisen hoitojakson päivinä 1, 3, 5, 8, 10 ja 12. Potilaita hoidetaan aluksi 8 hoitojakson ajan. Jos potilas hyötyy kliinisesti hoidosta, on suositeltavaa jatkaa sitä vielä 8 hoitojakson ajan. Hoidon kokonaiskesto on enintään 16 hoitojaksoa (48 viikkoa).

Panobinostaatti annetaan yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa taulukoissa 1 ja 2 esitettävällä tavalla. Ennen yhdistelmähoitojen aloittamista on tutustuttava bortetsomibin ja deksametasonin valmisteyhteenvetoihin ja selvítettävä, onko annoksen pienentäminen tarpeen.

Suosittelava bortetsomibiannos on 1,3 mg/m² injektiona. Suositeltava deksametasoniannos on 20 mg suun kautta täyteen vatsaan.

Taulukko 1 Panobinostaatin, bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoitojen annostelun suositeltu aikataulu (hoitojaksot 1–8)

| Hoitojaksot 1–8 (3 viikon hoitojaksot) | Viikko 1 Päivät | | | | | | Viikko 2 Päivät | | | | | | Viikko 3 |
|---|--------------------|---|---|---|---|--|--------------------|---|----|----|----|--|----------|
| Farydak | 1 | | 3 | | 5 | | 8 | | 10 | | 12 | | Tauko |
| Bortetsomibi | 1 | | | 4 | | | 8 | | | 11 | | | Tauko |
| Deksametasoni | 1 | 2 | | 4 | 5 | | 8 | 9 | | 11 | 12 | | Tauko |

Taulukko 2 Panobinostaatin, bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoitojen annostelun suositeltu aikataulu (hoitojaksot 9–16)

| Hoitojaksot 9–16 (3 viikon hoitojaksot) | Viikko 1 Päivät | | | | | | Viikko 2 Päivät | | | | | | Viikko 3 |
|--|--------------------|---|---|--|---|--|--------------------|---|----|--|----|--|----------|
| Farydak | 1 | | 3 | | 5 | | 8 | | 10 | | 12 | | Tauko |
| Bortetsomibi | 1 | | | | | | 8 | | | | | | Tauko |
| Deksametasoni | 1 | 2 | | | | | 8 | 9 | | | | | Tauko |

Seurantasuosituks

Veriarvot

Täydellinen verenkuvaa on määritettävä ennen panobinostaattihoidon aloittamista. Lähtötilanteessa trombosyyttiarvon on oltava $\geq 100 \times 10^9/l$ ja absoluuttisen neutrofiiliarvon (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Täydellistä verenkuvaa on seurattava tiheästi hoidon aikana (varsinkin ennen jokaista bortetsomibi-injektiota, eli hoitojaksojen 1 - 8 päivinä 1, 4, 8 ja 11 sekä hoitojaksojen 9 - 16 päivinä 1 ja 8), erityisesti trombosytopenian varalta (ks. kohta 4.4). Ennen jokaisen panobinostaatin, bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoitojakson alkua trombosyyttiarvon on oltava vähintään $\geq 100 \times 10^9/l$ (ks. kohta 4.4). Tarvetta täydellisen verenkuvan lisämäärityksiin taukojen aikana (esim. päivinä 15 ja/tai 18) on harkittava etenkin ≥ 65 -vuotiailla potilailla sekä potilailla, joiden trombosyyttiarvot lähtötilanteessa ovat alle $150 \times 10^9/l$.

EKG

Panobinostaatti saattaa pidentää QT_c-aikaa (ks. kohta 4.4). Näin ollen potilaalle on tehtävä EKG-tutkimus ennen hoidon aloittamista ja se on toistettava säännöllisesti ennen jokaista hoitajaksoa. QT_{cf}-ajan on oltava < 480 ms ennen panobinostaattihoidon aloittamista (ks. jäljempänä oleva annosmuutoksia koskeva kohta ja kohta 4.4).

Veren elektrolyyttipitoisuudet

Veren elektrolyyttipitoisuudet, etenkin kalium-, magnesium- ja fosforipitoisuudet, on mitattava lähtötilanteessa ja niitä on seurattava säännöllisesti kliinisen tarpeen mukaan etenkin, jos potilaalla on ripulia. Jos pitoisuudet ovat poikkeavat, ne on korjattava kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Maksan toimintakokeet

Maksan toimintaa on seurattava ennen hoitoa ja säännöllisesti hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan; tämä koskee etenkin maksan vajaatoimintapotilaita (ks. kohta 4.4).

Kilpirauhasen toimintakokeet

Lievää kilpirauhasen vajaatoimintaa raportoitiin potilailla, jotka saivat panobinostaattia + bortetsomibia + deksametasonia tutkimuksessa D2308. Heistä muutama tarvitsi hoitoa (ks. kohta 4.4). Kilpirauhasen ja aivolisäkkeen toimintaa on seurattava hormonitasojen mittauksilla (esim. vapaa T4 ja TSH) kliinisen tarpeen mukaan.

Annosmuutokset

Hoitoannosta ja/tai -aikataulua voidaan joutua muuttamaan yksilöllisen siedettävyyden perusteella. Jos potilaalle kehittyy haittavaikutus, hoidon jatkaminen päätetään kliinisen harkinnan perusteella.

Jos annosvähennys on tarpeen, panobinostaattiannosta pienennetään 5 mg kerrallaan (eli 20 milligrammasta 15 milligrammaan tai 15 milligrammasta 10 milligrammaan). Annosta ei saa pienentää alle 10 milligrammaan, ja hoitoaikataulu on pidettävä ennallaan (3 viikon hoitajakso).

Trombosytopenia

Trombosyyttiarvoja on seurattava ennen kutakin bortetsomibiannosta (eli hoitajaksojen 1 - 8 päivinä 1, 4, 8 ja 11, ks. taulukko 1; sekä hoitajaksojen 9 - 16 päivinä 1 ja 8, ks. taulukko 2). Jos potilaalle kehittyy trombosytopenia, panobinostaatti voidaan joutua tilapäisesti tauottamaan ja myöhempiä annoksia täytyy mahdollisesti pienentää (ks. taulukko 3). Jos potilaan verihiutalemäärä on < 50 x 10⁹/l (komplikaationa verenvuotoa) tai < 25 x 10⁹/l, Farydak-hoito tauotetaan ja aloitetaan uudelleen aiempaa pienemmällä annoksella, kunnes trombosyyttiarvo on korjautunut tasolle ≥ 50 x 10⁹/l. Trombosyyttiarvoja on seurattava vähintään kaksi kertaa viikossa, kunnes ne ovat ≥ 50 x 10⁹/l. Trombosyyttisiirrot voivat olla aiheellisia kliinisen harkinnan mukaan (ks. kohta 4.4). Hoidon lopettamista voidaan harkita, jos trombosytopenia ei korjaannu jäljempänä kuvatuista hoidon muutoksista huolimatta ja/tai potilas tarvitsee toistuvia trombosyyttisiirtoja. Myös bortetsomibiannoksen muuttamista voidaan harkita (ks. bortetsomibin valmisteyhteenveto sekä taulukko 3).

Taulukko 3 Suositukset annosten muuttamiseen trombosytopeniatapauksissa

| Trombosytopenian aste hoitopäivänä | Panobinostaattialoituskorjauksen muutos | Panobinostaattialoituskorjauksen muutos | Bortetsomibiannoksen muutos | Bortetsomibiannos, kun trombosytopenia korjautunut asteeseen 2 ($\geq 50 \times 10^9/l$) | |
|--|---|---|-----------------------------|--|---|
| | | | | 1 annos jäänyt väliin | Yli 1 annos jäänyt väliin |
| Aste 3: Trombosyytit $< 50 \times 10^9/l$ ja verenvuotoa | Annos jätetään väliin | Hoito aloitetaan uudestaan aiempaa pienemmällä annoksella | Annos jätetään väliin | Hoito aloitetaan uudestaan samalla annoksella kuin aiemmin | Hoito aloitetaan uudestaan aiempaa pienemmällä annoksella |
| Aste 4: Trombosyytit $< 25 \times 10^9/l$ | Annos jätetään väliin | Hoito aloitetaan uudestaan aiempaa pienemmällä annoksella | Annos jätetään väliin | Hoito aloitetaan uudestaan samalla annoksella kuin aiemmin | Hoito aloitetaan uudestaan aiempaa pienemmällä annoksella |

Ruoansulatuskanavaan kohdistuva toksisuus

Panobinostaattihoitoa saavilla potilailla esiintyy hyvin yleisesti ruoansulatuskanavaan kohdistuvaa toksisuutta. Jos potilaalla on ripulia ja pahoinvointia tai oksentelua, voi olla tarpeen tauottaa hoito tilapäisesti tai pienentää annosta taulukossa 4 esitettävällä tavalla.

Taulukko 4 Suositellut annosmuutokset ruoansulatuskanavaan kohdistuvan toksisuuden yhteydessä

| Haittavaikutus | Aste hoitopäivänä | Panobinostaatin aloitusannoksen muutos | Panobinostaatin annos, kun haittavaikutus korjautuu astetta ≤ 1 vastaavaksi | Bortetsomibin aloitusannoksen muutos | Bortetsomibin annos, kun haittavaikutus korjautuu astetta ≤ 1 vastaavaksi |
|----------------|------------------------------------|--|--|--------------------------------------|---|
| Ripuli | Aste 2 ripulilääkkeestä huolimatta | Annos jätetään väliin | Jatketaan samalla annoksella | Annos jätetään väliin | Jatketaan pienemmällä annoksella tai siirrytään kerran viikossa tapahtuvaan annosteluun |
| | Aste 3 ripulilääkkeestä huolimatta | Annos jätetään väliin | Jatketaan pienemmällä annoksella | Annos jätetään väliin | Jatketaan pienemmällä annoksella tai samalla annoksella, mutta kerran viikossa |
| | Aste 4 ripulilääkkeestä huolimatta | Lopetetaan pysyvästi | | Lopetetaan pysyvästi | |

On suositeltavaa antaa potilaalle ripulilääkettä (esim. loperamidia) heti, kun ensimerkkejä vatsan kouristuksista, ulosteiden löysyydestä tai ripulin alkamisesta ilmenee.

Jos potilaalla on asteen 3 pahoinvointia tai asteen 3 tai 4 oksentelua pahoinvointilääkkeestä huolimatta, panobinostaattihoito on tauotettava tilapäisesti. Sitä jatketaan pienemmällä annoksella, kun haittavaikutus lievittyy astetta 1 vastaavaksi.

Profylaktista pahoinvointilääkitystä annetaan lääkärin harkinnan mukaan ja paikallisten käytäntöjen mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Neutropenia

Neutropenia voi edellyttää annoksen pienentämistä tilapäisesti tai pysyvästi. Panobinostaatin tauottamista ja sen annoksen pienentämistä koskevat ohjeet esitetään taulukossa 5.

Taulukko 5 Suositellut annosmuutokset neutropenian yhteydessä

| Neutropenian aste hoitopäivänä | Panobinostaatin aloitusannoksen muutos | Panobinostaattiannos, kun neutropenia korjautuu astetta 2 vastaavaksi (< 1,5–1,0 x 10 ⁹ /l) | Bortetsomibin aloitusannoksen muutos | Bortetsomibiannos, kun neutropenia korjautuu astetta 2 vastaavaksi (< 1,5–1,0 x 10 ⁹ /l) |
|---|--|--|--------------------------------------|---|
| Asteen 3 neutropenia (< 1,0–0,5 x 10 ⁹ /l) | Annos jätetään väliin | Jatketaan samalla annoksella | Annos jätetään väliin | Jatketaan samalla annoksella |
| Asteen 4 neutropenia (< 0,5 x 10 ⁹ /l) tai kuumeinen neutropenia (< 1,0 x 10 ⁹ /l ja kuume ≥ 38,5 °C) | Annos jätetään väliin | Jatketaan pienemmällä annoksella | Annos jätetään väliin | Jatketaan samalla annoksella |

Jos potilaalla on asteen 3 tai 4 neutropenia, lääkärin on harkittava kasvutekijähoidon (esim. G-CSF) käyttöä paikallisten ohjeiden mukaisesti. Hoidon lopettamista voidaan harkita, jos neutropenia ei lieviy annosmuutoksista ja/tai paikallisen hoitokäytännön ja hoitosuosituksen mukaisen granulosityttikasvutekijähoidon aloittamisesta huolimatta ja/tai jos potilaalla on vaikeita sekundaari-infektioita.

