

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Farydak 10 mg твърди капсули  
Farydak 15 mg твърди капсули  
Farydak 20 mg твърди капсули

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

### Farydak 10 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа безводен панобиностатов лактат, еквивалентен на 10 mg панобиностат (panobinostat).

### Farydak 15 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа безводен панобиностатов лактат, еквивалентен на 15 mg панобиностат (panobinostat).

### Farydak 20 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа безводен панобиностатов лактат, еквивалентен на 20 mg панобиностат (panobinostat).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда капсула (капсула)

### Farydak 10 mg твърди капсули

Светлозелена непрозрачна твърда желатинова капсула (15,6–16,2 mm), съдържаща бял до почти бял прах, радиално маркирана с “LBH 10 mg” с черно мастило върху капачето и две радиални линии с черно мастило върху тялото.

### Farydak 15 mg твърди капсули

Оранжева непрозрачна твърда желатинова капсула (19,1–19,7 mm), съдържаща бял до почти бял прах, радиално маркирана с “LBH 15 mg” с черно мастило върху капачето и две радиални линии с черно мастило върху тялото.

### Farydak 20 mg твърди капсули

Червена непрозрачна твърда желатинова капсула (19,1–19,7 mm), съдържаща бял до почти бял прах, радиално маркирана с “LBH 20 mg” с черно мастило върху капачето и две радиални линии с черно мастило върху тялото.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Farydak в комбинация с бортезомиб и дексаметазон е показан за лечение на възрастни пациенти

с рецидивиращ и/или рефрактерен мултиплен миелом, при които са проведени поне две предшествващи схеми на лечение с бортезомиб и имуномодулиращо средство.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Farydak трябва да бъде започнато от лекар с опит в прилагането на противораково лечение.

### Дозировка

Препоръчителната начална доза на панобиностат е 20 mg, приети веднъж дневно на ден 1, 3, 5, 8, 10 и 12 от 21-дневния цикъл на лечение. Пациентите трябва бъдат лекувани първоначално в продължение на осем цикъла. Препоръчва се пациентите, при които се наблюдава клинична полза, да продължат лечението в продължение на още осем цикъла. Общата продължителност на лечението е до 16 цикъла (48 седмици).

Панобиностат се прилага в комбинация с бортезомиб и дексаметазон, както е показано в Таблицы 1 и 2. Необходима е справка с кратките характеристики на бортезомиб и дексаметазон преди започване на комбинираното лечение, за да се оцени, дали е необходимо намаляване на дозата.

Препоръчителната доза на бортезомиб е 1,3 mg/m<sup>2</sup>, приложени като инжекция.  
Препоръчителната доза на дексаметазон е 20 mg, приети перорално след хранене.

**Таблица 1 Препоръчителна схема на прилагане на панобиностат в комбинация с бортезомиб и дексаметазон (цикли 1-8)**

Цикли 1-8 (3-седмични цикли)	Седмица 1 Дни						Седмица 2 Дни						Седмица 3
	1	2	3	4	5	6	8	9	10	11	12	13	
Farydak													Почивка
Бортезомиб													Почивка
Дексаметазон													Почивка

**Таблица 2 Препоръчителна схема на прилагане на панобиностат в комбинация с бортезомиб и дексаметазон (цикли 9-16)**

Цикли 9-16 (3-седмични цикли)	Седмица 1 Дни						Седмица 2 Дни						Седмица 3
	1	2	3	4	5	6	8	9	10	11	12	13	
Farydak													Почивка
Бортезомиб													Почивка
Дексаметазон е													Почивка

### Препоръки за проследяване

#### *Кръвна картина*

Необходимо е изследване на пълна кръвна картина преди започване на лечението с панобиностат. Изходният брой на тромбоцитите трябва да бъде  $\geq 100 \times 10^9/l$ , а изходният абсолютен брой на неутрофилите (ANC)  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ . Необходимо е често проследяване на пълната кръвна картина по време на лечението (по-специално преди прилагането на всяка инжекция бортезомиб, т.е на ден 1, 4, 8 и 11 при цикли 1 до 8 и на ден 1 и 8 при цикли 9 до 16), особено за поява на тромбоцитопения (вж. точка 4.4). Преди започването на всеки цикъл на лечение с панобиностат в комбинация с бортезомиб и дексаметазон, тромбоцитният брой трябва да бъде поне  $\geq 100 \times 10^9/l$  (вж. точка 4.4). Допълнително изследване на пълна кръвна картина трябва да се има предвид по време на „почивката“, напр. на ден 15 и/или 18, особено при пациенти на възраст  $\geq 65$  години и пациенти, чиито изходен тромбоцитен брой е бил под  $150 \times 10^9/l$ .

### *ЕКГ*

Панобиностат може да удължи QTc интервала (вж. точка 4.4). Поради тази причина е необходимо да се направи ЕКГ преди започване на лечението, след което да се прави периодично преди започването на всеки цикъл на лечение. QTcF трябва да бъде <480 msec преди започване на лечението с панобиностат (вж. по-долу точката за коригиране на дозата и точка 4.4).

### *Електролити в кръвта*

Нивата на електролитите в кръвта, по-специално на калия, магнезия и фосфора, трябва да бъдат измерени на изходно ниво и да бъдат периодично проследявани, според клиничните показания, особено при пациенти с диария. Отклоненията в нивата трябва да бъдат коригирани, според клиничните показания (вж. точка 4.4).

### *Чернодробни функционални тестове*

Чернодробната функция трябва да бъде оценена преди започване на лечението и редовно по време на лечението, според клиничните показания, особено при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

### *Тиреоидни функционални тестове*

Съобщава се за наличие на лек хипотиреозидизъм при пациенти, лекувани с панобиностат + бортезомиб + дексаметазон в проучване D2308; при някои пациенти се е наложило лечение (вж. точка 4.4). Необходимо е проследяване на функцията на щитовидната жлеза и хипофизата, чрез определяне на нивата на хормоните (напр. свободен T4 и TSH), съгласно клиничните показания.

### *Коригиране на дозата*

Може да е необходимо коригиране на дозата и/или схемата на лечение въз основа на индивидуалната поносимост. Необходима е клинична преценка, как да се продължи лечението, ако пациентът получи нежелана лекарствена реакция.

Ако е необходимо намаляване на дозата, дозата на панобиностат трябва да се намали на стъпки по 5 mg (т.е. от 20 mg на 15 mg или от 15 mg на 10 mg). Дозата не трябва да бъде намалявана под 10 mg и трябва да се запази същата схема на прилагане (3-седмичен цикъл на лечение).

### *Тромбоцитопения*

Броят на тромбоцитите трябва да бъде проследен преди прилагането на всяка доза бортезомиб (т.е. на ден 1, 4, 8 и 11 при цикли 1-8, виж Таблица 1, и на ден 1 и 8 при цикли 9-16, виж Таблица 2). Ако пациентите получат тромбоцитопения, може да се наложи временно спиране на панобиностат и последващо намаляване на дозата (вж. Таблица 3). При пациенти с тромбоцитен брой <math> < 50 \times 10^9 / l < /math> (усложнен с кървене) или <math> < 25 \times 10^9 / l < /math>, лечението с Farydak трябва да бъде спряно и възобновено с намалена доза при възстановяване на тромбоцитния брой до <math> \geq 50 \times 10^9 / l < /math>. Броят на тромбоцитите трябва да бъде проследяван поне два пъти седмично, докато достигне <math> \geq 50 \times 10^9 / l < /math>. Може да е необходима трансфузия на тромбоцити, ако има клинични показания (вж. точка 4.4). Може да се обмисли преустановяване на лечението, ако няма подобрение по отношение на тромбоцитопенията, въпреки описаните по-долу промени в лечението, и/или ако пациентът се нуждае от многократни трансфузии на тромбоцити. В допълнение, може да се обмисли коригиране на дозата на бортезомиб (вж. КХП на бортезомиб и Таблица 3).

**Таблица 3 Препоръки за промяна на дозата при тромбоцитопения**

Степен на тромбоцитопенията в деня на лечението	Промяна на началната доза на панобиностат	Доза на панобиностат при възстановяване до тромбоцитопения степен 2 ( $\geq 50 \times 10^9/l$ )	Промяна в началната доза на бортезомиб	Доза на бортезомиб при възстановяване до тромбоцитопения степен 2 ( $\geq 50 \times 10^9/l$ )	
				1 пропуснатата доза	Повече от 1 пропуснатата доза
Степен 3 Тромбоцити $< 50 \times 10^9/l$ с кървене	Пропуснете една доза	Подновете лечението при намалена доза	Пропуснете една доза	Подновете лечението при същата доза	Подновете лечението при намалена доза
Степен 4 Тромбоцити $< 25 \times 10^9/l$	Пропуснете една доза	Подновете лечението при намалена доза	Пропуснете една доза	Подновете лечението при същата доза	Подновете лечението при намалена доза

*Гастроинтестинална токсичност*

Гастроинтестиналната токсичност е много честа при пациентите на лечение с панобиностат. При пациентите, които получат диария и гадене или повръщане, може да е необходимо временно спиране на лечението или намаляване на дозата, както е описано в Таблица 4.

**Таблица 4 Препоръки за промяна на дозата при гастроинтестинална токсичност**

Нежелана лекарствена реакция	Степен в деня на лечението	Промяна на началната доза на панобиностат	Доза на панобиностат при възстановяване до степен $\leq 1$	Промяна в началната доза на бортезомиб	Доза на бортезомиб при възстановяване до степен $\leq 1$
Диария	Степен 2 въпреки приема на антидиарийен продукт	Пропуснете една доза	Подновете лечението при същата доза	Пропуснете една доза	Подновете лечението при намалена доза или променете приема на веднъж седмично
	Степен 3 въпреки приема на антидиарийен продукт	Пропуснете една доза	Подновете лечението при същата доза	Пропуснете една доза	Подновете лечението при намалена доза или продължете със същата доза, при схема на прилагане веднъж седмично
	Степен 4 въпреки приема на антидиарийен продукт	Окончателно преустановяване на приема		Окончателно преустановяване на приема	

При първите признаци, като коремни спазми, кашави изпражнения или поява на диария, се препоръчва пациентите да бъдат лекувани с антидиарийни лекарствени продукти (напр. лоперамид).

В случай на гадене степен 3 или повръщане степен 3 или 4, въпреки прилагането на антиеметици, лечението с панобиностат трябва временно да се преустанови и да се възобнови при намалена доза след възстановяване до степен 1.

Профилактично антиеметици трябва да се прилагат по преценка на лекуващия лекар и съгласно местната практика (вж. точка 4.4).

### Неутропения

При неутропения може да се наложи временно или трайно намаляване на дозата. Указанията относно прекъсването на приема и намаляването на дозата на панобиностат са описани в Таблица 5.