QT_c-ajan piteneminen

Jos potilaan QT-aika on pitkä ennen panobinostaattihoitoa aloittamista (QT_{cf} ≥ 480 ms lähtötilanteessa), hoidon aloittamista on siirrettävä, kunnes lääkkeenottoa edeltävä keskimääräinen QT_{cf}-aika on palautunut < 480 millisekuntiin. Lisäksi mahdolliset seerumin kalium-, magnesium- tai fosforipitoisuuksien poikkeavuudet on korjattava ennen Farydak-hoidon aloittamista (ks. kohta 4.4). Jos QT-aika pitenee hoidon aikana:

- Annos jätetään väliin, jos QT_{cf} on ≥ 480 ms tai yli 60 ms lähtötilanteen arvoa pidempi.
- Jos pidentynyt QT-aika korjautuu 7 päivän kuluessa, hoito aloitetaan uudelleen aiemmalla annoksella (QT-ajan ensimmäisellä pitenemiskerralla) tai aiempaa pienemmällä annoksella (QT-ajan pitenemisen uusiuduttua).
- Jos pidentynyt QT-aika ei korjaudu 7 päivän kuluessa, hoito on lopetettava.
- Jos QT_{cf}-aika on milloin tahansa yli 500 ms, Farydak-hoito on lopetettava pysyvästi.

Muut haittavaikutukset

Jos potilaalla on jokin vaikea haittavaikutus eikä kyseessä ole trombosytopenia, ruoansulatuskanavaan kohdistuva toksisuus, neutropenia eikä QT_c-ajan piteneminen, noudatetaan seuraavaa suositusta:

- CTC-luokituksen asteen 2 mukaisen toksisuuden uusiutuessa tai CTC-luokituksen asteen 3 tai 4 mukaisen toksisuuden yhteydessä annokset jätetään väliin, kunnes haittavaikutus on lievittänyt CTC-luokituksen astetta ≤ 1 vastaavaksi. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan aiempaa pienemmällä annoksella.
- CTC-luokituksen asteen 3 tai 4 mukaisen toksisuuden uusiutuessa voidaan harkita annoksen pienentämistä uudelleen, kun haittatapahtuma on lievittänyt CTC-luokituksen astetta ≤ 1 vastaavaksi.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Panobinostaatin plasma-altistuksessa ei tapahdu muutoksia, jos syöpäpotilaalla on lievä–vaikea munuaisten vajaatoiminta. Aloitusannosta ei siis tarvitse muuttaa. Panobinostaattia ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD), eikä dialyysipotilailla (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoimintapotilaat

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistuneilla syöpäpotilailla oli maksan vajaatoiminta, todettiin, että panobinostaatin plasma-altistus suureni 43 % (1,4-kertaiseksi) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja 105 % (2-kertaiseksi) keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta, on panobinostaattihoito aloitettava pienennetyillä 15 mg:n annoksilla ensimmäisen hoitajakson ajan. Annoksen suurentamista 15 mg:sta 20 mg:aan voidaan harkita potilaan sietokyvyn mukaan. Jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta, hoidon alussa käytetään ensimmäisen hoitajakson ajan pienempää 10 mg:n panobinostaattiannosta. Annosta voidaan suurentaa 10 mg:sta 15 mg:aan potilaskohtaisen siedettävyyden perusteella. Näiden potilaiden kohdalla panobinostaattihoiton aikana tarvitaan tavallista tiheämpää seurantaa etenkin annosta suurennettaessa. Panobinostaattia ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, sillä tästä potilasryhmästä ei ole kokemusta eikä turvallisuustietoja. On myös harkittava bortetsomibiannoksen muuttamista (ks. bortetsomibin valmisteyhteenvedo ja taulukko 6).

Taulukko 6 Suositeltava aloitusannoksen muutos maksan vajaatoimintapotilaille

| Maksan vajaatoiminnan aste* | Bilirubiinipitoisuus | ASAT-pitoisuus (SGOT) | Panobinostaatin aloitusannoksen muutos | Bortetsomibin aloitusannoksen muutos |
|--|--|--------------------------------|---|--|
| Lievä | $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ $> 1,0 \times \text{ULN}$ ja $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ | $> \text{ULN}$ Mikä tahansa | Panobinostaattiannos pienennetään ensimmäisellä hoitajaksoilla 15 mg:aan. Myöhemmillä hoitajakoilla harkitaan annoksen suurentamista 20 mg:aan potilaskohtaisen siedettävyyden perusteella. | Ei muutosta |
| Keskivaikea | $> 1,5 \times \text{ULN}$ ja $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ | Mikä tahansa | Panobinostaattiannos pienennetään ensimmäisellä hoitajaksoilla 10 mg:aan. Myöhemmillä hoitajakoilla harkitaan annoksen suurentamista 15 mg:aan potilaskohtaisen siedettävyyden perusteella. | Bortetsomibiannos pienennetään ensimmäisellä hoitajaksoilla tasolle $0,7 \text{ mg/m}^2$. Myöhemmillä hoitajakoilla harkitaan annoksen suurentamista tasolle $1,0 \text{ mg/m}^2$ tai annoksen pienentämistä edelleen tasolle $0,5 \text{ mg/m}^2$ potilaskohtaisen siedettävyyden perusteella. |
| ASAT = aspartaattiaminotransferaasi SGOT = seerumin glutamaatti-oksaloasetatti-transaminaasi ULN = viitealueen yläraja * Perustuu NCI:n CTEP-luokitukseen | | | | |

Läkkäät potilaat

Yli 65-vuotiailla potilailla tiettyjen haattatapahtumien esiintymistiheys oli suurempi kuin muilla, ja he lopettivat useammin hoidon haattatapahtumien vuoksi. On suositeltavaa, että yli 65-vuotiaita potilaita seurataan tavallista tiheimmin etenkin trombosytopenian ja ruoansulatuskanavaan kohdistuvan toksisuuden varalta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Yli 75-vuotiaiden potilaiden kohdalla voidaan harkita yhdistelmähoidon eri lääkkeiden aloitusannosten tai antoaikataulun muuttamista potilaan yleisvoiminnan ja muiden samanaikaisten sairauksien mukaisesti. Panobinostaatti voidaan aloittaa 15 mg:n annoksella, ja jos ensimmäinen hoitajakso on hyvin siedetty, annos voidaan suurentaa toisella hoitajaksoilla 20 milligrammaan. Bortetsomibi voidaan aloittaa annoksella $1,3 \text{ mg/m}^2$ kerran viikossa päivinä 1 ja 8 ja deksametasoni 20 mg:n annoksella päivinä 1 ja 8.

Pediatriset potilaat

Panobinostaattia ei ole asianmukaista käyttää alle 18 vuoden ikäisten lasten multippelin myelooman hoitoon (ks. kohta 5.2).

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät

Panobinostaattiannosta on pienennettävä 10 mg:aan potilaille, jotka samanaikaisesti käyttävät voimakkaita CYP3A:n ja/tai P-gp:n estäjiä, kuten ketokonatsolia, itrakonatsolia, vorikonatsolia, ritonaviiria, sakinaviiria, telitromysiiniä, posakonatsolia ja nefatsodonia (ks. kohta 4.5). Mikäli potilas tarvitsee jatkuvaa hoitoa voimakkaalla CYP3A4:n estäjällä, voidaan harkita panobinostaattiannoksen suurentamista 10 mg:sta 15 mg:aan potilaan sietokyvyn mukaan.

Panobinostaattihoitoa ei pidä antaa potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta ja samanaikainen lääkitys voimakkaalla CYP3A4:n estäjällä, sillä kokemus ja turvallisuustiedot tällaisten potilaiden hoidosta puuttuvat.

Hoitoa voimakkailla CYP3A:n estäjillä ei pidä aloittaa potilaille, joiden panobinostaattiannosta on jo pienennetty haittavaikutusten vuoksi. Jos edellä mainitun kaltaista hoitotilannetta ei voida välttää, on potilasta seurattava huolellisesti ja annosten pienentämistä edelleen tai hoidon keskeyttämistä on harkittava kliinisen tilanteen mukaan (ks. kohta 4.5).

Antotapa

Farydak otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa ainoastaan hoitoaikataulun mukaisina päivinä, kunakin päivänä samaan aikaan. Kapselit nielaistaan kokonaisina veden kera, ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2). Kapseleita ei saa avata, murskata tai pureskella. Jos annos jää väliin, se voidaan ottaa enintään 12 tunnin kuluttua määrätystä lääkkeenottoajankohdasta. Jos potilas oksentaa, hänen ei pidä ottaa ylimääräistä annosta, vaan seuraava annos otetaan tavanomaiseen tapaan lääkemääräyksen mukaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Panobinostaattia käytetään yhdistelmähoidon osana, joten ennen panobinostaattihoitoa on tutustuttava myös bortetsomibin ja deksametasonin valmisteyhteenvetoihin.

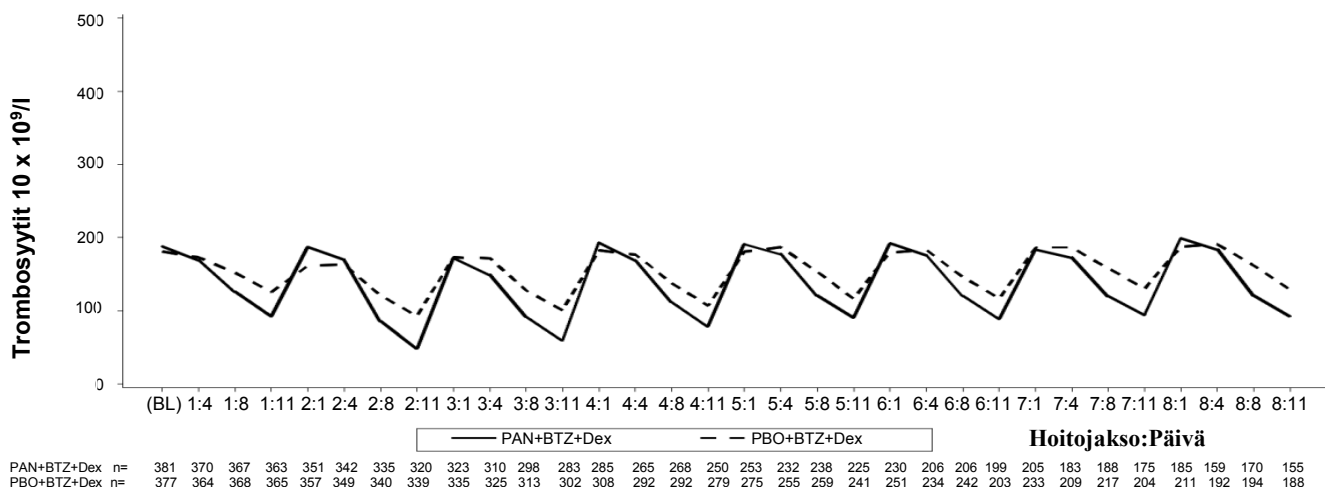
Verisolumäärien väheneminen

Panobinostaattihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu hematologisia haittavaikutuksia, mm. vaikeaa trombosytopeniaa, neutropeniaa ja anemiaa (CTC-luokituksen asteet 3 ja 4). Näin ollen ennen panobinostaattihoitoa on määritettävä täydellinen verenkuvat, ja tiheä seuranta on tarpeen hoidon aikana (etenkin ennen kutakin bortetsomibi-injektiota bortetsomibin valmisteyhteenvedossa kuvattuun tapaan).

Trombosyyttiarvon on oltava $\geq 100 \times 10^9/l$ ja absoluuttisen neutrofiiliarvon $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ennen hoidon aloittamista. Ennen kunkin hoitojakson alkua trombosyyttiarvon on oltava $\geq 100 \times 10^9/l$ (ks. kohta 4.2).

Vaiheen III tutkimuksessa trombosytopenia korjautui yleensä lähtötasolle seuraavan 21-päiväisen hoitojakson alkuun mennessä (ks. kuva 1). Asteiden 3 ja 4 trombosytopenian alkamiseen kulunut mediaaniaika oli yksi kuukausi ja korjautumiseen kulunut mediaaniaika 12 vrk.

Kuva 1 Mediaanitrombosyyttiärvot ajan kuluessa (Tutkimus D2308, turvallisuuspopulaatio, hoitajaksot 1 - 8)



PAN = panobinostaatti
 BTZ = bortetsomibi
 Dex = deksametasoni

Jos potilaalla on CTC-luokituksen asteen 3 trombosytopenia (trombosyyttiärvot < 50 x 10⁹/l ja verenvuotoa), panobinostaattihoidon on ehkä taudittava tilapäisesti ja/tai myöhempiä annoksia on ehkä pienennettävä. Trombosyyttisiirrot voivat olla aiheellisia kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Verenvuoto

Panobinostaattihoidon aikana on ilmoitettu verenvuotoa. CTC-luokituksen asteen 3 tai 4 verenvuotoa ilmoitettiin 4,2 %:lla potilaista. Mukana oli kuolemaan johtaneita verenvuotoja ruoansulatuskanavaan ja keuhkoihin. Lääkäreiden ja potilaiden on siis oltava tietoinen suurentuneesta trombosytopenian riskistä ja verenvuodon mahdollisuudesta etenkin, jos potilaalla on hyytymishäiriö tai hän saa pitkäaikaista antikoagulanttihoitoa.

Infektiot

Panobinostaattia käyttävillä potilailla on ilmoitettu paikallisia ja systeemisiä infektioita, mm. keuhkokuumeita, muita bakteeri-infektioita, invasiivisia sieni-infektioita kuten aspergilloosia ja kandidiaasia sekä virusinfektioita kuten hepatiitti B -infektioita ja herpes simplex -infektioita. Jotkin näistä infektioista (esim. keuhkokuume) ovat olleet vaikeita (esim. johtaneet sepsikseen, hengitysvajaukseen tai monielinvaurioon) ja johtaneet kuolemaan (ks. kohta 4.8). On huomattava, että asteen 3 neutropeniaa todettiin 28 %:lla ja asteen 4 neutropeniaa 7 %:lla potilaista, mutta kuumeista neutropeniaa 1 %:lla (ks. kohta 4.8). Lääkäreiden ja potilaiden on oltava tietoinen panobinostaattihoidon liittyvästä suurentuneesta infektioriskistä.

Farydak-hoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaalla on aktiivinen infektio. Aiemmat infektiot on hoidettava ennen lääkityksen aloittamista. Potilaita on seurattava infektioiden oireiden ja löydösten varalta panobinostaattihoidon aikana. Jos potilaalla todetaan infektio, asianmukainen infektiolääkitys on aloitettava ripeästi ja Farydak-hoidon tauottamista tai lopettamista on harkittava.

Jos potilaalla todetaan invasiivinen systeeminen sieni-infektio, panobinostaattihoidon on lopetettava ja asianmukainen sienilääkitys on aloitettava.

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Farydak-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu vaikeaa pahoinvointia, ripulia, ummetusta ja oksentelua, jotka ovat joskus vaatineet pahoinvointi- ja ripulilääkitystä (ks. kohta 4.8). Nestetasapainoa ja veren elektrolyyttipitoisuuksia, etenkin kalium-, magnesium- ja fosfaattipitoisuuksia, on seurattava säännöllisesti hoidon aikana ja ne on korjattava kliinisen harkinnan mukaan, jotta mahdolliselta nestehukalta ja elektrolyyttihäiriöiltä vältytään (ks. kohta 4.2).

Profylaktista pahoinvointilääkitystä (esim. proklooriperatsiini) voidaan harkita lääkärin päätöksellä ja paikallisten käytäntöjen mukaisesti. Pahoinvointilääkkeitä, joihin tiedetään liittyvän QT-ajan pitenemisen riski (esim. dolasetroni, granisetroni, ondansetroni ja tropisetroni), on käytettävä varoen (ks. kohta 4.5).

On suositeltavaa antaa potilaalle ripulilääkettä (esim. loperamidia) tai muuta lisähoitoa paikallisten hoitosuositusten mukaisesti heti, kun ensimerkkejä vatsan kouristuksista, ulosteiden löysyydestä tai ripulin alkamisesta ilmenee. Neste- ja elektrolyyttihukkaa voidaan korvata antamalla asianmukaisia valmisteita laskimoon. Laksatiivisesti vaikuttavien lääkevalmisteiden käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä ne saattavat pahentaa ripulia. Potilaita on kehoitettava keskustelemaan lääkäriinsä kanssa kaikkien laksatiivisten valmisteiden käytöstä.

EKG-muutokset

Panobinostaatti saattaa hidastaa sydämen kammioiden repolarisaatiota (pidentää QT-aikaa).

Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa, jossa potilaat saivat 20 mg:n Farydak-annoksia yhdessä bortetomibin ja deksametasonin kanssa, ei ilmoitettu yhtään tapausta, jossa QTcF-aika olisi pidentynyt yli 500 ms pituiseksi. Yhdistetyt kliiniset tiedot yli 500 potilaasta, jotka saivat panobinostaattia yksinään eri käyttöaiheiden hoitoon ja eri annostasoilla, ovat osoittaneet, että CTC-luokituksen asteen 3 mukaisen QTc-ajan pitenemisen (QTcF > 500 ms) ilmaantuvuus oli yhteensä noin 1 % ja vähintään 60 mg annoksia saaneilla vähintään 5 %; kääntyvien kärkien takykardiaa ei todettu.

Lisäanalyysin tulokset viittaavat siihen, että riski QTc-ajan pitenemiselle ei suurene ajan mittaan (ks. kohta 4.2).

QTcF-ajan on oltava < 480 ms ennen Farydak-hoidon aloittamista.

Elektrolyyttipitoisuuksien (esim. kalium, magnesium ja fosfori) ja EKG:n asianmukainen seuranta on tarpeen lähtötilanteessa ja säännöllisesti hoidon aikana etenkin, jos potilaalla on vaikea ruoansulatuskanavaan kohdistuva haittavaikutus (ks. kohta 4.2).

Farydak-hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on pitkä QTc-aika tai riski QTc-ajan pitenemiselle on merkittävä. Tämä koskee seuraavia potilasryhmiä:

- potilaat, joilla on pitkä QT -oireyhtymä
- potilaat, joilla on huonossa hoitotasapainossa oleva tai merkittävä sydänsairaus, esim. tuore sydäninfarkti, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, epästabili angina pectoris tai kliinisesti merkittävä bradykardia.

Jos samanaikaisesti käytetään tunnetusti QTc-aikaa pidentäviä lääkevalmisteita, niiden käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.5).

Jos samanaikaisesti käytetään lääkkeitä, jotka saattavat suurentaa panobinostaatin pitoisuutta plasmassa (esim. voimakkaat CYP3A4:n estäjät), on annoksia säädettävä (ks. kohdat 4.5 ja 4.2).

Maksatoksisuus

Panobinostaattihoidon aikana on ilmoitettu maksan toimintahäiriöitä, etenkin lievää, ohimenevää aminotransferaasiarvojen ja kokonaisbilirubiinipitoisuuden suurenemista.

Maksan toimintaa on seurattava ennen hoitoa ja säännöllisesti hoidon aikana. Jos maksan toimintakokeissa todetaan poikkeavuuksia (NCI:n CTEP-luokituksen mukaan), on suositeltavaa toteuttaa lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ehdotetut annosmuutokset ja seurata potilaan vointia, kunnes arvot normalisoituvat tai palaavat hoitoa edeltäneelle tasolle. Panobinostaattia ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, sillä tästä potilasryhmästä ei ole kokemusta eikä turvallisuustietoja. On myös harkittava bortetsomibiannoksen muuttamista (ks. bortetsomibin valmisteyhteenvedo ja taulukko 6).

Läkkäät potilaat

On suositeltavaa, että yli 65-vuotiaita potilaita seurataan tavallista tiheämmin etenkin trombosytopenian ja ruoansulatuskanavaan kohdistuvan toksisuuden varalta (ks. kohdat 4.8 ja 4.2).

Yli 75-vuotiaiden potilaiden kohdalla voidaan harkita yhdistelmähoidon eri lääkkeiden aloitusannosten tai antoaikataulun muuttamista potilaan yleisvoinnin ja muiden samanaikaisten sairauksien mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Voimakkaat CYP3A4:n indusoiijat

Voimakkaat indusoiijat saattavat heikentää panobinostaatin tehoa, joten samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4:n indusoiijien, kuten esim. karbamatsepiinin, fenobarbitaalin, fenytoiinin, rifabutiinin, rifampisiinin ja mäkikuisman (*Hypericum perforatum*) kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten, jotka käyttävät panobinostaattia yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä vielä kolmen kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.5 ja 4.6 sekä bortetsomibi- ja deksametasonilääkkeiden valmisteyhteenvedot). Hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten on lisäksi käytettävä lääkkeetöntä lisäehkäisyä.

Kilpirauhasen vajaatoiminta

Kilpirauhasen vajaatoimintaa raportoitiin kahdeksalla 381 potilaasta, jotka saivat panobinostaattia + bortetsomibia + deksametasonia tutkimuksessa D2308. Heistä kaksi tarvitsi hoitoa. Kilpirauhasen ja aivolisäkkeen toimintaa on seurattava hormonitasojen mittauksilla (esim. vapaa T4 ja TSH) kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farydak metaboloituu sekä ei-CYP- että CYP-välitteisesti. Noin 40 % panobinostaatista metaboloituu CYP3A4-välitteisesti. CYP2D6- ja 2C19-välitteisesti tapahtuva metabolia oli vähäistä. CYP3A4-entsyymitoimintaan vaikuttavat lääkevalmisteet saattavat siis muuttaa panobinostaatin farmakokinetiikkaa. Panobinostaatti on P-gp:n substraatti.

Aineet, jotka saattavat suurentaa plasman panobinostaattipitoisuuksia

Kun 20 mg:n panobinostaattikerta-annos annettiin yhdessä ketokonatsolin (vahva CYP3A:n estäjä) kanssa, panobinostaatin C_{max} suureni 1,6-kertaiseksi ja sen AUC 1,8-kertaiseksi verrattuna tilanteeseen, jossa panobinostaatti annettiin yksinään.

Panobinostaattiannosta on pienennettävä, jos potilas käyttää samanaikaisesti lääkevalmisteita, jotka ovat voimakkaita CYP3A:n ja/tai P-gp:n estäjiä. Näitä ovat esimerkiksi ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, ritonaviiri, sakinaviiri, telitromysiini, posakonatsoli ja nefatsodoni (ks. kohta 4.2).

Potilaita on kehoitettava välttämään karambolaa, greippiä, greippimehua, granaattimenaa ja granaattimenamehua, sillä näiden tiedetään estävän sytokromi P450 3A -entsyymitoimintaa ja ne saattavat suurentaa panobinostaatin biologista hyötyosuutta.

Aineet, joiden oletetaan pienentävän panobinostaattipitoisuuksia

Noin 40 % panobinostaatista metaboloituu CYP3A4-välitteisesti. Multipppelin myelooman kliinisissä tutkimuksissa panobinostaattialtistus pieneni noin 20 %, kun samanaikaisesti käytettiin deksametasonia, joka on annosriippuvaisesti heikko/kohtalainen CYP3A4:n indusoija. Voimakkailla indusioijilla on oletettavasti voimakkaampi vaikutus, ja ne saattavat heikentää panobinostaatin tehoa. Näin ollen voimakkaiden CYP3A4:n indusioijien samanaikaista käyttöä on vältettävä. Niitä ovat esimerkiksi karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifabutiini, rifampisiini ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*).

Aineet, joiden pitoisuutta plasmassa panobinostaatti saattaa suurentaa

Panobinostaatti suurensi deksstrometorfaanin (CYP2D6:n substraatti) C_{max} -arvoa 1,8-kertaiseksi ja sen AUC-arvoa 1,6-kertaiseksi, eikä ole poissuljettua että vaikutus olisi tätäkin suurempi jonkin deksstrometorfaania herkemman CYP2D6-substraatin kanssa. Panobinostaatin käyttöä on vältettävä hoidettaessa potilaita, jotka käyttävät kapean terapeuttisen leveyden omaavia CYP2D6:n substraatteja (esim. pimotsidia ja muita vastaavia lääkkeitä). Kun Farydokia käytetään samanaikaisesti herkkien CYP2D6:n substraattien kanssa (esim. atomoksetiini, deksstrometorfaani, metoprololi, nebivololi, perfenatsiini ja pimotsidi), on CYP2D6-substraattien annosta titrattava yksilöllisesti potilaan sietokyvyn mukaan, ja potilaan tilaa on seurattava tiheästi mahdollisten haittavaikutusten varalta.

Aineet, joiden pitoisuutta plasmassa panobinostaatti saattaa pienentää

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Tällä hetkellä ei tiedetä, voiko panobinostaatti mahdollisesti heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Lisäksi tilanteissa, joissa panobinostaattia annetaan yhdessä tunnetusti heikosta kohtalaiseen CYP3A4:n ja muiden entsyymien sekä kuljettajaproteiinien indusoijan deksametasonin kanssa, on huomioitava ehkäisyvalmisteiden mahdollisen tehon heikkenemisen riski. Hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten on lisäksi käytettävä lääkkeitöntä lisäehkäisyä.

Ei ole olemassa tietoja, jotka sulkisivat pois riskin sille, että panobinostaatti voisi toimia heikkona CYP3A4-entsyymien indusioijana ruoansulatuskanavassa. Tämä voisi mahdollisesti johtaa lievästi alentuneeseen altistukseen herkille CYP3A4:n substraateille.