**Таблица 5 Препоръки за промяна на дозата при неутропения**

Степен на неутропенията в деня на лечението	Промяна на началната доза на панобиностат	Доза на панобиностат при възстановяване до неутропения степен 2 (<1,5-1,0 x 10 <sup>9</sup> /l)	Промяна в началната доза на бортезомиб	Доза на бортезомиб при възстановяване до неутропения степен 2 (<1,5-1,0 x 10 <sup>9</sup> /l)
Неутропения степен 3 (<1,0-0,5 x 10 <sup>9</sup> /l)	Пропуснете една доза	Продължете със същата доза	Пропуснете една доза	Продължете със същата доза
Неутропения степен 4 (<0,5 x 10 <sup>9</sup> /l) или фебрилна неутропения (<1,0 x 10 <sup>9</sup> /l и фебрилитет ≥38,5°C)	Пропуснете една доза	Продължете при намалена доза	Пропуснете една доза	Продължете със същата доза

В случай на неутропения степен 3 или 4, лекуващият лекар трябва да прецени необходимостта от прилагане на растежни фактори (напр. G-CSF) съгласно местните ръководства. Може да се обмисли преустановяване на лечението, ако не настъпи подобрене по отношение на неутропенията, въпреки промяната на дозата и/или въпреки прилагането на лечение с гранулоцит-колониостимулиращ фактор, съгласно местната лечебна практика и терапевтични ръководства и/или в случай на сериозни вторични инфекции.

### Удължаване на QTc

В случай на удължен QT интервал, преди започване на лечението с панобиностат (QTcF ≥480 msec на изходно ниво), започването на лечението трябва да бъде отложено докато средният QTcF не стане отново <480 msec. В допълнение, всички отклонения в стойностите на серумния калий, магнезий или фосфор трябва да бъдат коригирани, преди започване на лечението с Farydak (вж. точка 4.4). В случай на удължаване на QT по време на лечението:

- Дозата трябва да се пропусне, ако QTcF е ≥480 msec или над 60 msec спрямо изходния.
- Ако удълженият QT претърпи обратно развитие в рамките на 7 дни, подновете лечението със същата доза отпреди появата на удължения QT или с намалена доза, ако отново настъпи удължаване на QT.
- Ако удълженият QT не претърпи обратно развитие в рамките на 7 дни, лечението трябва да се преустанови.
- Ако стойността на QTcF е над 500 msec, лечението с Farydak трябва да се преустанови окончателно.

### Други нежелани лекарствени реакции

При пациенти, които получат тежки нежелани лекарствени реакции, различни от тромбоцитопения, гастроинтестинална токсичност, неутропения или удължаване на QTc, препоръките са следните:

- При повторна поява на токсичност степен 2 по СТС или степен 3 и 4 – пропуснете приема на дозата докато не настъпи възстановяване до степен ≤1 по СТС и продължете лечението с намалена доза.
- При повторна поява на токсичност степен 3 или 4 по СТС – може да е необходимо допълнително намаляване на дозата след възстановяване до степен ≤1 на нежеланата

реакция.

### Специални популации

#### *Пациенти с бъбречно увреждане*

Плазмената експозиция на панобиностат не се повлиява при раково болни пациенти с лека до тежка степен на бъбречно увреждане. Поради тази причина не е необходимо коригиране на началната доза. Панобиностат не е проучван при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ТБН) или при пациенти на диализа (вж. точка 5.2).

#### *Пациенти с чернодробно увреждане*

Клинично изпитване при раково болни пациенти с нарушена чернодробна функция показва, че плазмената експозиция на панобиностат се повишава с 43% (1,4 пъти) и със 105% (2 пъти) съответно при пациенти с лека и умерена степен на чернодробно увреждане. При пациентите с лека степен на чернодробно увреждане, лечението с панобиностат трябва да се започне с намалена доза от 15 mg през първия цикъл на лечение. Може да се обмисли повишаване на дозата от 15 mg на 20 mg въз основа на поносимостта от страна на пациента. При пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане, лечението с панобиностат трябва да се започне с намалена доза от 10 mg през първия цикъл на лечение. Може да се обмисли повишаване на дозата от 10 mg на 15 mg въз основа на поносимостта от страна на пациента. Честотата на проследяване на тези пациенти по време на лечението с панобиностат трябва да бъде повишена, особено по време на фазата на повишаване на дозата. Панобиностат не трябва да се прилага при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, поради липсата на опит и данни за безопасност при тази популация. Също така трябва да се обмисли коригиране на дозата на бортезомиб (вж. КХП на бортезомиб и Таблица 6).

**Таблица 6 Препоръчителни промени в началната доза при пациенти с чернодробно увреждане**

Степен на чернодробно увреждане*	Ниво на билирубина	Нива на СГОТ (АСАТ)	Промяна в началната доза на панобиностат	Промяна в началната доза на бортезомиб
Лека	≤1,0 x ГГН	>ГГН	Намаляване на дозата на панобиностат на 15 mg през първия цикъл на лечение. Да се обмисли повишаване на дозата на 20 mg през следващите цикли въз основа на поносимостта от страна на пациента.	Няма
	>1,0 x ГГН и ≤1,5 x ГГН	Всякакви		
Умерена	>1,5 x ГГН и ≤3,0 x ГГН	Всякакви	Намаляване на дозата на панобиностат на 10 mg през първия цикъл на лечение. Да се обмисли повишаване на дозата на 15 mg през следващите цикли въз основа на поносимостта от страна на пациента.	Намаляване на дозата на бортезомиб на 0,7 mg/m <sup>2</sup> през първия цикъл на лечение. Да се обмисли повишаване на дозата на 1,0 mg/m <sup>2</sup> или допълнително намаляване на 0,5 mg/m <sup>2</sup> през следващите цикли въз основа на поносимостта от страна на пациента.

СГОТ = серумна глутамат-оксалацетат-трансминаза  
АСАТ = аспартат аминотрансфераза  
ГГН = горна граница на нормата  
\* Въз основа на NCI-СТЕР класификация

### *Старческа популация*

Пациентите на възраст над 65 години имат по-висока честота на определени нежелани реакции и преустановяване на лечението поради нежелани реакции. Препоръчва се по-често проследяване на пациентите на възраст над 65 години, особено за поява на тромбоцитопения и гастроинтестинална токсичност (вж. точки 4.4 и 4.8).

При пациенти на възраст >75 години, в зависимост от общото състояние на пациентите и съпътстващите заболявания, може да се обмисли коригиране на началните дози на отделните лекарства от комбинираната схема на лечение. Лечението с панобиностат може да се започне с доза от 15 mg и ако се понесе добре през първия цикъл на лечение, да се повиши на 20 mg през втория цикъл. Лечението с бортезомиб може да се започне с доза 1,3 mg/m<sup>2</sup> веднъж седмично на ден 1 и 8, а дексаметазон с доза 20 mg на ден 1 и 8.

### *Педиатрична популация*

Няма съответно приложение на панобиностат при педиатрични пациенти на възраст под 18 години за показанието мултиплен миелом (вж. точка 5.2).

### *Силни инхибитори на CYP3A4*

При пациенти, които приемат едновременно лекарствени продукти, които са силни инхибитори на CYP3A и/или Pgp, включително, но не само кетоназол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, саквинавир, телитромицин, позаконазол и нефазодон, дозата на панобиностат трябва да бъде намалена на 10 mg (вж. точка 4.5). Ако е необходимо продължително лечение със силен инхибитор на CYP3A4, може да се обмисли повишаване на дозата на панобиностат от 10 mg на 15 mg въз основа на поносимостта от страна на пациента.

При пациенти с чернодробно увреждане, приемащи едновременно лекарствени продукти, които са силни инхибитори на CYP3A4, лечението с панобиностат трябва да се избягва поради липсата на опит и данни за безопасност при тази пациентска популация.

Не трябва да се започва лечение със силни инхибитори на CYP3A при пациенти, при които е било необходимо намаляване на дозата на панобиностат поради възникване на нежелани реакции. Ако е неизбежно, пациентите трябва да бъдат внимателно проследени и може да се обмисли допълнително намаляване на дозата или преустановяване на лечението, ако е клинично показано (вж. точка 4.5).

### Начин на приложение

Farydak трябва да се приема перорално, веднъж дневно, в точно определени дни според схемата на лечение, по едно и също време на деня. Капсулите трябва да се поглъщат цели с вода, със или без храна (вж. точка 5.2) и не трябва да се отварят, чупят или дъвчат. Ако се пропусне приема на една доза, тя трябва да се приеме в рамките на 12 часа от съответния час за прием. При поява на повръщане, пациентът не трябва да приема допълнителна доза, а трябва да приеме следващата доза в обичайното време.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Кърмене (вж. точка 4.6).

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Панобиностат се прилага като част от комбинирано лечение, поради тази причина е необходима справка с продуктовата информация на бортезомиб и дексаметазон преди започване на лечението с панобиностат.



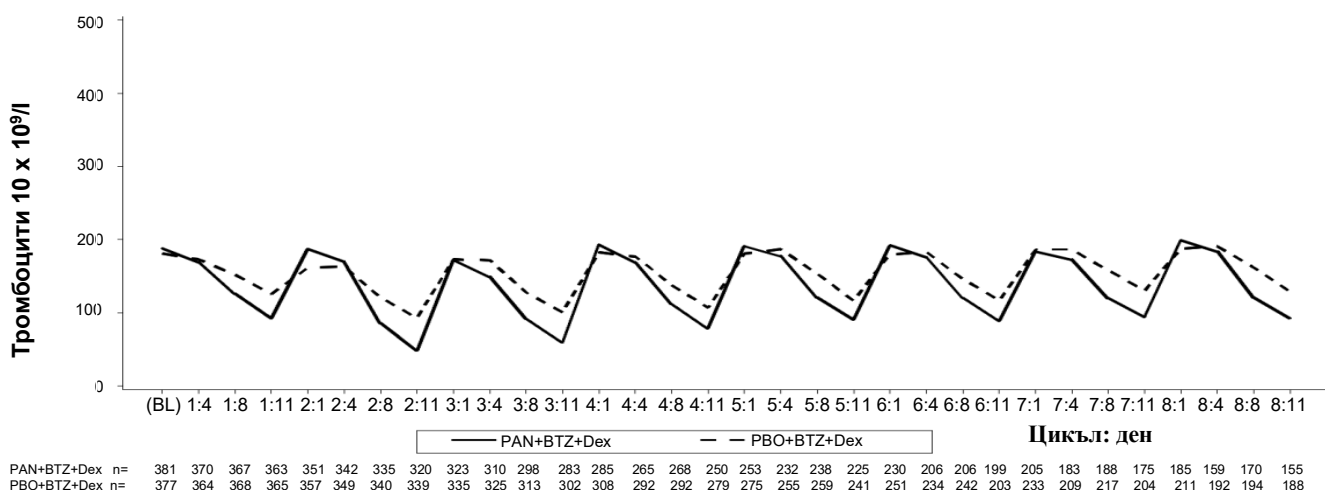
## Намаляване на броя на кръвните клетки

Има съобщения за хематологични нежелани лекарствени реакции, включващи тежка тромбоцитопения, неутропения и анемия (степен 3 до 4 по СТС) при пациенти, лекувани с панобиностат. Поради тази причина е необходимо изследване на пълна кръвна картина преди започване на лечението с панобиностат с често проследяване по време на лечението (по-специално преди прилагането на всяка инжекция бортезомиб, съгласно КХП на бортезомиб).

Броят на тромбоцитите трябва да бъде  $\geq 100 \times 10^9/l$ , а абсолютният брой на неутрофилите  $\geq 1,0 \times 10^9/l$  преди започване на лечението. Броят на тромбоцитите трябва да бъде  $\geq 100 \times 10^9/l$  преди започването на всеки цикъл лечение (вж. точка 4.2).

В проучване фаза III, тромбоцитопенията обикновено претърпява обратно развитие до изходните стойности на тромбоцитите преди началото на следващия 21-дневен цикъл (вж. Фигура 1). Медианата на времето до развитие на тромбоцитопения степен 3 и 4 е един месец, а медианата на времето до възстановяване 12 дни.

**Фигура 1 Медиана на броя на тромбоцитите в течение на времето (проучване D2308, данни за безопасност, цикли 1-8)**



PAN=панобиностат  
BTZ= бортезомиб  
Dex = дексаметазон

При пациенти с тромбоцитопения степен 3 по СТС (брой на тромбоцитите  $< 50 \times 10^9/l$  с кървене) може да се наложи временно спиране на лечението с панобиностат и/или последващо намаляване на дозата. При клинични показания може да се наложи трансфузия на тромбоцити (вж. точки 4.2 и 4.8).

## Хеморагия

Съобщава се за хеморагия при пациенти по време на лечението с панобиностат. Хеморагия степен 3 или 4 се съобщава при 4,2% от пациентите, включително случаи на гастроинтестинална или пулмонална хеморагия с летален изход. Поради тази причина лекарите и пациентите трябва да бъдат наясно с повишения риск от развитие на тромбоцитопения и възможността за кървене, особено при пациенти с коагулационни нарушения или такива, приемащи дългосрочна антикоагулантна терапия.

## Инфекция

Съобщават се локализиращи и системни инфекции, включително пневмония, други бактериални инфекции, инвазивни гъбични инфекции, като аспергилоза или кандидоза, и вирусни

инфекции, включително хепатит В и херпес симплекс, при пациенти, приемащи панобиностат. Някои от тези инфекции (напр. пневмония) са били тежки (напр. довели са до сепсис или респираторна или мултиорганна недостатъчност) и са имали летален изход (вж. точка 4.8). Трябва да се отбележи, че докато неутропения степен 3 и степен 4 се наблюдава съответно при 28% и 7% от пациентите, фебрилна неутропения се наблюдава при 1% от пациентите (вж. точка 4.8). Лекарите и пациентите трябва да бъдат наясно с повишения риск от инфекции при лечение с панобиностат.

Лечението с Farydak не трябва да се започва при пациенти с активна инфекция. Съществуващите инфекции трябва да бъдат лекувани, преди започване на лечението. Пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми на инфекция по време на лечението с панобиностат; ако се диагностицира инфекция, трябва незабавно да се започне съответно антиинфекциозно лечение и да се обмисли прекъсване на лечението с Farydak.

Ако се постави диагноза инвазивна системна гъбична инфекция, панобиностат трябва да се преустанови и да се започне съответно противогъбично лечение.

#### Стомашно-чревни нарушения

Съобщават се силно гадене, диария, запек и повръщане, понякога изискващи употребата на антиеметични и антидиарийни лекарствени продукти при пациенти, лекувани с Farydak (вж. точка 4.8). Нивото на течностите и електролитите в кръвта, по-специално на калия, магнезия и фосфора, трябва да се проследява периодично по време на лечението и да се коригира, ако има клинични показания, за да се предотврати потенциална дехидратация и електролитен дисбаланс (вж. точка 4.2).

Лекуващият лекар може да обмисли профилактично прилагане на антиеметици (напр. прохлорперазин) в съответствие с местната практика. Антиеметичните лекарствени продукти, за които се знае, че могат да доведат до удължаване на QT интервала, като доласетрон, гранисетрон, ондансетрон и трописетрон трябва да се прилагат с повишено внимание (вж. точка 4.5).

При първите признаци, като коремни спазми, кашави изпражнения или поява на диария, се препоръчва тези пациенти да бъдат лекувани с антидиарийни лекарствени продукти (напр. лоперамид) или някакво допълнително лечение в съответствие с местните ръководства. Ако е подходящо, могат да се вливат течности и електролити. Лекарствени продукти с лаксативен ефект трябва да се използват с повишено внимание, поради възможността за обостряне на диарията. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да обсъдят със своя лекар употребата на лаксативни средства.

#### Електрокардиографски промени

Панобиностат може да удължи камерната реполяризация на сърцето (QT интервала).

Не се съобщава за епизоди на удължаване на QTcF >500 msec при прием на 20 mg Farydak в хода на клинично проучване фаза III, в комбинация с бортезомиб и дексаметазон. Сборните клинични данни от 500 пациенти, лекувани само с панобиностат при множество показания и с различни дози, показват, че честотата на удължаване на QTc степен 3 по СТС (QTcF >500 msec) е приблизително 1% общо и 5% или повече при доза 60 mg или повече; не са наблюдавани епизоди на torsades de pointes.

Допълнителен анализ предполага, че рискът от удължаване на QTc интервала не нараства в течение на времето (вж. точка 4.2).

QTcF трябва да бъде <480 msec преди започване на лечението с Farydak.

Внимателно проследяване на нивата на електролитите (напр. калий, магнезий и фосфор) и ЕКГ

трябва да бъде направено на изходно ниво и периодично по време на лечението, особено при пациенти с по-тежка стомашно-чревна нежелана лекарствена реакция (вж. точка 4.2).

Farydak трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които вече имат или са изложени на значим риск от удължаване на QTc интервала. Това включва пациенти:

- със синдром на удължения QT интервал
- с неконтролирано или значимо сърдечно заболяване, включително скорошен миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност, нестабилна стенокардия или клинично значима брадикардия.

Необходимо е повишено внимание при едновременно прилагане с лекарствени продукти, за които се знае, че предизвикват удължаване на QTc интервала (вж. точка 4.5).

В случай на едновременно прилагане със средства, които могат да повишат плазмената концентрация на панобиностат, като например силни инхибитори на CYP3A4, може да е необходимо коригиране на дозата (вж. точки 4.5 и 4.2).

### Хепатотоксичност

Съобщават се случаи на чернодробна дисфункция, предимно леко, преходно повишение на аминотрансферазите и общия билирубин, при пациенти на лечение с панобиностат.

Чернодробната функция трябва да бъде проследена преди започване на лечението и редовно по време на лечението. Ако резултатите от чернодробните функционални тестове покажат отклонения според NCI-СТЕР класификацията, се препоръчва коригиране на дозата при пациентите с лека и умерена степен на чернодробно увреждане и пациентите трябва да бъдат проследени докато стойностите се върнат до нивата преди започване на лечението.

Панобиностат не трябва да се прилага при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, поради липсата на опит и данни за безопасност при тази популация. Трябва да се обмисли също така коригиране на дозата на бортезомиб (вж. КХП на бортезомиб и Таблица 6).

### Популация в старческа възраст

Препоръчва се по-често проследяване на пациентите на възраст над 65 години, особено за тромбоцитопения и гастроинтестинална токсичност (вж. точка 4.8 и точка 4.2).

При пациенти на възраст >75 години, в зависимост от общото състояние на пациента и съпътстващите заболявания, може да се обмисли коригиране на началната доза или схемата на прилагане на отделните лекарства от комбинираната схема на лечение (вж. точка 4.2).

### Силни индуктори на CYP3A4

Силните индуктори могат да намалят ефикасността на панобиностат, поради тази причина трябва да се избягва употребата на силни индуктори на CYP3A4, включително, но не само, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (вж. точка 4.5).

### Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал, приемащи панобиностат в комбинация с бортезомиб и дексаметазон, трябва да използват високоефективни методи за контрацепция в продължение три месеца след спиране на лечението (вж. точки 4.5 и 4.6 и КХП на бортезомиб и дексаметазон). Жените, приемащи хормонални контрацептиви, трябва да използват допълнително и бариерен метод за контрацепция.

## Хипотиреоидизъм

Събития, свързани с хипотиреоидизъм се съобщават при 8 от 381 пациенти, лекувани с панобиностат + бортезомиб + дексаметазон в проучване D2308, от които при 2 се е наложило лечение. Необходимо е проследяване на функцията на щитовидната жлеза и хипофизата, чрез определяне на нивата на хормоните (напр. свободен Т4 и TSH), съгласно клиничните показания (вж. точка 4.2).

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Farydak се метаболизира чрез метаболитни пътища със или без участието на CYP. Приблизително 40% от панобиностат се метаболизира чрез CYP3A4. Метаболизмът чрез CYP2D6 и 2C19 е минимален. Поради тази причина лекарствени продукти, които могат да повлияят CYP3A4 ензимната активност, могат да окажат влияние върху фармакокинетиката на панобиностат. Панобиностат е субстрат на P-гр.

#### Средства, които могат да повишат плазмената концентрация на панобиностат

Едновременното прилагане на единична доза 20 mg панобиностат с кетоконазол, силен CYP3A инхибитор, повишава  $C_{max}$  и AUC на панобиностат съответно 1,6- и 1,8 пъти, спрямо панобиностат, приложен самостоятелно.

При пациенти, които приемат съпътстващи лекарствени продукти, които са силни CYP3A и/или Pгр инхибитори, включително, но не само, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, саквинавир, телитромицин, позаконазол и нафазодон, дозата на панобиностат трябва да се намали (вж. точка 4.2).

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да избягват да приемат карамбол, грейпфрут, сок от грейпфрут, нар и сок от нар, тъй като е известно, че те инхибират цитохром P450 3A ензимите и могат да повишат бионаличността на панобиностат.

#### Средства, които се очаква да понижат плазмената концентрация на панобиностат

Фракцията на панобиностат, която се метаболизира чрез CYP3A4 е приблизително 40%. В клинични изпитвания при мултиплен миелом експозицията на панобиностат е била намалена приблизително с 20% при едновременно прилагане с дексаметазон, който е дозозависим лек/умерен CYP3A4 индуктор. Силните индуктори се очаква да имат по-изразени ефекти и могат да намалят ефикасността на панобиностат, поради тази причина едновременно прилагане на силни CYP3A4 индуктори, включително, но не само, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), трябва да се избягва.

#### Средства, чиито плазмени концентрации могат да бъдат повишени от панобиностат

Панобиностат повишава  $C_{max}$  и AUC на декстрометорфан (субстрат на CYP2D6) съответно 1,8 и 1,6 пъти, и не може да се изключи по-голям ефект при по-чувствителни субстрати на CYP2D6. Избягвайте употребата на панобиностат при пациенти, приемащи субстрати на CYP2D6 с тесен терапевтичен индекс (включително, но не само, пимозид). Когато Farydak се прилага едновременно с чувствителни CYP2D6 субстрати (напр. атомoksetин, декстрометорфан, метопролол, небиволол, перфеназин и пимозид), е необходимо титриране на дозата на отделните субстрати на CYP2D6 въз основа на поносимостта и често проследяване на пациентите за нежелани реакции.