Odotettavissa olevat farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

QT-ajan piteneminen

Prekliinisten ja kliinisten tietojen perusteella panobinostaatti voi pidentää QT-aikaa. Rytmihäiriölääkkeiden (esim. amiodaroni, disopyramidi, prokaiiniamidi, kinidiini ja sotaloli) ja muiden tunnetusti QT-aikaa pidentävien aineiden (esim. klorokiini, halofantriini, klaritromysiini, metadoni, moksifloksasiini, bepridiili ja pimotsidi) samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Pahoinvointilääkkeitä, joihin tiedetään liittyvän QT-ajan pitenemisen riski (esim. dolasetroni, granisetroni, ondansetroni ja tropisetroni), on käytettävä varoen (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Naisten ja miesten ehkäisy

Eläincoelöydösten perusteella todennäköisyys sille, että panobinostaatin anto raskaana oleville naisille suurentaa sekä sikiökuoleman että luuston kehityshäiriöiden riskiä, on oletettavasti suuri. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on tehtävä raskaustesti ennen Farydak-hoidon aloitusta ja käytettävä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan viimeisen Farydak-annoksen jälkeen. Hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten on lisäksi käytettävä lääkkeitöntä lisäehkäisyä.

Panobinostaatilla on sytostaattinen/sytotoksinen vaikutus, joten se voi vaikuttaa hoidon aikana kehittyvien siittiöiden laatuun. Farydak-valmistetta käyttävien, seksuaalisesti aktiivisten miesten ja heidän naispuolisten kumppaneidensa on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää miehen hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan hänen viimeisen Farydak-annoksensa jälkeen.

Deksametasonin tiedetään olevan heikko tai kohtalainen CYP3A4:n ja muiden entsyymien ja kuljettajaproteiinien indusoija. Kun panobinostaatti annetaan yhdessä deksametasonin kanssa, on otettava huomioon, että hormonaalisen ehkäisyn teho voi heikentyä. Toistaiseksi ei tiedetä, heikentääkö panobinostaatti hormonaalisten ehkäisymenetelmien tehoa. Näin ollen hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten on käytettävä lisäksi lääkkeitöntä lisäehkäisyä.

Raskaus

Farydak-valmisteen käyttöä raskauden aikana ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta ja alkio- ja sikiötoksisuutta (ks. kohta 5.3). Panobinostaatilla on sytostaattinen/sytotoksinen vaikutus, joten sikiöön mahdollisesti kohdistuva riski on suuri. Farydak-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoidon oletettu hyöty ylittää sikiöön mahdollisesti kohdistuvat riskit. Jos valmistetta käytetään raskauden aikana tai potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, potilaalle on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö panobinostaatti ihmisen rintamaitoon. Lääkkeen sytostaattisen/sytotoksisen vaikutustavan vuoksi imetys on vasta-aiheista Farydak-hoidon aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Ei-kliinisten löydösten perusteella Farydak-hoito saattaa heikentää miehen hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farydak-valmisteella voi mahdollisesti olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Huimausta voi esiintyä Farydak-valmisteen oton jälkeen (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Panobinostaatin turvallisuustietojen arviointi perustuu yhteensä 451 potilaaseen, joiden multipplel myeloomaa hoidettiin panobinostaatilla yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa, ja yhteensä 278 potilaaseen, joita hoidettiin panobinostaattimonoterapialla.

Jäljempänä kuvattavat turvallisuustiedot perustuvat vaiheen III kliiniseen tutkimukseen (Panorama 1), jossa 381 potilasta sai multipplel myelooman hoitoon 20 mg panobinostaattia kerran vuorokaudessa kolme kertaa viikossa. Hoitoa annettiin 2 perättäisellä viikolla, minkä jälkeen oli 1 viikon tauko. Panobinostaattia käytettiin yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa. Tutkimuksessa altistuksen mediaanikesto oli 5,0 kk. 15,7 % potilaista altistui tutkimushoidolle ≥ 48 viikon ajan.

Yleisimpiä ei-hematologisia haittavaikutuksia olivat ripuli, uupumus, pahoinvointi ja oksentelu.

Hoidon aikana ilmenneitä hematologisia haittavaikutuksia olivat trombosytopenia, anemia, neutropenia ja lymfopenia.

1,3 %:lla potilaista QTcF-aika oli > 480 ms, mutta < 500 ms. 0,8 %:lla potilaista QTcF-aika muuttui > 60 ms lähtötasosta. Absoluuttinen QTcF-aika ei ollut yhdelläkään potilaalla yli 500 ms.

Sydäntapahtumia (useimpina eteisvärinää, takykardiaa, sydämentykytyksiä ja sinustakykardiaa) raportoitiin 17,6 %:lla ja pyörtymistä 6,0 %:lla panobinostaatti + bortetsomibi + deksametasoni -hoitoa saaneilla potilailla. Vastaavat luvut lumelääke + bortetsomibi + deksametasoni -hoitoa saaneiden ryhmässä olivat 9,8 % ja 2,4 %.

36,2 % potilaista lopetti hoidon haittatapahtumien takia syy-yhteydestä riippumatta. Yleisimpiä hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia olivat ripuli (4,5 %), voimattomuus ja uupumus (molemmat 2,9 %) ja keuhkokuume (1,3 %).

Hoidon aikana tapahtuneita muusta kuin tutkimuksen käyttöaiheesta (multipplel myeloomasta) johtuneita kuolemantapauksia ilmoitettiin 6,8 %:lla potilaista, jotka saivat panobinostaattia, bortetsomibia ja deksametasonia, ja 3,2 %:lla potilaista, jotka saivat lumetta, bortetsomibia ja deksametasonia.

Taulukko kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetuista haittavaikutuksista

Taulukossa 7 esitetään vaiheen III tutkimuksessa (Panorama 1) todetut haittavaikutukset. Haittavaikutukset esitetään MedDRA-luokituksen elinjärjestelmäluokittain. Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset on esitetty yleisyysjärjestyksessä yleisimmästä alkaen. Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset on esitetty vakavuusjärjestyksessä vakavimmasta alkaen. Lisäksi kunkin haittavaikutuksen yleisyysluokka perustuu seuraavaan luokitukseen (CIOMS III): hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$) ja yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukossa 7 ilmoitetaan haittavaikutukset, joiden esiintyminen johtuu panobinostaatin lisäämisestä bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmään. Yleisyysluokka liittyy kaikkien näiden lääkevalmisteiden (panobinostaatti, bortetsomibi ja deksametasoni) yhdistelmään. Bortetsomibi- tai deksametasonihoitoon liittyvät haittavaikutukset, ks. kyseisen valmisteen valmisteyhteenveto.

Taulukko 7 Multipplelia myeloomaa sairastavilla potilailla vaiheen III tutkimuksessa havaitut panobinostaatin haittavaikutukset

| Elinjärjestelmä | Esiintymistiheys | Haittavaikutus |
|--|-------------------|--|
| Infektiot | Hyvin yleiset | Ylähengitystieinfektio, keuhkokuume |
| | Yleiset | Septinen sokki, virtsatieinfektio, virusinfektio, huuliherpes, <i>Clostridium difficile</i> -koliitti, välikorvatulehdus, selluliitti, sepsis, gastroenteriitti, alahengitystieinfektio, kandidiaasi |
| | Melko harvinaiset | Sienen aiheuttama keuhkokuume, B-hepatiitti, aspergilloosi |
| Veri ja imukudos ^a | Hyvin yleiset | Pansytopenia, trombositopenia, anemia, leukopenia, neutropenia, lymfopenia |
| Umpieritys | Yleiset | Hypotyreoosi |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Hyvin yleiset | Ruokahalun heikkeneminen, hypofosfatemia ^a , hyponatremia ^a , hypokalemia ^a |
| | Yleiset | Hyperglykemia, nestehukka, hypoalbuminemia, nesteretentio, hyperurikemia, hypokalsemia, hypomagnesemia |
| Psykkiset häiriöt | Hyvin yleiset | Unettomuus |
| Hermosto | Hyvin yleiset | Huimaus, päänsärky |
| | Yleiset | Kallonsisäinen verenvuoto, pyörtyminen, vapina, makuaistin häiriöt |
| Silmät | Yleiset | Sidekalvon verenvuoto |
| Sydän | Yleiset | Bradykardia, eteisvärinä, sinustakykardia, takykardia, sydämentykytys |
| | Melko harvinaiset | Sydäninfarkti |
| Verisuonisto | Hyvin yleiset | Hypotensio |
| | Yleiset | Hypertensio, hematooma, ortostaattinen hypotensio |
| | Melko harvinaiset | Hemorraginen sokki |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Hyvin yleiset | Yskä, hengenahdistus |
| | Yleiset | Hengitysvajaus, rahinat, hengityksen vinkuminen, nenäverenvuoto |
| | Melko harvinaiset | Keuhkoverenvuoto, veriyskökset |
| Ruoansulatuskanavan häiriöt | Hyvin yleiset | Ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, dyspepsia |
| | Yleiset | Ruoansulatuskanavan verenvuoto, veri ulosteessa, gastriitti, huulitulehdus, vatsan pullotus, suun kuivuus, ilmavaivat |
| | Melko harvinaiset | Koliitti, verioksennus, ruoansulatuskanavan kipu |
| Maksa ja sappi | Yleiset | Maksan toiminnan poikkeavuus, hyperbilirubinemia ^a |

| | | |
|---|-------------------|--|
| Iho ja ihonalainen kudos | Yleiset | Ihomuutokset, ihottuma, punoitus |
| | Melko harvinaiset | Petekiat |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Yleiset | Nivelten turvotus |
| Munuaiset ja virtsatiet | Yleiset | Munuaisten vajaatoiminta, verivirtsaisuus, virtsainkontinenssi |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Hyvin yleiset | Uupumus, ääreisosien turvotus, kuume, voimattomuus |
| | Yleiset | Vilunväristykset, yleinen sairaudentunne |
| Tutkimukset | Hyvin yleiset | Painon lasku |
| | Yleiset | Veren ureapitoisuuden suureneminen, glomerulusten suodatusnopeuden pieneneminen, veren alkalisen fosfaasipitoisuuden suureneminen, QT-ajan piteneminen EKG-tutkimuksessa, veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen ^a , ALAT-pitoisuuden (SGPT) suureneminen ^a , ASAT-pitoisuuden (SGOT) suureneminen ^a |

^a Esiintymistiheys perustuu laboratorioarvoihin

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ruoansulatuselimistö

Ruoansulatuskanavaan kohdistuva toksisuus, etenkin ripuli, pahoinvointi ja oksentelu, kuuluu yleisimmin raportoituihin haittavaikutuksiin. Kuitenkin vain suhteellisen pieni osa potilaista ilmoitti lopettaneensa hoidon näiden tapahtumien vuoksi; 4,5 % lopetti hoidon ripulin vuoksi ja 0,5 % pahoinvoinnin ja 0,5 % oksentelun vuoksi. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriinsä, jos heillä on vaikeaa ruoansulatuskanavaan kohdistuvaa toksisuutta. Annoksen muuttaminen tai hoidon lopettaminen voi olla tarpeen (ks. kohta 4.4).

Trombosytopenia

Multippelin myelooman luonteen ja panobinostaatin ja sen kanssa käytettävän bortetsomibin tunnetun hematologisen toksisuuden vuoksi potilailla on usein todettu trombosytopeniaa, joka on usein ollut vaikeaa. CTC-luokituksen asteen 3 tai 4 trombosytopeniaa esiintyi 256 potilaalla, ja sen alkamiseen kulunut mediaaniaika oli yksi kuukausi. Trombosytopenia on kuitenkin korjautuvaa (korjautumiseen kulunut mediaaniaika 12 vrk), ja se yleensä hoituu annosmuutoksilla, hoidon tauottamisella ja mahdollisesti myös trombosyyttisiirroilla (ks. kohta 4.4). 33,3 % panobinostaatti + bortetsomibi + deksametasoni -lääkitystä saaneista potilaista ja 10,3 % lumelääke + bortetsomibi + deksametasoni -lääkitystä saaneista potilaista sai trombosyyttisiirtoja hoidon aikana.

Trombosytopenia johtaa harvoin hoidon lopettamiseen (1,6 % potilaista). Useimmilla potilailla, joilla oli trombosytopeniaa, ei ollut verenvuotoa. 20,7 %:lla potilaista oli verenvuotoa. Yleisimmin kyseessä oli nenäverenvuoto (4,7 %), hematooma (2,6 %) ja sidekalvon verenvuoto (2,1 %). CTC-luokituksen asteen 3 tai 4 verenvuotoa ilmoitettiin 4,2 %:lla potilaista. Yleisimmin kyseessä oli ruoansulatuskanavan verenvuoto. Viisi potilasta (1,3 %) kuoli verenvuototapauksiin liittyvien tapahtumien seurauksena. Verenvuotoihin kuolleista potilaista yhdellä oli asteen 4 trombosytopenia, kolmella asteen 3 trombosytopenia ja yhdellä asteen 1 trombosytopenia.

Neutropenia

Tutkimuksen aikana määritettyjen laboratorioarvojen perusteella ilmoitettiin usein neutropeniaa (kaikki vaikeusasteet: 75 %). Uusi, vaikea neutropenia oli useimmiten astetta 3 (28 %), ja astetta 4 esiintyi huomattavasti harvemmin (6,6 %). Monille potilaille kehittyi neutropeniaa, mutta kuumeista neutropeniaa esiintyi vain pienellä osuudella hoidetuista potilaista (1,0 %, sekä CTC-luokituksen kaikki asteet että asteet 3 ja 4). Neutropeniapotilaat ovat alttiita infektioille. Useimmiten kyseessä on ylähengitystieinfektio tai keuhkokuume. Vain 0,3 %:lla potilaista hoito lopetettiin neutropenian vuoksi.

Uupumus ja voimattomuus

Uupumusta esiintyi 41,2 %:lla potilaista ja voimattomuutta 22,0 %:lla. CTC-luokituksen asteen 3 uupumusta ilmoitettiin 15,7 %:lla potilaista ja asteen 4 uupumusta 1,3 %:lla. Asteen 3 voimattomuutta todettiin 9,4 %:lla potilaista. Kenelläkään potilaalla ei esiintynyt CTC-luokituksen asteen 4 voimattomuutta. Uupumus ja voimattomuus johtivat hoidon keskeyttämiseen 2,9 %:lla potilaista.

Infektiot

Uusiutunutta tai refraktaaria multippelia myeloomaa sairastavat potilaat ovat alttiina infektioille. Asiaan mahdollisesti vaikuttavia tekijöitä voivat olla mm. aiempi kemoterapia, kantasolusiirto, taudin luonne ja Farydak-hoitoon liittyvä neutropenia tai lymfopenia. Yleisimmin ilmoitettuja infektioita ovat ylähengitystieinfektiot, keuhkokuume ja nenänielutulehdus. Keuhkokuumeesta tai sepsiksestä johtuvia kuolemantapauksia ilmoitettiin. Ilmoitusten mukaan 5 % potilaista lopetti hoidon infektioiden vuoksi.

QT-ajan piteneminen ja poikkeavat EKG-löydökset

QT_c-ajan pitenemistä todettiin, ja se oli useimmiten lievää: ilmoitusten mukaan 10,8 %:lla potilaista QT_{cf}-aika oli > 450 ms, mutta ≤ 480 ms. 14,5 %:lla potilaista QT_{cf}-aika piteni lähtötasosta enintään > 30 ms, mutta ≤ 60 ms. Yhdenkään potilaan QT_{cf}-ajan ei ilmoitettu olleen > 500 ms.

EKG:n (elektrokardiogrammi) poikkeavuuksia on raportoitu panobinostaatti + bortetsomibi + deksametasoni -hoitoa saaneilla potilailla; pääosin ST-T-segmentin laskua (21,7 %) ja T-aallon muutoksia (39,6 %). Riippumatta tapahtumien kronologisesta järjestyksestä, pyörtymistä raportoitiin 9 %:lla potilaista, joilla ilmeni ST-T-segmentin laskua; 7,2 %:lla potilaista, joilla esiintyi T-aallon muutoksia ja 4,9 %:lla potilaista, joilla ei esiintynyt kumpaakaan näistä em. EKG-poikkeavuuksista. Samaten iskeemistä sydänsairautta (mukaan lukien sydäninfarkti ja sydänlihasiskemia) raportoitiin 4,5 %:lla potilaista, joilla ilmeni ST-T-segmentin laskua; 4,8 %:lla potilaista, joilla oli T-aallon muutoksia ja 2,7 %:lla potilaista, joilla ei ilmennyt kumpaakaan näistä EKG-poikkeavuuksista.

Erytisryhmät

Iäkkäät potilaat

Tutkimuksen käyttöaiheeseen liittymättömien kuolemantapausten ilmaantuvuus oli ≥ 65-vuotiailla potilailla 8,8 % ja alle 65-vuotiailla 5,4 %.

Hoidon pysyvään lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia esiintyi 30 %:lla alle 65-vuotiaista, 44 %:lla 65–75-vuotiaista ja 47 %:lla ≥ 75-vuotiaista. Potilailla yleisimmin todettuja asteen 3–4 tapahtumia olivat trombosytopenia (< 65-vuotiailla 60 %, 65–75-vuotiailla 74 % ja ≥ 75-vuotiailla 91 %), anemia (16 %, 17 % ja 29 %), ripuli (21 %, 27 % ja 47 %) ja uupumus (18 %, 28 % ja 47 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu vain vähän kokemuksia yliannostuksista. Todetut haittavaikutukset vastasivat valmisteen turvallisuusprofiilia, ja kyseessä olivat lähinnä hematologiset tai ruoansulatuskanavaan kohdistuvat haitat kuten trombosytopenia, pansytopenia, ripuli, pahoinvointi, oksentelu ja ruokahaluttomuus. Yliannostustapauksessa on aiheellista seurata sydäntoimintaa, arvioida elektrolyytti- ja trombosyyttiarvot ja tarjota elintoimintoja tukevaa hoitoa tarpeen mukaan. Ei tiedetä, poistuuko panobinostaatti dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XX42

Vaikutusmekanismi

Farydak on histonideasetylaasin (HDAC:n) estäjä, joka estää HDAC:n entsyymaattista toimintaa jo nanomolaarisina pitoisuuksina. HDAC:t katalysoivat asetyyliryhmien poistamista histonien ja joidenkin ei-histoniproteiinien lysiinitähteistä. HDAC:n aktiivisuuden esto johtaa histoniproteiinien lisääntyneeseen asetyloitumiseen, mikä on epigeneettinen muutos, joka puolestaan johtaa kromatiinikierteen avautumiseen ja sitä kautta transkription aktivoitumiseen. *In vitro* -tutkimuksissa panobinostaatti johti asetyloitujen histonien ja muiden asetyloitujen proteiinien kertymiseen, mikä aikaansai solusyklin pysähtymisen ja/tai tiettyjen muuntuneiden solujen apoptoosin. Suurentuneita määriä asetyloituja histoneja todettiin panobinostaattihoitoa saaneista hiiristä otetuissa ksenografeissa. Panobinostaatti on sytotoksisempi kasvainsoluja kuin normaalisoluja kohtaan.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kasvainsolujen hoito panobinostaatilla johti H3- ja H4-histonien asetylaation lisääntymiseen annosriippuvaisesti sekä *in vitro* että prekliinisissä ksenograftieläinmalleissa, joissa todettiin estovaikutus. Lisäksi panobinostaattialtistus johti p21CDKN1A-kasvunrajoitegeenin (sykliiniiriippuvainen kinaasin estäjä 1/p21) ilmentymisen lisääntymiseen. Kyseinen geeni on keskeisen tärkeä G1-vaiheeseen pysäyttämisen ja erilaistumisen välittäjä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliininen teho potilailla, joilla on uusiutunut tai uusiutunut ja refraktaari multippeli myelooma (tutkimus D2308 – Panorama 1)

Yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa käytetyn panobinostaatin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen III monikeskus-tutkimuksessa potilailla, joilla oli uusiutunut tai uusiutunut ja refraktaari multippeli myelooma ja jotka olivat saaneet aiemmin 1–3 hoitolinjaa.

Potilaat saivat panobinostaattia (20 mg suun kautta kerran vuorokaudessa kolme kertaa viikossa; 2 hoitoviikon ja 1 taukoviikon antoaikataulu) ja yhdessä sen kanssa bortetsomibia (1,3 mg/m² injektiona laskimoon) ja deksametasonia (20 mg). Hoitoa annettiin enintään 16 hoitojakson ajan (ks. taulukot 1 ja 2).

Yhteensä 768 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko panobinostaattia + bortetsomibia + deksametasonia (n = 387) tai lumetta + bortetsomibia + deksametasonia (n = 381). Heidät stratifioitiin aiemman bortetsomibihoidon [Kyllä (n = 336 [43,8 %]), Ei (n = 432 [56,3 %])] ja aiempien myeloomahoitolinjojen määrän perusteella [1 aiempi hoitolinja (n = 352 [45,8 %]), 2–3 aiempaa hoitolinjaa (n = 416 [54,2 %])]. Ryhmien demografiset tiedot ja taudin lähtötilannetiedot olivat tasapainossa ja verrattavissa.

Mediaani-ikä oli 63 vuotta ja vaihteluväli 28–84 vuotta. 42,1 % potilaista oli yli 65-vuotiaita. Yhteensä 53,0 % potilaista oli miehiä. Tutkimuspopulaatiosta 65,0 % oli valkoihoisia, 30,2 % aasialaisia ja 2,9 % mustia. ECOG-toimintakykyluokka oli 93 %:lla potilaista 0–1. Aiempien hoitojen mediaanimäärä oli 1,0. Yli puolet (57,2 %) potilaista oli saanut aiemmin kantasolusiirron, ja 62,8 %:lla tauti oli uusiutunut aiempien syöpähoitojen jälkeen (esim. melfalaani 79,6 %, deksametasoni 81,1 %, talidomidi 51,2 %, syklofosfamidi 45,3 %, bortetsomibi 43,0 %, bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmä 37,8 %, lenalidomidi 20,4 %). Yli kolmanneksella potilaista (35,8 %) tauti oli uusiutunut ja resistentti aiemmille hoidoille.

Seurannan mediaanikesto oli 28,75 kk panobinostaatin + bortetsomibin + deksametasonin ryhmässä ja 29,04 kk lumelääkkeen + bortetsomibin + deksametasonin ryhmässä.

Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemättömyysaika (PFS) European Bone Marrow Transplant Group -ryhmän muokattujen kriteerien (mEBMT) perusteella ja tutkijan arvion mukaan. Koko analyysipopulaation (FAS) tietojen perusteella lasketussa kokonaispotilaspopulaation etenemättömyysajassa oli merkitsevä ero hoitoryhmien välillä (stratifioidun log-rank-testin $p < 0,0001$, riskin pienenemä arviolta 37 % panobinostaatin + bortetsomibin + deksametasonin ryhmässä verrattuna lumeen + bortetsomibin + deksametasonin ryhmään (riskisuhde [HR]: 0,63 [95 % lv: 0,52–0,76])). Etenemättömyysajan mediaani (95 % lv) oli 12,0 kk (10,3–12,9) panobinostaatin, bortetsomibin ja deksametasonin ryhmässä ja 8,1 kk (7,6–9,2) lumeen, bortetsomibin ja deksametasonin ryhmässä.

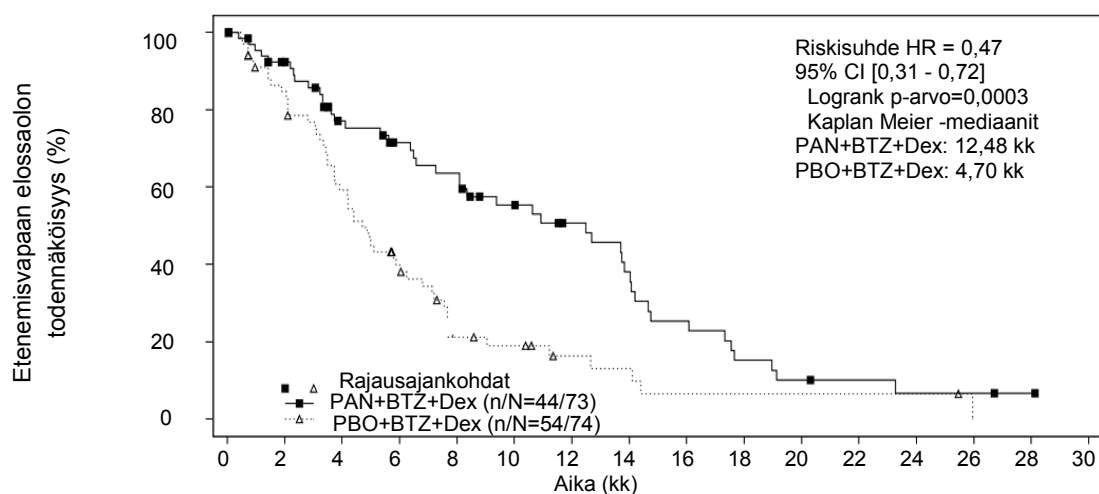
Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika. Kokonaiselossaoloajassa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa hoitoryhmien välillä. Kokonaiselossaoloajan mediaani oli 40,3 kk panobinostaatti + bortetsomibi + deksametasoniryhmässä ja 35,8 kk lumelääke + bortetsomibi + deksametasoniryhmässä (riskisuhde: 0,94 (95 % luottamusväli: 0,78 – 1,14)).