#### Средства, чиито плазмени концентрации могат да бъдат намалени от панобиностат

Хормонални контрацептиви

Към момента не е известно, дали панобиностат може да намали ефикасността на хормоналните

контрацептиви. В допълнение, когато панобиностат се прилага заедно с дексаметазон, за който е известно, че е слаб до умерен индуктор на CYP3A4, както и на други ензими и транспортери, трябва да се има предвид риска от намаляване на ефикасността на контрацептивите. Жените, използващи перорални контрацептиви, трябва допълнително да използват и бариерен метод за контрацепция.

Няма налични данни, които могат да бъдат използвани да се изключи риска панобиностат да е слаб индуктор на CYP3A4 ензима в гастроинтестиналния тракт. Това може да доведе до леко намаляване на експозицията на субстрати, чувствителни на CYP3A4.

#### Очаквани фармакодинамични взаимодействия

##### Удължаване на QT интервала

Въз основа на предклиничните и клиничните данни, панобиностат има потенциал да удължава QT интервала. Едновременното прилагане на антиаритмични средства (включително, но не само, амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол) и други вещества, за които се знае, че удължават QT интервала (включително, но не само хлорохин, халофантрин, кларитромицин, метадон, моксифлоксацин, бепридил и пимозид) не се препоръчва. Антиеметични лекарствени продукти с известен потенциал за удължаване на QT интервала, като доласетрон, гранисетрон, ондансетрон и трописетрон, трябва да се прилагат с повишено внимание (вж. точка 4.4).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Въз основа на находките при животни, се прогнозира голяма вероятност панобиностат да повишава риска от фетална смърт и развитие на скелетни аномалии, когато се прилага при бременни жени. Жените с детероден потенциал, трябва да си направят тест за бременност преди започване на лечението с Farydak и трябва да използват високоефективни методи за контрацепция по време на лечението и в продължение на три месеца след приема на последната доза Farydak. Жените, използващи хормонални контрацептиви, трябва да използват допълнително и бариерен метод за контрацепция.

Поради цитостатичния/цитотоксичния механизъм на действие панобиностат може да повлияе качеството на спермата, която се произвежда по време на лечението. Сексуално активните мъже, приемащи Farydak, и техните партньорки трябва да използват високоефективни методи за контрацепция по време на лечението на мъжа и в продължение на шест месеца след приема на последната доза Farydak.

Когато панобиностат се прилага заедно с дексаметазон, за който се знае, че е слаб до умерен индуктор на CYP3A4, както и на други ензими и транспортери, трябва да се има предвид риска от намаляване на ефикасността на хормоналните контрацептиви. Освен това понастоящем не е известно, дали панобиностат може да намали ефикасността на хормоналните контрацептиви и поради тази причина жените, приемащи хормонални контрацептиви, трябва да използват допълнително и бариерни методи за контрацепция.

##### Бременност

Няма клинични изпитвания за употребата на Farydak при бременни пациентки. Проучванията при животни показват репродуктивна и ембрио-фетална токсичност (вж. точка 5.3). Като се има предвид цитостатичния/цитотоксичния механизъм на действие на панобиностат, потенциалният риск за плода е висок. Farydak трябва да се прилага по време на бременност само ако очакваните ползи превишават потенциалните рискове за фетуса. Ако се прилага по време на бременност или пациентката забременее по време на употребата му, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за фетуса.

## Кърмене

Не е известно дали панобиностат се екскретира в кърмата. Предвид неговия цитостатичния/цитотоксичния механизъм на действие, кърменето е противопоказано по време на лечението с Farydak (вж. точка 4.3).

## Фертилитет

Въз основа на неклинични данни мъжкият фертилитет може да бъде компрометиран при лечение с Farydak (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Farydak оказва слабо влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Възможно е да възникне замаяност след прилагане на Farydak (вж. точка 4.8).

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила за безопасност

Данните относно безопасността на панобиностат са събрани от общо 451 пациенти с мултиплен миелом, лекувани с панобиностат в комбинация с бортезомиб и дексаметазон, и от общо 278 пациенти, лекувани с панобиностат самостоятелно.

Данните за безопасност, съобщени по-долу, са базирани на клинично проучване фаза III (Панорама 1) при 381 пациенти с мултиплен миелом, лекувани с 20 mg панобиностат веднъж дневно три пъти седмично, при схема на лечение 2 седмици прием и 1 седмица почивка, в комбинация с бортезомиб и дексаметазон.

Медианата на продължителност на експозицията в проучването е била 5,0 месеца. 15,7% от пациентите са били с експозиция на проучваното лечение  $\geq 48$  седмици.

Най-честите нехематологични нежелани реакции са били диария, умора, гадене и повръщане.

Реакциите на хематологична токсичност, възникнали в хода на лечението, включват тромбоцитопения, анемия, неутропения и лимфопения.

QTcF  $>480$  и  $<500$  msec е регистриран при 1,3% от пациентите, а промяна спрямо изходната стойност  $>60$  msec е наблюдавана при 0,8% от пациентите. Не е имало пациент с абсолютен QTcF  $>500$  msec.

Сърдечни събития (най-често предсърдно мъждене, тахикардия, палпитации и синусова тахикардия) се съобщават при 17,6% от пациентите на панобиностат + бортезомиб + дексаметазон спрямо 9,8% от пациентите на плацебо + бортезомиб + дексаметазон, а събития, свързани със синкоп се съобщават съответно при 6,0% спрямо 2,4%.

Преустановяване на лечението поради нежелани събития, независимо от причинно-следствената връзка, е наблюдавано при 36,2% от пациентите. Най-честите нежелани събития, довели до преустановяване на лечението, са били диария (4,5%), астения и умора (2,9% всяка) и пневмония (1,3%).

Смъртни случаи по време на лечението поради причина, различна от проучваното показание (мултиплен миелом), се съобщават при 6,8% от пациентите на лечение с панобиностат + бортезомиб + дексаметазон спрямо 3,2% от пациентите на лечение с плацебо + бортезомиб + дексаметазон.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции от клиничните изпитвания

Нежеланите лекарствени реакции от проучване фаза III (Панорама 1) са описани в Таблица 7. Нежеланите лекарствени реакции са изброени съгласно системно-органните класове по MedDRA. В рамките на всеки системно-органен клас нежеланите лекарствени реакции са подредени по честота, като най-честите са първи. При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. В допълнение, съответстващата категория по честота за всяка нежелана реакция е базирана на следната конвенция (CIOMS III): много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 7 включва нежеланите лекарствени реакции, които настъпват поради добавянето на панобиностат към комбинацията бортезомиб и дексаметазон. Категорията честота отразява комбинацията от всички лекарствени продукти, напр. панобиностат + бортезомиб + дексаметазон. За нежеланите лекарствени реакции, които са свързани с лечението с бортезомиб или дексаметазон, моля обърнете се към съответната КХП.

**Таблица 7 Нежелани лекарствени реакции, свързани с панобиностат, наблюдавани при пациенти с мултиплен миелом в проучване фаза III**

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Много чести	Инфекция на горни дихателни пътища, пневмония
	Чести	Септичен шок, инфекция на пикочните пътища, вирусна инфекция, орален херпес, колит, причинен от <i>Clostridium difficile</i> , отитис медиа, целулит, сепсис, гастроентерит, инфекция на долни дихателни пътища, кандидоза
	Нечести	Гъбична пневмония, хепатит В, аспергилоза
Нарушения на кръвта и лимфната система <sup>a</sup>	Много чести	Панцитопения, тромбоцитопения, анемия, левкопения, неутропения, лимфопения
Нарушения на ендокринната система	Чести	Хипотиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Намален апетит, хипофосфатемия <sup>a</sup> , хипонатриемия <sup>a</sup> , хипокалиемия <sup>a</sup>
	Чести	Хипергликемия, дехидратация, хипоалбуминемия, задръжка на течности, хиперурикемия, хипокалциемия, хипомагнезиемия
Психични нарушения	Много чести	Безсъние
Нарушения на нервната система	Много чести	Замаяност, главоболие
	Чести	Интракраниална хеморагия, синкоп, тремор, дисгеузия
Нарушения на очите	Чести	Конюнктивална хеморагия
Сърдечни нарушения	Чести	Брадикардия, предсърдно мъждене, синусова тахикардия, тахикардия, палпитации
	Нечести	Мокарден инфаркт
Съдови нарушения	Много чести	Хипотония
	Чести	Хипертония, хематом, ортостатична хипотония
	Нечести	Хеморагичен шок
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Кашлица, диспнея
	Чести	Дихателна недостатъчност, хрипове, свирене на гърдите, епистаксис
	Нечести	Белодробна хеморагия, хемоптиза

Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария, гадене, повръщане, коремна болка, диспепсия
	Чести	Гастроинтестинална хеморагия, хематохезия, гастрит, хейлит, подуване на корема, сухота в устата, флатуленция
	Нечести	Колит, хематемеза, стомашно-чревна болка
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Отклонения в чернодробните функционални показатели, хипербилирубинемия <sup>a</sup>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Кожни лезии, обрив, еритем
	Нечести	Петехии
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Оток на ставите
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Бъбречна недостатъчност, хематурия, инконтиненция на урина
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора, периферни отоци, пирексия, астения
	Чести	Втрисане, общо неразположение
Изследвания	Много чести	Понижено тегло
	Чести	Повишена урея в кръвта, намалена скорост на гломерулна филтрация, повишена алкална фосфатаза в кръвта, удължен QT интервал на електрокардиограмата, повишен креатинин в кръвта <sup>a</sup> , повишена СГПТ аланин трансминаза (ALT) <sup>a</sup> , повишена СГОТ аспартат трансминаза (AST) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Честотата е базирана на лабораторни стойности

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Стомашно-чревни

Гастроинтестиналната токсичност, предимно диария, гадене и повръщане, е сред най-често съобщаваните нежелани реакции. Независимо от това, преустановяване на лечението поради тези нежелани реакции се съобщава при относително малък процент от пациентите с диария – 4,5%, и гадене и повръщане – 0,5% за всяка от двете нежелани реакции. Пациентите трябва да бъдат съветвани да се свържат с техния лекар, при поява на тежка гастроинтестинална токсичност и е необходимо преустановяване на лечението или коригиране на дозата (вж. точка 4.4).

##### Тромбоцитопения

Поради естеството на мултиплиения миелом и известната хематотоксичност на панобинонат и на бортезомиб, с който се прилага в комбинация, често се наблюдават случаи на тромбоцитопения, често тежка. Тромбоцитопения степен 3 или 4 по СТС възниква при 256 пациенти, с медиана на времето до поява един месец. Тромбоцитопенията обаче е обратима (медиана на времето до възстановяване 12 дни) и обикновено може да бъде овладяна чрез коригиране на дозата и прекъсване на лечението, със или без трансфузия на тромбоцити (вж. точка 4.4). 33,3% от пациентите в рамото на панобинонат + бортезомиб + дексаметазон и 10,3% от пациентите в рамото на плацебо + бортезомиб + дексаметазон са получили трансфузия на тромбоцити по време на лечението.