Etukäteen määritellyssä alaryhmässä, jonka potilaat olivat saaneet bortetsomibia ja immunomodulatorista hoitoa ($n = 193$) ennen osallistumistaan tutkimukseen, 76 % potilaista oli saanut vähintään kaksi tällaista hoitoa. Tässä potilaiden alaryhmässä ($n = 147$) hoidon mediaanikesto oli 4,5 kuukautta panobinostaattia + bortetsomibia + deksametasonia saaneiden potilaiden ryhmässä ja 4,8 kuukautta lumelääkettä + bortetsomibia + deksametasonia saaneiden ryhmässä. Mediaani-PFS (95 % luottamusväli) panobinostaatti + bortetsomibi + deksametasoni -ryhmässä oli 12,5 kuukautta (7,26 - 14,03) ja vastaava luku lumelääke + bortetsomibi + deksametasoni -ryhmässä oli 4,7 kuukautta (3,71 - 6,05) [riskisuhde HR: 0,47 (0,31 - 0,72)]. Näiden potilaiden aiempien hoitojen lukumäärän mediaani oli 3. Tehoa koskevien tulosten yhteenveto esitetään taulukossa 8 ja Kaplan-Meier-käyrät PFS:n osalta esitetään kuvassa 2.

Taulukko 8 Etenemättömyysaika potilailla, jotka olivat saaneet ainakin kahta edeltävää hoitoa mukaan lukien bortetsomibi ja immunomodulaattori ennen tutkimukseen osallistumista

| | Farydak bortetsomibi ja deksametasoni n = 73 | Lumelääke bortetsomibi ja deksametasoni n = 74 |
|---|--|--|
| Etenemättömyysaika | | |
| Mediaani, kk [95 % CI] | 12,5 [7,26 - 14,03] | 4,7 [3,71 - 6,05] |
| Riskisuhde HR [95% CI] ¹ | 0,47 (0,31 - 0,72) | |
| ¹ Riskisuhde laskettu stratifioidun Cox:in mallin mukaan | | |

Kuva 2 Kaplan-Meier-käyrä sellaisten multipelien myeloomaa sairastavien potilaiden etenemättömyysajasta, jotka olivat saaneet ainakin kahta edeltävää hoitoa mukaan lukien bortetsomibi ja immunomodulaattori ennen tutkimukseen osallistumista



| Aika (kk) | Potilaiden lkm, joilla riski taudin etenemiselle | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|--|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 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 = panobinostaatti
PBO = lumelääke
BTZ = bortetsomibi
Dex = deksametasoni

Muokattujen EBMT-kriteerien mukaiset kokonaisvasteet sen potilasalaryhmän osalta, joka oli saanut ainakin kahta edeltävää hoitoa mukaan lukien bortetsomibi ja immunomodulaattori (n = 147), olivat 59 % panobinostaatti + bortetsomibi + deksametasoni -ryhmässä ja 39 % lumelääke + bortetsomibi + deksametasoni -ryhmässä. Hoitovasteiden yhteenvedot on esitetty taulukossa 9.

Taulukko 9 **Multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden, jotka olivat saaneet ainakin kahta edeltävää hoitoa mukaan lukien bortetsomibi ja immunomodulaattori, hoitovasteet**

| | Farydak bortetsomibi ja deksametasoni n = 73 | Lumelääke bortetsomibi ja deksametasoni n = 74 |
|---------------------------|---|---|
| Kokonaisvaste [95% CI] | 43 (59 %) (46,8 - 70,3) | 29 (39 %) (28 - 51,2) |
| Täydellinen vaste | 6 (8 %) | 0 |
| Lähes täydellinen vaste | 10 (14 %) | 6 (8 %) |
| Osittainen vaste | 27 (37 %) | 23 (31 %) |

Kliininen teho potilailla, joilla on bortetsomibille refraktaari multippeli myelooma (tutkimus DUS71 – Panorama 2)

DUS71 oli kaksivaiheinen, yksiryhmäinen, avoin vaiheen II monikeskustutkimus, jossa hoitona oli suun kautta otettava panobinostaatti (20 mg) yhdessä bortetsomibin (1,3 mg/m²) ja deksametasonin (20 mg) kanssa. Tutkimukseen osallistui 55 potilasta, joilla oli uusiutunut ja resistentti multippeli myelooma, jotka olivat bortetsomibille resistenttejä ja jotka olivat saaneet aiemmin ainakin kahta eri hoitolinjaa. Potilailla täytyi olla anamneesissa altistus jollekin immunomodulaattorille (lenalidomidille tai talidomidille). Hoitovasteettomuus bortetsomibille määriteltiin tilanteeksi, jossa tauti eteni viimeisen bortetsomibia sisältävän hoitolinjan aikana tai 60 päivän kuluessa sen jälkeen.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaihoitovasteen (ORR) arviointi 8 hoitojakson jälkeen mEBMT-kriteerien mukaisesti.

Potilaat olivat saaneet runsaasti aiempia hoitoja ja useita eri hoito-ohjelmia (mediaani: 4; vaihteluväli: 2–11). Kaikki 55 potilasta olivat saaneet aiemmin bortetsomibia ja ainakin yhtä immunomodulaattoria (lenalidomidi: 98,2 %, talidomidi: 69,1 %). Valtaosa potilaista oli saanut aiemmin siirteen (63,6 %).

Tutkimuksessa altistuksen mediaanikesto tutkimuslääkkeille oli 4,6 kk (vaihteluväli: 0,1–24,1 kk). Potilaiden ORR-arvo oli (≥ PR [osittainen vaste]) 34,5 % ja 52,7 % (≥ MR [minimaalinen vaste]). Vasteen saavuttamiseen kulunut mediaaniaika oli 1,4 kk ja vasteen mediaanikesto 6,0 kk. Kokonaiselinajan mediaani oli 17,5 kk.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa multippelissa myeloomassa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Panobinostaatti imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti ja sen T_{max} saavutetaan 2 tunnissa peroraalisesta annosta potilailla, joilla on pitkälle edennyt syöpä. Suun kautta annetun panobinostaatin absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli noin 21 %. Suun kautta annetun panobinostaatin farmakokinetiikka vaikuttaa olevan lineaarinen 10–30 mg annoksilla, mutta suuremmilla annoksilla AUC suurenee vähemmän kuin suhteessa annokseen.

Kokonaisaltistus panobinostaatille ja potilaiden välinen vaihtelu olivat samat riippumatta siitä, otettiinko lääke ruoan kanssa vai ilman. Ruoan nauttiminen (sekä normaalin että runsasrasvaisen aamiaisen nauttiminen) pienensi kuitenkin C_{max} -arvoa < 45 % ja pidensi T_{max} -aikaa 1–2,5 h. Ruoka ei vaikuttanut biologiseen kokonaishyötyosuuteen (AUC), joten panobinostaattia voidaan antaa syöpäpotilaille aterioista riippumatta.

Jakautuminen

Panobinostaatti sitoutuu kohtalaisesti (noin 90-prosenttisesti) ihmisen plasman proteiineihin. Sen fraktio erytrosyyteissä on 0,60 *in vitro* pitoisuudesta riippumatta. Panobinostaatin vakaan tilan jakautumistilavuus (V_{ss}) on noin 1 000 litraa populaatiofarmakokinetiikan analyysin lopullisten parametristimaattien perusteella.

Biotransformaatio

Panobinostaatti metaboloituu tehokkaasti, ja suuri osa annoksesta metaboloituu ennen pääsyään systeemiseen verenkiertoon. Panobinostaatin biotransformaatioon osallistuvia merkittäviä metaboliareittejä ovat pelkistyminen, hydrolyysi, oksidaatio ja glukuronidaatio. Panobinostaatin oksidatiivisella metabolialla oli vähäisempi merkitys; noin 40 % annoksesta eliminoituu tämän reitin kautta. Sytokromi P450 3A4 (CYP3A4) on tärkein oksidaatioentsyymi, ja CYP2D6 ja 2C19 osallistuvat mahdollisesti vähäisemmässä määrin.

Panobinostaatti tuotti 6–9 % lääkkeeseen liittyvästä altistuksesta plasmassa. Panobinostaatin farmakologisen kokonaisvaikutuksen katsotaan johtuvan kanta-aineesta.

Eliminaatio

Potilaille annetun peroraalisen [^{14}C]-panobinostaattikerta-annoksen jälkeen 29–51 % annetusta radioaktiivisuudesta erittyy virtsaan ja 44–77 % ulosteeseen. Muuttumatonta panobinostaattia oli < 2,5 % annoksesta virtsassa ja < 3,5 % annoksesta ulosteessa. Loppuosa oli metaboliitteja. Panobinostaatin näennäinen munuaispuhdistuma (CL_R/F) vaihteli välillä 2,4–5,5 l/h. Panobinostaatin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 37 h populaatiofarmakokinetiikan lopullisten parametristimaattien perusteella.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Panobinostaattia ei arvioitu alle 18-vuotiailla multipelillä myeloomaa sairastavilla potilailla.

Iäkkäät potilaat

Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa 162 potilasta 387:stä oli vähintään 65-vuotiaita. Panobinostaatin plasma-altistus oli samanlainen enintään 65-vuotiailla ja yli 65-vuotiailla, kun tulokset monoterapiatutkimuksista, joissa panobinostaatin annos oli 10 mg - 80 mg, yhdistettiin.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta panobinostaatin farmakokinetiikkaan arvioitiin vaiheen I tutkimuksessa 24 potilaalla, joilla oli kiinteitä kasvaimia ja eriasteista maksan vajaatoimintaa. NCI:n CTEP-luokituksen mukainen lievä maksan vajaatoiminta suurensi plasman panobinostaattialtistusta 43 % ja keskivaikea maksan vajaatoiminta 105 %. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole farmakokinetiikkaa koskevia tietoja.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta panobinostaatin farmakokinetiikkaan arvioitiin vaiheen I tutkimuksessa 37 potilaalla, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia ja eriasteista munuaisten vajaatoimintaa. Lähtötilanteen virtsan kreatiniinipuhdistuman perusteella arvioitu lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta ei suurentanut plasman panobinostaattialtistusta lievää, keskivaikeaa eikä vaikeaa vajaatoimintaa sairastavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen toksisuutta koskevat tutkimukset

Rotilla ja koirilla panobinostaatin toksisuuden ensisijaisten kohde-elinten on todettu olevan erythropoieettiset, myelopoieettiset ja lymfaattiset järjestelmät. Kilpirauhasmuutoksia, kuten koirien ja rottien hormonaalisia muutoksia [trijodotyroniinipitoisuuden (T3) pieneneminen koirilla ja rotilla; tetrajodotyroniiniin (T4) pieneneminen urosrotilla ja tyreotropiinipitoisuuden (TSH) pieneneminen rotilla], todettiin altistustasoilla, jotka olivat 0,07 - 2,2-kertaiset suhteessa ihmisillä kliinisessä käytössä todettuihin AUC-arvoihin.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Panobinostaatin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu. Panobinostaatti on osoittautunut mutageeniseksi Amesin testissä, vaikuttanut endoreduplikaatioon ihmisen ääreisveren lymfosyyteissä *in vitro* ja aiheuttanut DNA-vaurioita *in vivo* COMET-tutkimuksessa hiiren L5178Y-lymfoomasoluissa. Tämän katsotaan johtuvan sen farmakologisesta vaikutusmekanismista.

Lisääntymistoksisuus

Varhaisten resorptioiden määrän lisääntymistä todettiin naarasrotilla (annostasolla ≥ 30 mg/kg). Eturauhasen atrofiaa ja siihen liittyvää sekretoristen rakkuloiden määrän pienenemistä, kivesten degeneraatiota, oligospermiaa ja lisääntynyttä lisäkivesjäänteiden esiintymistä todettiin koirilla altistustasoilla, jotka olivat 0,41 - 0,69-kertaiset ihmisten kliinisiin AUC-tasoihin nähden. Nämä muutokset eivät korjaantuneet täysin 4 viikon toipumisajan kuluessa.

Eläinkokeiden perusteella todennäköisyyttä sille, että panobinostaatti lisäisi sikiökuolemien ja luuston kehityshäiriöiden riskiä, pidetään suurena. Alkio- ja sikiökuolleisuuden sekä luuston kehityshäiriöiden (ylimääräiset rintalastan jaokkeet, ylimääräiset kylkiluut, tavallista runsaammat vähäiset luustomuutokset, luutumisen viivästyminen ja rintalastan jaokkeiden muutokset) lisääntymistä todettiin altistustasoilla, jotka olivat $> 0,25$ -kertaiset ihmisten kliiniseen AUC-tasoon nähden.

Panobinostaatin vaikutusta synnytykseen ja syntymänjälkeiseen kehittymiseen ja kasvuun ei ole arvioitu eläintutkimuksin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Magnesiumstearaatti
Mannitoli
Mikrokiteinen selluloosa
Esigelatinoitu (maissi) tärkkelys

Kapselin kuori

Farydak 10 mg kova kapseli

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Briljanttisininen FCF (E133)
Keltainen rautaoksidi (E172)

Farydak 15 mg kova kapseli

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

Farydak 20 mg kova kapseli

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)

Painomuste

Musta rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli (E1520)
Shellakkakiille

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PCTFE/Alu-läpipainolevy, jossa 6 kapselia.