Тромбоцитопенията рядко води до преустановяване на лечението (1,6% от пациентите). Повечето пациенти с тромбоцитопения не получават кръвене. 20,7% от пациентите получават кръвене, най-често епистаксис (4,7%), хематом (2,6%) и конюнктивална хеморагия (2,1%). Кръвене степен 3 или 4 по СТС се съобщава при 4,2% от пациентите, най-често включващо гастроинтестинален кръвоизлив. Петима пациенти (1,3%) умират в резултат на събития, свързани с хеморагия. От пациентите, които умират вследствие на хеморагия, един пациент е имал тромбоцитопения степен 4, трима пациенти са имали тромбоцитопения степен 3 и



1 пациент е имал тромбоцитопения степен 1.

### Неутропения

Има чести съобщения за неутропения въз основа на лабораторните находки, установени по време на проучването (всички степени: 75%). В повечето случаи новопоявилата се неутропения е била степен 3 (28%), значително по-малко са били случаите степен 4 (6,6%). Докато развитие на неутропения се наблюдава при много пациенти, фебрилна неутропения възниква само при малък процент от лекуваните пациенти (1,0%, всички степени по СТС, включително степени 3 и 4). Пациентите с неутропения са податливи на инфекции, предимно инфекция на горни дихателни пътища или пневмония. Само при 0,3% от пациентите лечението е преустановено поради неутропения.

### Умора и астения

Умора и астения се съобщават съответно при 41,2% и 22,0% от пациентите. Умора степен 3 по СТС се съобщава при 15,7% от пациентите, а степен 4 при 1,3%. Астения степен 3 по СТС е наблюдавана при 9,4% от пациентите, като при нито един пациент не е наблюдавана астения степен 4 по СТС. Лечението е било преустановено при 2,9% от пациентите, поради умора и астения.

### Инфекции

Пациентите с рецидивиращ или рефрактерен мултиплен миелом са изложени на риск от инфекции. Потенциалните допринасящи фактори могат да включват предшестваща анамнеза за химиотерапия, трансплантация на стволови клетки, естеството на заболяването и неутропения или лимфопения, свързани с лечението с Farydak. Най-често съобщаваните инфекции включват инфекция на горни дихателни пътища, пневмония и назофарингит. Има съобщения за смъртни случаи вследствие на пневмония или сепсис. Преустановяване на лечението поради инфекции се съобщава при 5% от пациентите.

### Удължаване на QT интервала и отклонения в ЕКГ

Наблюдавано е удължаване на QTc интервала, предимно лека степен: QTcF интервал >450 msec и ≤480 msec се съобщава при 10,8% от пациентите, с максимално повишение спрямо изходната стойност >30 msec и ≤60 msec при 14,5% от пациентите. QTcF интервал >500 msec не е съобщен при нито един пациент.

Съобщава се за отклонения в ЕКГ (електрокардиограмата) при пациенти, лекувани с панобиностат + бортезомиб + дексаметазон, включващи предимно депресия на ST-T (21,7%) и промени в T вълната (39,6%). Независимо от хронологията на събитията, синкоп се съобщава при 9% от пациентите с депресия на ST-T и 7,2% от пациентите с промяна в T вълната, и 4,9% от пациентите с нито едно от тези отклонения в ЕКГ. Също така исхемична болест на сърцето (включително миокарден инфаркт и исхемия) се съобщава при 4,5% от пациентите с депресия на ST-T и 4,8% от пациентите с промени в T вълната, и 2,7% от пациентите с нито едно от тези отклонения в ЕКГ.

### Специални популации

#### Популация в старческа възраст

Честотата на смъртните случаи, несвързани с проучването показание, е била 8,8% при пациентите на възраст ≥65 години спрямо 5,4% при пациентите на възраст <65 години.

Нежелани реакции, водещи до окончателно преустановяване на лечението, възникват при 30%, 44% и 47% от пациентите на възраст съответно <65 години, 65-75 години и ≥75 години. Събитията степен 3-4, наблюдавани по-често при пациентите, включват (представени са процентите при пациенти на възраст съответно <65 години, 65-75 години и ≥75 години): тромбоцитопения (60%, 74% и 91%), анемия (16%, 17% и 29%), диария (21%, 27% и 47%) и умора (18%, 28% и 47%).

## Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

### **4.9 Предозиране**

По време на клиничните изпитвания има ограничен опит със случаи на предозиране. Наблюдаваните нежелани реакции са били в съответствие с профила на безопасност, включвайки събития, свързани предимно с хематологични и гастроинтестинални нарушения, като тромбоцитопения, панцитопения, диария, гадене, повръщане и анорексия. В случай на предозиране е необходимо сърдечно мониториране и оценка на нивата на електролитите и броя на тромбоцитите, и прилагане на поддържащи грижи. Не е известно дали панобиностат се отстранява чрез диализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични средства, АТС код: L01XX42

#### Механизъм на действие

Farydak е хистонов деацетилазен (HDAC) инхибитор, който потиска активността на HDAC при наномоларни концентрации. HDAC катализират отстраняването на ацетиловите групи от лизиновите остатъци на хистоните и някои нехистонови протеини. Потискането на активността на HDAC води до повишено ацетилиране на хистоните, епигенетична промяна, която води до разхлабване на хроматина, водещо до активиране на транскрипцията. *In vitro* панобиностат предизвиква кумулиране на ацетилирани хистони и други протеини, което води до арест на клетъчния цикъл и/или апоптоза на някои трансформирани клетки. Наблюдават се повишени нива на ацетилирани хистони в ксенографтове от мишки, третирани с панобиностат. Панобиностат показва по-голяма цитотоксичност към туморните клетки, отколкото към нормалните клетки.

#### Фармакодинамични ефекти

Третирането на туморните клетки с панобиностат води до дозозависимо повишаване на ацетилирането на хистони H3 и H4 както *in vitro*, така и в предклинични ксенографски животински модели, показвайки прицелно инхибиране. В допълнение, при експозиция на панобиностат се отключва повишена експресия на тумор-супресорния ген p21CDKN1A (циклин-зависим киназен инхибитор 1/p21), ключов медиатор за спиране на клетъчния цикъл в G1 и диференциацията.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Клинична ефикасност при пациенти с рецидивиращ и рецидивиращ и рефрактерен мултиплен миелом (проучване D2308 – Панорама 1)

Ефикасността и безопасността на панобиностат в комбинация с бортезомиб и дексаметазон са оценени в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване фаза III при пациенти с рецидивиращ или рецидивиращ и рефрактерен мултиплен миелом, при които преди това са били приложени 1-3 схеми на лечение.

Пациентите са приемали панобиностат (20 mg, приети перорално веднъж дневно, три пъти

седмично, при схема на лечение 2 седмици прием и 1 седмица почивка), в комбинация с бортезомиб (1,3 mg/m<sup>2</sup> инжектирани интравенозно) и дексаметазон (20 mg). Лечението е било приложено в продължение на максимум 16 цикъла (вж. Таблици 1 и 2).

Общо 768 пациенти са били рандомизирани в съотношение 1:1 или в рамо на панобиностат + бортезомиб + дексаметазон (n=387), или на плацебо + бортезомиб + дексаметазон (n=381), стратифицирани въз основа на предхождащата употреба на бортезомиб [Да (n=336 (43,8%)), Не (n=432 (56,3%))] и броя на предшестващите линии на антимиеломно лечение [1 предшестваща линия (n=352 (45,8%)), 2 до 3 предшестващи линии (n=416 (54,2%))]. Демографските и изходните характеристики на заболяването са били балансирани и сравними между отделните рамена в проучването.

Медианата на възрастта е била 63 години, диапазон 28-84; 42,1% от пациентите са били на възраст над 65 години. Общо 53,0% от пациентите са били мъже. От популацията в проучването 65,0% са били от бялата раса, 30,2% азиатци и 2,9% афроамериканци. Статусът според ECOG е бил 0-1 при 93% от пациентите. Медианата на броя на предшестващите терапии е била 1,0. При повече от половината (57,2%) от пациентите е била проведена трансплантация на стволови клетки и 62,8% от пациентите са били с рецидив след предшестваща антинеопластична терапия (напр. мелфалан 79,6%, дексаметазон 81,1%, талидомид 51,2%, циклофосфамид 45,3%, бортезомиб 43,0%, комбинация бортезомиб и дексаметазон 37,8%, леналидомид 20,4%). Повече от една трета от пациентите (35,8%) са били с рецидив и рефрактерно на предшестващото лечение заболяване.

Медианата на продължителност на проследяване е била 28,75 месеца в рамото на панобиностат + бортезомиб + дексаметазон и 29,04 месеца в рамото на плацебо + бортезомиб + дексаметазон.

Първичната крайна точка е била преживяемост без прогресия (ПБП) според модифицираните критерии на Европейската група по костномозъчна трансплантация (European Bone Marrow Transplant Group - mEBMT) и според оценката на изследователя. В общата пациентска популация ПБП въз основа на цялата анализирана популация е била статистически различна между отделните терапевтични рамена (стратифициран Log-rank тест  $p < 0,0001$ , с изчислено понижение на риска 37% в рамото на панобиностат + бортезомиб + дексаметазон спрямо плацебо + бортезомиб + дексаметазон (коефициент на риск: 0,63 (95% CI: 0,52, 0,76)). Медианата на ПБП (95% CI) е била съответно 12,0 месеца (10,3, 12,9) и 8,1 месеца (7,6, 9,2).

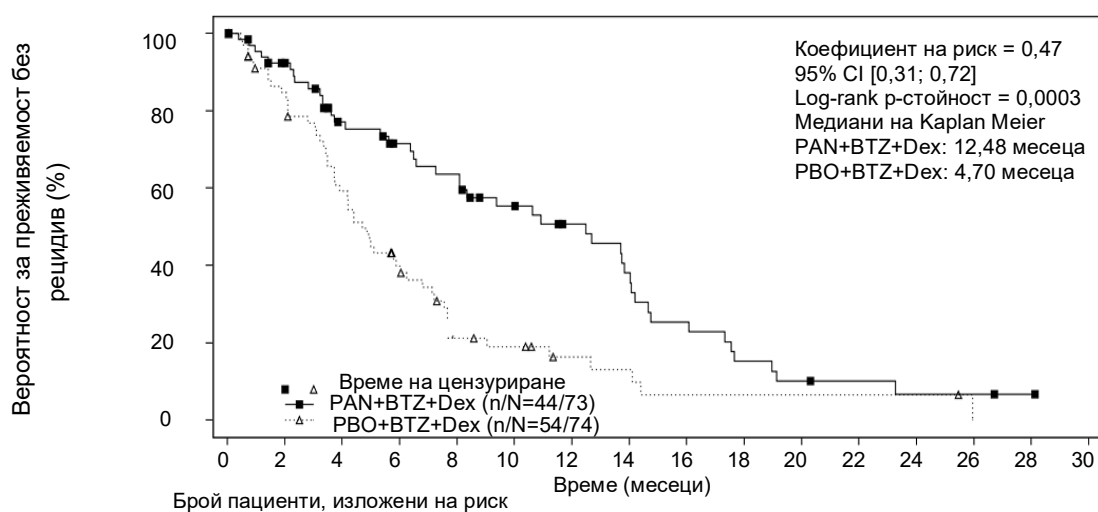
Общата преживяемост (ОП) е била основната вторична крайна точка. ОП не се е различавала статистически значимо между двете терапевтични групи. Медианата на ОП е била 40,3 месеца в рамото на панобиностат + бортезомиб + дексаметазон и 35,8 месеца в рамото на плацебо + бортезомиб + дексаметазон (Коефициент на риска: 0,94 (95% CI: 0,78, 1,14)).