Pakkauksissa 6, 12 tai 24 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Farydak 10 mg kovat kapselit

EU/1/15/1023/001-003

Farydak 15 mg kovat kapselit

EU/1/15/1023/004-006

Farydak 20 mg kovat kapselit

EU/1/15/1023/007-009

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28. elokuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>

LIITE II

- A. VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN
VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI
RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Farydakin lanseerausta myyntiluvan haltijan (MAH) tulee jokaisessa jäsenvaltiossa sopia koulutusohjelman sisällöstä ja toteutustavasta kansallisen viranomaisen kanssa, mukaan lukien kommunikaatiovälineet, jakelukanavat ja muut ohjelman muodot.

Koulutusohjelman tavoitteena on lääkitysvirheiden välttäminen.

Myyntiluvan haltijan tulee varmistaa, että jokaisessa jäsenmaassa jossa Farydak on kaupan, kaikilla potilailla/hoitajilla jotka todennäköisesti käyttävät Farydokia, on saatavilla tai heille toimitetaan seuraava koulutusmateriaali:

- Potilasohje

Potilasohjeen tulee sisältää:

- Pakkausseloste
- Potilaskortti
- **Potilaskortin** tulee sisältää seuraavia ydinasioita koskevat ohjeet:
 - Potilaskorttiin perehtyminen: tämä osio sisältää yleiskatsauksen potilaskortista ja sen käyttötarkoituksesta.
 - Potilaskortin käyttäminen: tämä osio sisältää yleiskatsauksen siitä miten potilaskorttia käytetään.
 - Lääkkeen ohjeidenmukainen käyttö: tässä osiossa ohjeistetaan miten potilaskorttia täytetään.
 - Suositus ottaa potilaskortti mukaan jokaiselle käynnille: tässä osiossa muistutetaan potilasta ottamaan potilaskortti mukaan jokaiselle lääkärikäynnille.
 - Taulukko, josta näkee hoitajakson päiväkohtaisen ohjelman ja jossa on tilaa potilaan omille lääkkeenottoa koskeville merkinnöille.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Farydak 10 mg kova kapseli
panobinostaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää vedetöntä panobinostaattilaktaattia vastaten 10 mg panobinostaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kapseli, kova

6 kapselia
12 kapselia
24 kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

| | |
|------------------|-------------|
| EU/1/15/1023/001 | 6 kapselia |
| EU/1/15/1023/002 | 12 kapselia |
| EU/1/15/1023/003 | 24 kapselia |

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Farydak 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Farydak 10 mg kapseli
panobinostaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

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

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Farydak 15 mg kova kapseli
panobinostaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää vedetöntä panobinostaattilaktaattia vastaten 15 mg panobinostaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kapseli, kova

6 kapselia
12 kapselia
24 kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

| | |
|------------------|-------------|
| EU/1/15/1023/004 | 6 kapselia |
| EU/1/15/1023/005 | 12 kapselia |
| EU/1/15/1023/006 | 24 kapselia |

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Farydak 15 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Farydak 15 mg kapseli
panobinostaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

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

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Farydak 20 mg kova kapseli
panobinostaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää vedetöntä panobinostaattilaktaattia vastaten 20 mg panobinostaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kapseli, kova

6 kapselia
12 kapselia
24 kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

| | |
|------------------|-------------|
| EU/1/15/1023/007 | 6 kapselia |
| EU/1/15/1023/008 | 12 kapselia |
| EU/1/15/1023/009 | 24 kapselia |

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Farydak 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Farydak 20 mg kapseli
panobinostaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

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

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Farydak 10 mg kapseli, kova
Farydak 15 mg kapseli, kova
Farydak 20 mg kapseli, kova
panobinostaatti

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Farydak on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Farydokia
3. Miten Farydokia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Farydakin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Farydak on ja mihin sitä käytetään

Mitä Farydak on

Farydak on syöpälääke, jonka vaikuttava aine, panobinostaatti, kuuluu ns. pan-deasetylaasin estäjien lääker ryhmään.

Mihin Farydokia käytetään

Farydokia käytetään harvinaisen verisyövän, multippelin myelooman, hoitoon aikuispotilaille. Multippeli myelooma on plasmaselujen (eräs veriselutyypin) häiriö, jolloin niitä muodostuu luuytimessä hallitsemattomasti.

Farydak estää pahanlaatuisten plasmaselujen kasvun ja vähentää syöpäselujen määrää.

Farydokia käytetään aina yhdessä kahden muun lääkkeen, bortetsomibin ja deksametasonin, kanssa.

Jos sinulla on kysyttävää Farydakin vaikutuksesta tai siitä, miksi sinulle on annettu sitä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Farydakia

Älä ota Farydakia

- jos olet allerginen panobinostaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos imetät.

Varoitukset ja varotoimet

Noudata kaikkia lääkärin antamia ohjeita huolellisesti.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Farydakia:

- jos sinulla on maksavaivoja tai sinulla on ollut maksasairaus.
- jos sinulla on sydänvaivoja tai rytmihäiriöitä, kuten epäsäännöllinen sydämen syke tai niin kutsuttu pitkän QT-ajan oireyhtymä.
- jos sinulla on bakteeri-, virus- tai sienitulehdus.
- jos sinulla on ruoansulatuskanavan vaivoja, kuten ripulia, pahoinvointia tai oksentelua.
- jos sinulla on veren hyytymishäiriö.

Ilmoita Farydak-hoidon aikana heti lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle:

- jos havaitset ruoansulatuskanavan vaivojen oireita.
- jos havaitset maksavaivojen oireita.
- jos havaitset infektion oireita.
- jos havaitset sydänvaivojen oireita.

Näihin liittyvät oireet on lueteltu kohdassa 4, Mahdolliset haittavaikutukset.

Jos sinulla ilmenee haittavaikutuksia, lääkärin on ehkä muutettava annosta, keskeytettävä Farydak-hoito väliaikaisesti tai lopetettava hoito pysyvästi.

Seuranta Farydak-hoidon aikana

Farydak-hoidon aikana tehdään säännöllisesti verikokeita. Verikokeiden avulla

- tutkitaan, miten hyvin maksasi toimii (mittaamalla maksassa muodostuvien bilirubiinin ja transaminaasien pitoisuudet veressä).
- tutkitaan tietyt verisoluarvot (valkosolut, punasolut, verihiutaleet).
- tutkitaan elimistön elektrolyyttiarvot (esim. kalium, magnesium, fosfaatti).
- tutkitaan miten hyvin kilpirauhasesi ja aivolisäkkeesi toimivat (mittaamalla kilpirauhashormonitasot veressä).

Myös syketiheys tutkitaan koneella, joka mittaa sydämen sähköistä toimintaa (EKG).

Lapset ja nuoret

Farydakia ei saa käyttää lapsille eikä alle 18-vuotiailla nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Farydak

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee myös valmisteita, joita lääkäri ei ole määrännyt, kuten vitamiineja ja rohdosvalmisteita, sillä niillä saattaa olla yhteisvaikutuksia Farydakin kanssa.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle etenkin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, mm. sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli tai posakonatsoli) ja jotkin bakteerilääkkeet (esim. antibiootit, kuten klaritromysiini tai telitromysiini). Tuberkuloosilääkkeet, kuten rifabutiini tai rifampisiini.
- kouristusten ja kouristuskohtausten pysäyttämiseen tarkoitettuja lääkkeitä (epilepsialääkkeet, kuten karbamatsipiini, perfenatsiini, fenobarbitaali tai fenytoiini).
- HIV-lääkkeet, kuten ritonaviiri tai sakinaviiri.
- masennuslääkkeet, kuten nefatsodoni.
- mäkikuisma, joka on masennuksen hoitoon tarkoitettu kasvirohdos.
- veren hyytymistä estävät lääkkeet, kuten varfariini tai hepariini.

- yskänlääkkeet, kuten dekstrometorfaani.
- rytmihäiriölääkkeet, kuten amiodaroni, disopyramidi, prokaiiniamiidi, kinidiini, propafenoni tai sotaloli.
- lääkkeet, jotka saattavat vaikuttaa sydämeen ei-toivotulla tavalla (QT-ajan pidentyminen), kuten klorokiini, halofantriini, metadoni, moksifloksasiini, bepridiili tai pimotsidi.
- kohonneen verenpaineen hoitoon tarkoitettut lääkkeet, kuten metoprololi tai nebivololi.
- vaikeiden mielenterveysongelmien hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten risperidoni.
- rintasyöpälääkkeet, kuten tamoksifeeni.
- pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten dolasetroni, granisetroni, ondansetroni tai tropisetroni, sillä myös nämä lääkkeet saattavat vaikuttaa sydämeen ei-toivotulla tavalla (QT-ajan pidentyminen).
- atomoksetiini, jota käytetään aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD:n) hoitoon.

Näitä lääkkeitä on käytettävä varoen tai niitä on ehkä vältettävä Farydak-hoidon aikana. Jos käytät jotain näistä lääkkeistä, lääkäri saattaa määrätä sinulle eri lääkettä Farydak-hoidon ajaksi.

Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta, jos et ole varma, onko lääkkeesi jokin edellä luetelluista.

Farydak-hoidon aikana sinun on kerrottava lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle myös, jos sinulle määrätään uutta lääkettä, jota et ole aiemmin käyttänyt.

Farydak ruuan ja juoman kanssa

Älä syö karambolaa, granaattiomena- tai greippiä äläkä juo granaattiomena- tai greippimehua Farydak-hoidon aikana, sillä ne saattavat suurentaa lääkkeen määrää veressä.

Raskaus ja imetys

Mahdollisen sikiökuolema- tai epämuodostumariskin vuoksi Farydokia ei saa ottaa:

- Raskauden aikana
Farydokia ei saa ottaa raskauden aikana, ellei mahdollinen hyöty äidille ole suurempi kuin mahdollinen riski vauvalle. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa. Lääkäri keskustelee kanssasi Farydakin raskauden aikaisen käytön mahdollisista riskeistä.
- Imetyksen aikana
Älä ota Farydokia, jos imetät.

Raskauden ehkäisy naisille ja miehille

Mahdollisen sikiökuolema- tai epämuodostumariskin vuoksi sinun on käytettävä seuraavia ehkäisykeinoja Farydak-hoidon ajan:

- Farydokia käyttävät naiset
Seksuaalisesti aktiivisten naisten on tehtävä raskaustesti ennen Farydak-hoidon aloittamista ja käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää Farydak-hoidon aikana. Ehkäisyä on käytettävä myös kolmen kuukauden ajan Farydak-hoidon päättymisen jälkeen. Lääkäri keskustelee kanssasi sinulle sopivimmasta menetelmästä. Jos käytät hormonaalista ehkäisyä, sinun on lisäksi käytettävä lääkkeetöntä ehkäisyä (kuten kondomia tai pessaria).
- Farydokia käyttävät miehet
Seksuaalisesti aktiivisten miesten on käytettävä kondomia Farydak-hoidon aikana. Kondomia on käytettävä myös kuuden kuukauden ajan Farydak-hoidon päättymisen jälkeen. Jos kumppanisi on hedelmällisessä iässä, hänenkin on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Kerro lääkärille heti, jos kumppanisi tulee raskaaksi Farydak-hoitosi aikana tai kuuden kuukauden kuluessa Farydak-hoitosi päättymisestä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Farydakilla saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos koet huimausta tämän lääkkeen käytön yhteydessä, älä aja autoa äläkä käytä koneita tai työkaluja.

3. Miten Farydokia otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annostus

- Farydokia otetaan 21 päivän aikana (2 hoitoviikkoa ja 1 viikon tauko). Tätä kutsutaan hoitojaksoksi.
- Lääkettä ei oteta joka päivä.
- Lääkärin antamista ohjeista riippuen Farydak-annoksesi on joko 20 mg tai 15 mg tai 10 mg. Annos otetaan kerran päivässä 21 päivän mittaisen hoitojakson päivinä 1, 3, 5, 8, 10 ja 12.
- Älä ota Farydokia viikolla 3.
- Viikon 3 jälkeen aloitat uuden hoitojakson sen mukaan, miten esitetään alla olevissa taulukoissa 1 ja 2. Hoitojaksoja 1 - 8 varten, ks. taulukko 1; hoitojaksoja 9 - 16 varten, ks. taulukko 2.