Извън предварително определената подгрупа от пациенти с предшестващо лечение с бортезомиб и имуномодулиращо средство (N=193), при 76% от пациентите са прилагани поне две предшестващи схеми на лечение. В тази подгрупа от пациенти (N=147) медианата на продължителността на лечението е била 4,5 месеца в рамото на панобиностат + бортезомиб + дексаметазон и 4,8 месеца в рамото на плацебо + бортезомиб + дексаметазон. Медианата на ПБП (95% CI) е била 12,5 месеца (7,26; 14,03) в рамото на панобиностат + бортезомиб + дексаметазон и 4,7 месеца (3,71; 6,05) в рамото на плацебо + бортезомиб + дексаметазон [HR: 0,47 (0,31; 0,72)]. Тези пациенти са имали медиана от 3 предшестващи терапии. Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 8, а кривите на Kaplan-Meier за ПБП са представени на Фигура 2.

**Таблица 8 Преживяемост без рецидив при пациенти с поне две предшестващи схеми на лечение с бортезомиб и имуномодулиращо средство**

	<b>Farydak, бортезомиб и дексаметазон N=73</b>	<b>Плацебо, бортезомиб и дексаметазон N=74</b>
Преживяемост без рецидив		
Медиана, месеци [95% CI]	12,5 [7,26; 14,03]	4,7 [3,71, 6,05]
Коефициент на риск [95% CI] <sup>1</sup>	0,47 (0,31; 0,72)	
<sup>1</sup> Коефициент на риск, получен от стратифициран Cox модел		

**Фигура 2 Криви на Kaplan-Meier за преживяемостта без рецидив при пациенти с мултиплен миелом, при които са проведени поне две предшестващи схеми на лечение с бортезомиб и имуномодулиращо средство**



Време (месеци)	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= панобиностат  
 PBO= плацебо  
 BTZ= бортезомиб  
 Dex = дексаметазон

В подгрупата пациенти, при които са проведени поне две предшестващи схеми на лечение с бортезомиб и имуномодулиращо средство (n=147), степента на общо повлияване според модифицираните критерии на EBMT е била 59% в рамото на панобиностат + бортезомиб + дексаметазон и 39% в рамото на плацебо + бортезомиб + дексаметазон. Степените на повлияване са обобщени в Таблица 9.

**Таблица 9 Степен на повлияване на пациентите с мултиплен миелом, при които са проведени поне две предшестващи схеми на лечение с бортезомиб и имуномодулиращо средство**

	<b>Farydak, бортезомиб и дексаметазон N=73</b>	<b>Плацебо, бортезомиб и дексаметазон N=74</b>
Общо повлияване [95% CI]	43 (59%) (46,8; 70,3)	29 (39%) (28; 51,2)
Пълен отговор	6 (8%)	0
Почти пълен отговор	10 (14%)	6 (8%)
Частичен отговор	27 (37)	23 (31%)

Клинична ефикасност при пациенти с рефрактерен на бортезомиб мултиплен миелом (проучване DUS71 – Панорама 2)

Проучване DUS71 е двуетапно, с едно рамо, отворено, многоцентрово проучване фаза II на перорален панобиностат (20 mg) в комбинация с бортезомиб (1,3 mg/m<sup>2</sup>) и дексаметазон (20 mg) приложени при 55 пациенти с рецидивиращ рефрактерен мултиплен миелом, които са рефрактерни на бортезомиб и са провели поне две предшестващи схеми на лечение. Пациентите са били с експозиция на IMiD (леналидомид или талидомид). Рефрактерността към бортезомиб е била дефинирана като прогресия на заболяването в рамките на 60 дни от последната схема на лечение, включваща бортезомиб.

Първичната крайна точка е била оценка на степен на общо повлияване (СОП) след 8 цикъла на лечение съгласно модифицираните критерии на EBMT.

При пациентите е провеждано интензивно предшестващо лечение и са били прилагани множество предшестващи схеми на лечение (средно: 4; граници: 2-11). Всички 55 пациенти са били лекувани преди това с бортезомиб и поне веднъж с IMiD (леналидомид: 98,2%, талидомид: 69,1%). При болшинството от пациентите е била проведена предшестваща трансплантация (63,6%).

Медианата на продължителност на експозицията на проучваното лечение е била 4,6 месеца (граници: 0,1-24,1 месеца). СОП, постигната от пациентите, е била 34,5% ( $\geq$ ЧО (частичен отговор)) и 52,7% ( $\geq$ МО (минимален отговор)). Медианата на времето до повлияване е била 1,4 месеца, а медианата на продължителността на повлияването е била 6,0 месеца. Медианата на ОП е била 17,5 месеца.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Farydak във всички подгрупи на педиатричната популация при мултиплен миелом (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

**5.2 Фармакокинетични свойства**

Абсорбция

Панобиностат се абсорбира бързо и почти напълно, с достигане на T<sub>max</sub> в рамките на 2 часа след перорално приложение при пациенти с авансирало раково заболяване. Абсолютната перорална бионаличност на панобиностат е приблизително 21%. След перорално приложение фармакокинетиката на панобиностат изглежда линейна в дозовия интервал 10-30 mg, но AUC се повишава по-слабо от пропорционално на дозата при по-високи дози.

Общата експозиция на панобиностат и интериндивидуалната вариабилност при пациентите остават непроменени независимо от приема на храна, докато C<sub>max</sub> се понижава с <45%, а T<sub>max</sub> се

удължава с 1 до 2,5 часа при прием с храна (както нормална, така и богата на мазнини храна). Тъй като храната не повлиява общата бионаличност (AUC), панобиностат може да се приема независимо от приема на храна при пациенти със злокачествени заболявания.

### Разпределение

Панобиностат се свързва умерено с плазмените протеини (приблизително 90%). Фракцията му в еритроцитите е 0,60 *in vitro*, независимо от концентрацията. Обемът на разпределение на панобиностат в стационарно състояние ( $V_{ss}$ ) е приблизително 1 000 литра въз основа на крайните изчисления в популационен фармакокинетичен анализ.

### Биотрансформация

Панобиностат се метаболизира екстензивно като голяма част от дозата се метаболизира преди да достигне системната циркулация. Основните метаболитни пътища, участващи в биотрансформацията на панобиностат, са редукция, хидролиза, окисление и глюкурониране. Окислението има по-малко значение при метаболизма на панобиностат като приблизително 40% от дозата се елиминират по този път. Цитохром P450 3A4 (CYP3A4) е основният ензим, участващ в окислението с потенциално минимално участие на CYP2D6 и 2C19.

Панобиностат представлява 6 до 9% от лекарствената експозиция в плазмата. Счита се, че изходното вещество е отговорно за общата фармакологична активност на панобиностат.

### Елиминиране

При пациенти, след прием на единична доза [ $^{14}\text{C}$ ] панобиностат, 29 до 51% от приложената доза се откриват в урината, а 44 до 77% във фецеса. Непромененият панобиностат е <2,5% от дозата в урината и <3,5% от дозата във фецеса. Остатъкът са метаболити. Установено е, че привидният бъбречен клирънс на панобиностат ( $CL_{R/F}$ ) варира от 2,4 до 5,5 l/h. Панобиностат има терминален елиминационен полуживот приблизително 37 часа въз основа на оценката на крайните показатели при популационния фармакокинетичен анализ.

### Специални популации

#### Педиатрична популация

Панобиностат не е оценяван при пациенти с мултиплен миелом на възраст под 18 години.

#### Популация в старческа възраст

Във клинично проучване фаза III 162 от 387 пациенти са били на възраст 65 години и повече. Плазмената експозиция на панобиностат при пациентите на възраст 65 години или по-млади е била подобна на тази при пациентите на възраст над 65 години в сборния анализ на данните от проучвания на панобиностат, приложен самостоятелно в дозовия интервал между 10 mg и 80 mg.

#### Пациенти с чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на панобиностат е оценен в проучване фаза I при 24 пациенти със солидни тумори и с различна степен на чернодробно увреждане. Леката и умерената степен на чернодробно увреждане според NCI-CTEP класификацията повишава плазмената експозиция на панобиностат съответно с 43% и 105%. Липсват фармакокинетични данни при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане.

#### Пациенти с бъбречно увреждане

Ефектът на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на панобиностат е оценен в проучване фаза I при 37 пациенти с авансирани солидни тумори, с различна степен на нарушена бъбречна функция. Леката, умерената и тежката степен на бъбречно увреждане въз основа на креатининовия клирънс на изходно ниво, не повишава плазмената експозиция на панобиностат в съответните групи.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### Проучвания за токсичност при многократно прилагане

Основните прицелни органи за токсичност след прилагане на панобиностат при плъхове и кучета са били еритропоетичната, миелопоетичната и лимфната система. Наблюдавани са промени във функцията на щитовидната жлеза, включително в нивата на хормоните при кучета (понижение на трийодтиронина (Т3)) и плъхове (понижение на трийодтиронина (Т3), тетрайодтиронина (Т4) (при мъжките) и тиреостимулиращия хормон (TSH)) при експозиция, съответстваща на 0,07-2,2 пъти клиничната AUC при хора.

#### Карциногенеза и мутагенеза

Не са провеждани проучвания за карциногенност с панобиностат. Панобиностат демонстрира мутагенен потенциал при теста на Ames, ендоредупликация в човешки лимфоцити от периферна кръв *in vitro*. Освен това *in vivo* е наблюдавано увреждане на ДНК при кометен анализ в миши лимфомни клетки L5178Y и в проучване за дозозависимите молекулярни механизми в клетки от костен мозък на мишки. Находките *in vitro* и *in vivo* се приписват на неговия механизъм на фармакологично действие.

#### Репродуктивна токсичност

Наблюдавана е повишена честота на ранна резорбция на фетуса при женски плъхове (доза  $\geq 30$  mg/kg). Наблюдавани са атрофия на простатата, съчетана с намаление на секреторните гранули, тестикуларна дегенерация, олигоспермия и остатъци от епидидима при кучета, при експозиция, съответстваща на 0,41-0,69 от клиничната AUC при хора, които не са били напълно обратими след 4-седмичния период на възстановяване.

Въз основа на данните при животни, вероятността панобиностат да повишава риска от развитие на фетална смърт и скелетни аномалии се очаква да бъде висока. Наблюдавани са ембрио-фетален леталитет и повишена честота на скелетни аномалии (допълнителни примордиални стернални сегменти, допълнителни ребра и повишение на честотата на малки скелетни вариации, забавена осификация и вариации на примордиалните стернални сегменти) при експозиция, съответстваща на 0,25 от клиничната AUC при хора.