Taulukko 1 Farydakin ja bortetsomibin sekä deksametasonin yhdistelmähoidon annostelun suositeltu aikataulu (hoitojaksot 1–8)

| Hoitojaksot 1–8 (3 viikon hoitojaksot) | Viikko 1 Päivät | | | | | | Viikko 2 Päivät | | | | | | Viikko 3 |
|---|--------------------|---|---|---|---|--|--------------------|---|----|----|----|--|----------|
| Farydak | 1 | | 3 | | 5 | | 8 | | 10 | | 12 | | Tauko |
| Bortetsomibi | 1 | | | 4 | | | 8 | | | 11 | | | Tauko |
| Deksametasoni | 1 | 2 | | 4 | 5 | | 8 | 9 | | 11 | 12 | | Tauko |

Taulukko 2 Farydakin ja bortetsomibin sekä deksametasonin yhdistelmähoidon annostelun suositeltu aikataulu (hoitojaksot 9–16)

| Hoitojaksot 9–16 (3 viikon hoitojaksot) | Viikko 1 Päivät | | | | | | Viikko 2 Päivät | | | | | | Viikko 3 |
|--|--------------------|---|---|--|---|--|--------------------|---|----|--|----|--|----------|
| Farydak | 1 | | 3 | | 5 | | 8 | | 10 | | 12 | | Tauko |
| Bortetsomibi | 1 | | | | | | 8 | | | | | | Tauko |
| Deksametasoni | 1 | 2 | | | | | 8 | 9 | | | | | Tauko |

Lääkäri kertoo sinulle tarkasti, montako Farydak-kapselia sinun on otettava. Älä muuta annosta keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

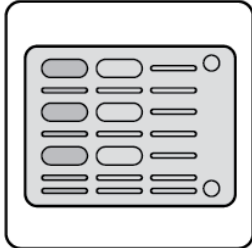
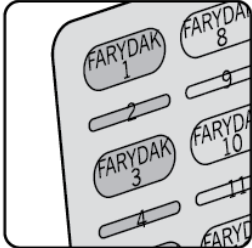
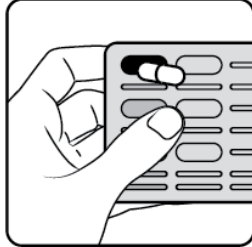
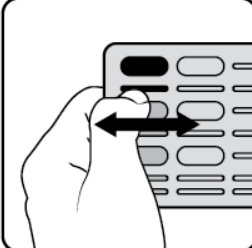
Ota Farydak kerran vuorokaudessa, samaan aikaan joka päivä ja vain hoitoaikataulun mukaisina päivinä.

Lääkkeen ottaminen

- Kapselit nielaistaan kokonaisina vesilasillisen kera.
- Lääke voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.
- Kapseleita ei saa pureskella eikä murskata.

Jos oksennat Farydak-kapselien nielemisen jälkeen, älä ota lisää kapseleita ennen seuraavaa hoitoaikataulun mukaista annosta.

Miten Farydak läpipainopakkausta käytetään

| | |
|---|---|
|  | Yksi Farydak läpipainopakkaus = 3 viikkoa = 1 hoitajakso |
|  | Hoitotakson päivät on numeroitu läpipainopakkaukseen. Ota Farydak päivinä 1, 3 ja 5 sekä päivinä 8, 10 ja 12. |
|  | Paina Farydak-kapseli ulos taskustaan viikon 1 päivinä 1, 3 ja 5 ja viikon 2 päivinä 8, 10 ja 12. |
|  | Viillä tyhjä kapselitasku kynnelläsi auki niinä päivinä, jolloin sinun ei tarvitse ottaa Farydokia, mukaan lukien viikon 3 lepojakso. Tämä helpottaa sinua pysymään oikeassa hoitoaikataulussa. |

Farydak-hoidon kesto

Jatka Farydakin ottamista niin pitkään kuin lääkäri on määrännyt. Kyseessä on pitkäaikaishoito, joka muodostuu 16 hoitotaksosta (48 viikkoa). Lääkäri seuraa tilaasi varmistaakseen, että hoito tehoaa. Jos sinulla on kysyttävää Farydak-hoidon kestosta, käänny lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan puoleen.

Jos otat enemmän Farydokia kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa enemmän kapseleita kuin sinun pitäisi tai jos joku toinen ottaa vahingossa lääkkettäsi, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai mene sairaalaan. Ota pakkaus ja tämä pakkausseloste mukaasi. Saatat tarvita lääkärinhoitoa.

Jos unohtat ottaa Farydokia

- Jos tavanomaisesta lääkkeenottoajankohdasta on kulunut alle 12 tuntia, ota väliin jäänyt annos heti, kun muistat asian. Jatka sitten lääkkeenottoa normaaliin tapaan.
- Jos tavanomaisesta lääkkeenottoajankohdasta on kulunut yli 12 tuntia, jätä unohtunut annos väliin. Jatka sitten lääkkeenottoa normaaliin tapaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Älä koskaan ota väliin jäänyttä Farydak-annosta taukopäivinä, jolloin Farydak-annosta ei hoitoaikataulun mukaan oteta.

Kerro lääkärille kaikista annoksista, jotka ovat jääneet väliin minkä tahansa 21-päiväisen hoitajakson aikana.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin haittavaikutukset saattavat olla vakavia

LOPETA Farydak-lääkkeen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos koet jotakin seuraavista:

- hengitys- tai nielemisvaikeus; kasvojen, huulten, kielen tai nielun turvotus; ihon voimakas kutina, johon liittyy punoittava ihottuma tai koholla olevia paukamia (mahdollisia allergisen reaktion merkkejä) voimakas päänsärky, heikotus tai raajojen tai kasvojen halvaus, puhevaikeus, äkillinen tajunnan menetys (voivat johtua hermostovaivoista, kuten verenvuodosta tai turvotuksesta kallon sisällä aivoissa)
- hengityksen nopeutuminen, huimaus
- äkillinen ja voimakas rintakipu, väsymys, epäsäännöllinen sydämen syke (mahdollisia sydänkohtauksen oireita)
- veriyskökset, verisen eritteen tulo nenästä (keuhkoverenvuodon oireita)
- verioksennus, mustat tai veriset ulosteet, verenvuoto peräaukosta, yleensä ulosteessa tai ulostamisen yhteydessä (ruoansulatuskanavan verenvuodon oireita)
- hengitysvaikeus, johon liittyy suun ympäristön sinerrys, saattaa johtaa tajunnan menetykseen (vakavan keuhkovaivan oire)
- kuume, rintakipu, sydämen sykkeen nopeutuminen, verenpaineen aleneminen, hengenahdistus tai hengityksen nopeutuminen (verenmyrkytyksen oire)
- rintakipu tai epämurkava tunne rinnassa, sydämen sykkeen muutokset (nopeutuminen tai hidastuminen), sydämentykytys, pyöritys, pyörtyminen, huimaus, huulten sinerrys, hengenahdistus, alaraajojen tai ihon turvotus (sydänvaivojen oireita)

Kerro heti lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

- maha- tai vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, oksentelu, mustat tai veriset ulosteet, ummetus, närästys, vatsan turvotus tai pullotus (ruoansulatuskanavan vaivojen oireita)
- uudet tai pahenevat oireet, kuten yskä, johon voi liittyä limaneritystä, kuume, vaikeutunut tai kivulias hengitys, hengityksen vinkuminen, rintakipu hengittäessä, hengenahdistus tai hengitysvaikeus, kipu tai polte virtsatessa, virtsaamistarpeen voimistuminen, verivirtsaisuus (keuhko- tai virtsatietulehduksen oireita)
- infektiosta johtuva kuume, kurkkukipu tai suun haavaumat (joiden syynä voi olla veren valkosolun määrän niukkuus)
- äkillinen ihonalainen verenvuoto tai mustelmanmuodostus (joiden syynä voi olla verihiutale määrän niukkuus)
- ripuli, vatsakipu, kuume (paksusuolitulehduksen oireita)
- pyöritys, etenkin seisomaan noustessa (matalan verenpaineen oire)
- jano, niukka virtsaneritys, painonlasku, ihon kuivuus ja punakkuus, ärtyneisyys (nestehukan oireita)
- nilkkojen turvotus (jonka syynä voi olla veren albumiinipitoisuuden niukkuus)
- väsymys, kutina, ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus, pahoinvointi tai oksentelu, ruokahaluttomuus, kipu mahan oikealla puolella, virtsan tummuus tai ruskeus, verenvuoto- tai mustelma-alttius (maksavaivan oireita)
- voimakkaasti vähentynyt virtsaneritys, jalkojen turvotus (munuaisvaivan oireita)
- lihasheikkous, lihaskouristukset, poikkeava sydämen syke (joiden syynä voi olla veren kaliumpitoisuuden muuttuminen)

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Jos jokin jäljempänä mainituista haittavaikutuksista muuttuu vaikeaksi, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Hyvin yleiset (yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- väsymys, ihon kalpeus. Nämä voivat johtua veren punasolumäärän niukkuudesta.
- ruokahalun heikentyminen tai painonlasku
- nukahtamis- tai univaikeudet (unettomuus)
- päänsärky
- huimaus, väsymys tai heikotus
- oksentelu, pahoinvointi, vatsavaivat, ruoansulatushäiriöt
- jalkojen tai käsivarsien turvotus
- veren fosfaatti- tai natriumarvon pieneneminen

Yleiset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- ihottuma, johon liittyy pienten nesterakkuloiden muodostus punoittavalla iholla, suussa tai ikenissä (mahdollisesti vaikean virusinfektion oireita)
- korvatulehdus, nenäverenvuoto tai silmänvalkuaisen verenvuoto, mustelmanmuodostus, infektion aiheuttama ihotulehdus (ihottuma, ihon punoitus)
- vatsakipu, ripuli, vatsan turvotus tai pullotus (mahan limakalvotulehduksen oireita)
- suun hiiwasienitulehdus
- jano, runsas virtsaneritys, ruokahalun voimistuminen ja samanaikainen painonlasku, väsymys (kohonneiden verensokeriarvojen oireita)
- nopea painonnousu, käsien, nilkkojen, jalkaterien tai kasvojen turvotus (nesteen kertymisen oireita)
- veren kalsiumpitoisuuden pieneneminen, joka aiheuttaa joskus lihaskrampeja
- hallitsematon vapina
- sydämentykytys
- naksahdus, rahina tai rohina keuhkoissa hengittäessä
- huulten halkeilu ja rohtuminen
- suun kuivuus ja makuaistin muutokset
- ilmavaivat
- nivelkipu tai -tulehdus
- verivirtsaisuus (munuaisvaivan oire)
- virtsankarkailu
- vilunväristykset
- painonnousu, väsymys, hiustenlähtö, lihasheikkous, viluisuus (kilpirauhasen vajaatoiminnan oireita)
- yleinen huonovointisuus
- veren virtsahappopitoisuuden suureneminen
- veren magnesiumpitoisuuden pieneneminen
- kreatiniinin pitoisuuden suureneminen veressä
- maksan alaniiniaminotransferaasi (ALAT)-, aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)- tai alkalisen fosfataasin (AFOS) entsyymiarvojen suureneminen veressä

Melko harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- punaiset tai sinipunaiset, litteät pistemäiset täplät ihossa

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Farydakin säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Säilytä alle 30 °C.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
- Älä ota tätä lääkettä, jos pakkaus on vahingoittunut tai näyttää avatulta.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Farydak sisältää

- Vaikuttava aine on panobinostaatti.
- Yksi Farydak 10 mg kova kapseli sisältää 10 mg panobinostaattia. Muut aineet ovat: magnesiumstearaatti, mannitoli, mikrokiteinen selluloosa, esigelatinoitu tärkkelys, liivate, titaanidioksidi (E171), briljanttisininen FCF (E133), keltainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli (E1520), shellakkakiille.
- Yksi Farydak 15 mg kova kapseli sisältää 15 mg panobinostaattia. Muut aineet ovat: magnesiumstearaatti, mannitoli, mikrokiteinen selluloosa, esigelatinoitu tärkkelys, liivate, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli (E1520), shellakkakiille.
- Yksi Farydak 20 mg kova kapseli sisältää 20 mg panobinostaattia. Muut aineet ovat: magnesiumstearaatti, mannitoli, mikrokiteinen selluloosa, esigelatinoitu tärkkelys, liivate, titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli (E1520), shellakkakiille.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Farydak 10 mg kovat kapselit ovat vaaleanvihreitä, läpinäkymättömiä kapseleita (15,6 - 16,2 mm), joissa on valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta; kapselin hattuosaa kiertää mustalla musteella painettu merkintä ”LBH 10 mg”, ja sen runko-osaa kiertää kaksi mustalla musteella painettua raitaa. Läpipainopakkaus.

Farydak 15 mg kovat kapselit ovat oransseja, läpinäkymättömiä kapseleita (19,1 - 19,7 mm), joissa on valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta; kapselin hattuosaa kiertää mustalla musteella painettu merkintä ”LBH 15 mg”, ja sen runko-osaa kiertää kaksi mustalla musteella painettua raitaa. Läpipainopakkaus.

Farydak 20 mg kovat kapselit ovat punaisia, läpinäkymättömiä kapseleita (19,1 - 19,7 mm), joissa on valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta; kapselin hattuosaa kiertää mustalla musteella painettu merkintä ”LBH 20 mg”, ja sen runko-osaa kiertää kaksi mustalla musteella painettua raitaa. Läpipainopakkaus.

Saatavilla on seuraavat pakkauskoot: läpipainopakkauksissa 6, 12 tai 24 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

Valmistaja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

SIA „Novartis Baltics“ Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>