Ефектите на панобиностат върху раждането и постнаталното развитие и съзряване не са оценявани в проучвания при животни.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Капсулно съдържимо

Магнезиев стеарат

Манитол

Микрокристална целулоза

Прежелатинизирано нишесте (царевично)

## Състав на капсулата

### Farydak 10 mg твърди капсули

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Брилянтно синьо FCF (E133)

Железен оксид, жълт (E172)

### Farydak 15 mg твърди капсули

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, жълт (E172)

Железен оксид, червен (E172)

### Farydak 20 mg твърди капсули

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, червен (E172)

## Печатно мастило

Железен оксид, черен (E172)

Пропиленгликол (E1520)

Шелак гланц

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

4 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от PVC/PCTFE/Al, съдържащи по 6 капсули.

Опаковки, съдържащи 6, 12 или 24 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Ирландия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Farydak 10 mg твърди капсули

EU/1/15/1023/001-003

Farydak 15 mg твърди капсули

EU/1/15/1023/004-006

Farydak 20 mg твърди капсули

EU/1/15/1023/007-009

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 28 август 2015 г.

Дата на последно подновяване:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Германия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара във всяка една държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПУР) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начина на разпространение и други аспекти на програмата с Националния компетентен орган.

Обучителната програма има за цел да се намали риска от лекарствена грешка.

ПРУ трябва да осигури във всяка държава членка, където Farydak се маркетира, всички пациенти/обгрижващи лица, които се очаква да използват Farydak, да имат достъп до/да бъдат снабдени със следния обучителен пакет:

- Информационен пакет за пациента

**Информационният пакет за пациента** трябва да включва:

- Листовка: информация за пациента
- Карта за придържане към терапията на пациента
- **Картата за придържане към терапията на пациента** трябва да съдържа инструкции относно следните ключови моменти:
  - Как да се запознаят с картата за придържане към терапията: този раздел дава общ поглед върху картата за придържане към терапията и нейната цел.
  - Как да се използва картата за придържане към терапията: този раздел дава общ поглед относно това как да се използва картата за придържане към терапията.
  - Как да се приема лекарството съгласно предписанието: този раздел дава указания, как да се попълни картата за придържане към терапията.
  - Препоръка да се носи картата за придържане към терапията при всяко посещение: този раздел напомня на пациента да носи картата за придържане към терапията при всяко посещение при медицинския специалист.
  - Таблица, описваща схемата на лечение за всеки един ден от цикъла на лечение, с място, където пациентът да отбележи, какво лекарство приема.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Farydak 10 mg твърди капсули  
панобиностат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа безводен панобиностатов лактат, еквивалентен на 10 mg панобиностат (panobinostat).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула

6 капсули  
12 капсули  
24 капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Цитотоксичен продукт: работете внимателно

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Farydak 10 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Farydak 10 mg капсули  
панобиностат

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Secura Bio Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

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

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Farydak 15 mg твърди капсули  
панобиностат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа безводен панобиностатов лактат, еквивалентен на 15 mg панобиностат (panobinostat).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула

6 капсули  
12 капсули  
24 капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Цитотоксичен продукт: работете внимателно

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Farydak 15 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Farydak 15 mg капсули  
панобиностат

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Secura Bio Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

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

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Farydak 20 mg твърди капсули  
панобиностат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа безводен панобиностатов лактат, еквивалентен на 20 mg панобиностат (panobinostat).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула

6 капсули  
12 капсули  
24 капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Цитотоксичен продукт: работете внимателно

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Farydak 20 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Farydak 20 mg капсули  
панобиностат

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Secura Bio Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

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

## **Б. ЛИСТОВКА**



## Листовка: информация за пациента

**Farydak 10 mg твърди капсули**  
**Farydak 15 mg твърди капсули**  
**Farydak 20 mg твърди капсули**  
панобиностат (panobinostat)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Farydak и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Farydak
3. Как да приемате Farydak
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Farydak
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява Farydak и за какво се използва

#### Какво представлява Farydak

Farydak е противораково лекарство, което съдържа активното вещество панобиностат, което принадлежи към група лекарства, наречени пандеацетилазни инхибитори.

#### За какво се използва Farydak

Farydak се използва за лечение на възрастни пациенти с рядък вид рак на кръвта, наречен мултиплен миелом. Мултипленият миелом е заболяване на плазматичните клетки (вид кръвни клетки), които се размножават неконтролно в костния мозък.

Farydak блокира растежа на раковите плазматични клетки и намалява броя на раковите клетки.

Farydak винаги се прилага заедно с две други лекарства: бортезомиб и дексаметазон.

Ако имате някакви въпроси относно начина на действие на Farydak или защо Ви е бил предписан, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Farydak

#### Не приемайте Farydak:

- ако сте алергични към панобиностат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако кърмите.

#### Предупреждения и предпазни мерки

Следвайте внимателно всички указания на Вашия лекар.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Farydak:

- ако имате чернодробни проблеми или някога сте имали чернодробно заболяване;
- ако имате проблеми със сърцето или сърдечния ритъм, като неправилен сърдечен ритъм или състояние, наречено синдром на удължения QT интервал;
- ако имате бактериална, вирусна или гъбична инфекция;
- ако имате стомашно-чревни проблеми като диария, гадене или повръщане;
- ако имате проблеми със съсирването на кръвта (коагулационни нарушения).

Информирайте незабавно Вашия лекар по време на лечението с Farydak:

- ако забележите някакви признаци на стомашно-чревен проблем;
- ако забележите някакви признаци на чернодробен проблем;
- ако забележите някакви признаци на инфекция;
- ако забележите някакви признаци на сърдечен проблем.

Списък на свързаните симптоми е предоставен в точка 4 “Възможни нежелани реакции”.

Може да се наложи Вашият лекар да промени Вашата доза, временно да спре лечението или окончателно да спре лечението с Farydak, ако получите нежелани реакции.

### **Проследяване по време на лечението с Farydak**

Ще Ви бъдат правени редовни кръвни изследвания по време на лечението с Farydak. Те са необходими, за да се:

- провери как работи Вашият черен дроб (като се определят нивата на билирубина и трансаминазите в кръвта, които са вещества, произвеждани в черния дроб);
- провери броя на определени кръвни клетки (бели кръвни клетки, червени кръвни клетки, тромбоцити);
- провери нивото на електролитите (като калий, магнезий, фосфор) в организма;
- провери как работят Вашата щитовидна жлеза и хипофиза (като се определят нивата на тиреоидните хормони в кръвта).

Вашата сърдечна честота също ще бъде проверявана с помощта на апарат, който измерва електрическата активност на сърцето (наречен ЕКГ).

### **Деца и юноши**

Farydak не трябва да се прилага при деца и юноши на възраст под 18 години.

### **Други лекарства и Farydak**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, които се отпускат без рецепта, като витамини или билки, тъй като те могат да взаимодействат с Farydak.

Особено важно е да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- лекарства, които се използват за лечение на инфекции, включително гъбични инфекции (като кетоконазол, итраконазол, вориконазол или позаконазол) и някои бактериални инфекции (като например антибиотици, като кларитромицин или телитромицин).  
Лекарства, които се използват за лечение на туберкулоза, като рифабутин или рифампицин;
- лекарства, които се използват за спиране на гърчове или пристъпи (антиепилептици, като карбамазепин, ферфеназин, фенобарбитал или фенитоин);
- лекарства, които се използват за лечение на ХИВ, като ритонавир или саквинавир;
- лекарства, които се използват за лечение на депресия, като нефазодон;
- жълт кантарион, билково лекарство, което се използва за лечение на депресия;
- лекарства, които се използват за предотвратяване на съсирването на кръвта, наречени антикоагуланти, като варфарин или хепарин;
- лекарства, които се използват за лечение на кашлица, като декстрометорфан;
- лекарства, които се използват за лечение на неправилен сърдечен ритъм, като амиодарон,

- дизопирамид, прокаинамид, хинидин, пропафенон и соталол;
- лекарства, които могат да имат нежелан ефект върху сърцето (наречен удължаване на QT интервала), като хлорохин, халопантрин, метадон, моксифлоксацин, бепридил или пимозид;
- лекарства, които се използват за лечение на хипертония, като метопролол или небиволол;
- лекарства, които се използват за лечение на тежки психични проблеми, като рисперидон;
- лекарства, които се използват за лечение на рак на гърдата, като тамоксифен;
- лекарства, които се използват за лечение на гадене и повръщане, като доласетрон, гранисетрон, ондансетрон или трописетрон; те също могат да имат нежелан ефект върху сърцето (удължаване на QT интервала);
- атомоксетин, лекарство, което се използва за лечение на синдром на дефицит на вниманието и хиперактивност.

Тези лекарства трябва да се прилагат с повишено внимание или може да се налага да се избягват по време на лечението с Farydak. Ако приемате някое от тези лекарства, е възможно Вашият лекар да Ви предпише друго лекарство по време на лечението с Farydak.

Попитайте Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни, дали някое от лекарствата, които приемате не е изброено в списъка по-горе.

По време на лечението с Farydak трябва да информирате Вашия лекар или Вашия фармацевт, ако Ви бъде предписано друго лекарство, което преди това не сте приемали.

#### **Farydak с храна и напитки**

**Не трябва да ядете карамбол, нар или грейпфрут или да пиете сок от нар или от грейпфрут** по време на лечението с Farydak, тъй като те могат да повишат количеството на лекарството в кръвта.

#### **Бременност и кърмене**

Поради потенциалния риск от смърт или малформация на плода, Farydak не трябва да се приема по време на:

##### **- Бременност**

Farydak не трябва да се приема по време на бременност, освен ако потенциалната полза за майката превишава потенциалния риск за плода. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалните рискове от приема на Farydak по време на бременност.

##### **- Кърмене**

Не трябва да приемате Farydak, ако кърмите.

#### **Контрацепция при жени и мъже**

Поради потенциалния риск от смърт или малформация на плода, трябва да използвате следните методи за контрацепция, докато приемате Farydak:

##### **- При жени, приемащи Farydak**

Ако сте сексуално активна жена, трябва да си направите тест за бременност преди започване на лечението с Farydak и трябва да използвате високоефективен метод за контрацепция по време на лечението с Farydak. Трябва да продължите да го прилагате и в продължение на три месеца след спиране на приема на Farydak. Вашият лекар ще обсъди с Вас, кой е най-добрия метод, който да използвате. Ако използвате хормонален контрацептив, трябва да използвате също така и допълнителен бариерен метод за контрацепция (като презерватив или диафрагма).

##### **- При мъже, приемащи Farydak**

Ако сте сексуално активен мъж, трябва да използвате презервативи по време на лечението с Farydak. Необходимо е да го правите в продължение на шест месеца, след като сте спрели

приема на Farydak. Ако вашата партньорка е в състояние да забременее, тя също трябва да използва високоефективен метод за контрацепция по време на Вашето лечение и в продължение на шест месеца след това. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако Вашата партньорка забременее, докато приемате Farydak или през шестте месеца, след спиране на лечението.

### Шофиране и работа с машини

Farydak повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Ако се чувствате замаяни, докато приемате това лекарство, не шофирайте и не работете с инструменти или машини.

### 3. Как да приемате Farydak

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### Колко да приемете

- Farydak се приема в продължение на 21 дни (2 седмици се приема и 1 седмица се почива) – това се нарича цикъл на лечение.
- Не трябва да приемате лекарството всеки ден.
- В зависимост от препоръките на Вашия лекар дозата Farydak е или 20 mg, или 15 mg, или 10 mg, приети веднъж дневно на ден 1, 3, 5, 8, 10 и 12, от 21-дневния цикъл.
- Не приемайте Farydak през седмица 3.
- След седмица 3 трябва да започнете цикъла отново, както е показано в таблици 1 и 2 по-долу. Моля, отнесете се към Таблица 1 за цикли 1 до 8 и към Таблица 2 за цикли 9-16.

**Таблица 1 Препоръчителна схема за прием на Farydak в комбинация с бортезомиб и дексаметазон (цикли 1-8)**

Цикли 1-8 (3-седмични цикли)	Седмица 1 Дни						Седмица 2 Дни						Седмица 3
	1	2	3	4	5	6	8	9	10	11	12	13	
Farydak	1		3		5		8		10		12		Почивка
Бортезомиб	1			4			8			11			Почивка
Дексаметазон	1	2		4	5		8	9		11	12		Почивка

**Таблица 2 Препоръчителна схема за прием на Farydak в комбинация с бортезомиб и дексаметазон (цикли 9-16).**

Цикли 9-16 (3-седмични цикли)	Седмица 1 Дни						Седмица 2 Дни						Седмица 3
	1	2	3	4	5	6	8	9	10	11	12	13	
Farydak	1		3		5		8		10		12		Почивка
Бортезомиб	1						8						Почивка
Дексаметазон	1	2					8	9					Почивка

Вашият лекар ще Ви каже точно колко капсули Farydak трябва да приемете. Не променяйте дозата, без да сте говорили с Вашия лекар.

Приемайте Farydak веднъж дневно, по едно и също време на деня, само в дните според схемата на лечение.

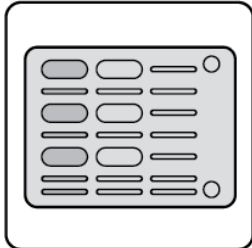
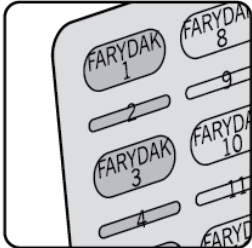
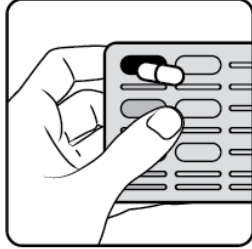
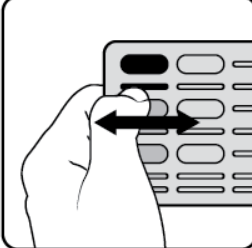
#### Прием на лекарството

- Погълвайте капсулите цели с чаша вода.
- Лекарството може да се приема със или без храна.
- Не дъвчете и не чупете капсулите.

Ако повръщате, след като сте погълнали капсулите Farydak, не приемайте повече капсули,

докато не дойде време за приема на следващата доза.

### Как да използвате блистера Farydak

	Един блистер Farydak = 3 седмици = 1 цикъл
	Дните от цикъла са отбелязани върху блистера. Вземете Farydak на ден 1, 3 и 5 и на ден 8, 10 и 12.
	Избутайте капсулата Farydak от съответното гнездо на блистера на ден 1, 3 и 5 от седмица 1 и на ден 8, 10 и 12 от седмица 2.
	В дните, в които не трябва да приемате Farydak, включително през периода на почивка през седмица 3, надраскайте с нокътя на палеца си повърхността на съответните празни гнезда, това ще Ви помогне да се придържате към схемата на прием на лекарството.

### Колко дълго да приемате Farydak

Продължете да приемате Farydak докато Вашият лекар не Ви каже да спрете. Това е дългосрочно лечение с 16 цикъла (48 седмици). Вашият лекар ще проследи състоянието Ви, за да види, дали лечението действа. Ако имате въпроси относно това колко дълго да приемате Farydak, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

### Ако сте приели повече от необходимата доза Farydak

Ако случайно сте приели повече капсули, отколкото трябва, или ако някой друг случайно е приел Вашето лекарство, говорете с Вашия лекар или отидете незабавно в болница. Вземете опаковката на лекарството и тази листовка с Вас. Може да се нуждаете от медицинско лечение.

### Ако сте пропуснали да приемете Farydak

- Ако са минали по-малко от 12 часа от времето, когато е трябвало да приемете лекарството, приемете пропуснатата доза, веднага щом си спомните. След това продължете да приемате лекарството както обичайно.
- Ако са минали повече от 12 часа от времето, когато е трябвало да приемете лекарството, пропуснете неприетата доза. След това продължете да приемате лекарството както обичайно.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Никога не приемайте пропусната доза Farydak през някой от дните от почивката, когато не е предвиден прием на Farydak.

Информирайте Вашия лекар за всички дози, които сте пропуснали по време на всеки един 21-дневен цикъл на лечение.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

##### Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни

СПРЕТЕ приема на Farydak и потърсете незабавно медицинска помощ, ако получите някой от изброените симптоми:

- затруднено дишане или преглъщане, оток на лицето, устните, езика или гърлото, силен сърбеж по кожата с червен обрив или надигнати плаки (потенциални признаци на алергична реакция);
- силно главоболие, усещане за слабост или парализа на крайниците или лицето, затруднен говор, внезапна загуба на съзнание (потенциални признаци на неврологични проблеми като кръвоизлив или повишено вътречерепно налягане или оток на мозъка);
- учестено дишане, замаяност;
- внезапна и стягаща гръдна болка, усещане за умора, неправилен сърдечен ритъм (потенциални признаци на сърдечен инфаркт);
- кръвохрак, изтичане на кръвениста течност от носа (признаци на кръвоизлив в белите дробове);
- повръщане на кръв, черни или кръвенисти изпражнения, отделяне на прясна кръв през ануса, обикновено във или с изпражненията (признаци на кръвоизлив в стомашно-чревния тракт);
- затруднено дишане с посиняване около устата, което може да доведе до загуба на съзнание (признак на сериозен белодробен проблем);
- висока температура, гръдна болка, повишена сърдечна честота, понижено кръвно налягане, задух или учестено дишане (признаци на отравяне на кръвта, известно като сепсис);
- гръдна болка или дискомфорт, промени в сърдечната честота (ускоряване или забавяне), сърцебиене, световъртеж, припадък, замаяност, синьо оцветяване на устните, задух, оток на долните крайници или кожата (признаци на сърдечни проблеми).

Информирайте незабавно Вашия лекар или фармацевт, ако получите някоя от изброените нежелани реакции:

- стомашна или коремна болка, гадене, диария, повръщане, черни или кръвенисти изпражнения, запек, стомашни киселини, подуване или балониране на корема (признаци на стомашно-чревен проблем);
- новопоявили се или влошени симптоми като кашлица със или без храчки, висока температура, затруднено или болезнено дишане, хриптене, болка в гърдите при дишане, задух или затруднено дишане, болка или усещане за парене при уриниране, засилени позиви за уриниране, кръв в урината (признаци на инфекция на белите дробове или пикочните пътища);
- висока температура, възпалено гърло или афти в устата поради инфекция (признаци на понижен брой на белите кръвни клетки);
- внезапно кървене или получаване на синини по кожата (признаци на понижен брой на тромбоцитите);
- диария, коремна болка, висока температура (признаци на възпаление на дебелото черво);
- световъртеж, особено при ставане (признаци на ниско кръвно налягане);

- усещане за жажда, намалено отделяне на урина, загуба на тегло, суха лющеща се кожа, раздразнителност (признаци на дехидратация);
- отичане на глезените (признак на ниско ниво на албумина в кръвта, известно като хипоалбуминемия);
- усещане за умора, сърбеж, пожълтяване на кожата и бялото на очите, гадене или повръщане, загуба на апетит, болка в дясната част на корема, тъмна или кафява урина, кървене или по-лесно получаване на синини от обикновено (признаци на чернодробен проблем);
- силно намаляване на количеството на отделената урина, оток на ходилата (признаци на бъбречен проблем);
- мускулна слабост, мускулни спазми, неправилен сърдечен ритъм (признаци на промени в нивото на калия в кръвта)

#### Други възможни нежелани реакции

Ако някоя от описаните по-долу нежелани реакции стане сериозна, информирайте Вашия лекар или фармацевт.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- умора (отпадналост), бледа кожа. Това може да са признаци на понижен брой на червените кръвни клетки;
- намален апетит или загуба на тегло;
- затруднено заспиване или намалена продължителност на съня (безсъние);
- главоболие;
- замаяност, умора или слабост;
- повръщане, гадене, дискомфорт в стомаха, нарушено храносмилане;
- оток на ходилата или дланите;
- понижено ниво на фосфора или натрия в кръвта.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- обрив, състоящ се от малки, изпълнени с течност мехурчета, появяващи се върху зачервени кожа, уста или венци (признаци на потенциална тежка вирусна инфекция);
- възпаление на ухото, кървене от носа или кървене в бялото на окото, получаване на синини, възпаление на кожата, причинено от инфекция (обрив, зачервена кожа, известна също като еритем);
- коремна болка, диария, подуване или балониране на корема (признаци на възпаление на стомашната лигавица);
- млечница (гъбична инфекция на устата);
- жажда, повишено отделяне на урина, повишен апетит със загуба на тегло (признаци на високо ниво на кръвната захар);
- бързо наддаване на тегло, оток на дланите, глезените, ходилата или лицето (признаци на задръжка на вода);
- понижено ниво на калция в кръвта, понякога предизвикващо крампи;
- неконтролирано треперене на тялото;
- сърцебиене;
- свистящи, хъркащи или пукащи шумове в белите дробе при дишане;
- сухи, напукани устни;
- сухота в устата или промени във вкуса;
- отделяне на газове;
- болка в ставите или възпаление;
- кръв в урината (признак на бъбречен проблем);
- изпускане на урина, поради загуба или слаб контрол върху пикочния мехур;
- втрисане;
- наддаване на тегло, умора, косопад, мускулна слабост, усещане за студ (признаци на намалена функция на щитовидната жлеза, известно като хипотиреоидизъм);
- общо неразположение;
- повишено ниво на пикочната киселина в кръвта;
- понижено ниво на магнезия в кръвта;

- повишени нива на остатъчния продукт креатинин в кръвта;
- повишени нива на чернодробните ензими аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST) или алкална фосфатаза (ALP).

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- червени или виолетови плоски дребни петна под кожата.

### Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Farydak

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистерите.
- Да не се съхранява над 30°C.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
- Не приемайте това лекарство, ако забележите някакво нарушаване на опаковката или ако има някакви признаци на фалшификация.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Farydak

- Активното вещество на Farydak е панобиностат.
- Всяка Farydak 10 mg твърда капсула съдържа безводен панобистат лактат, еквивалентен на 10 mg панобиностат. Другите съставки са: магнезиев стеарат, манитол, микрокристална целулоза, прежелатинизирано нишесте, желатин, титанов диоксид (E171), брилянтно синьо FCF (E133), жълт железен оксид (E172), черен железен оксид (E172), пропиленгликол (E1520), шелак гланц.
- Всяка Farydak 15 mg твърда капсула съдържа безводен панобистат лактат, еквивалентен на 15 mg панобиностат. Другите съставки са: магнезиев стеарат, манитол, микрокристална целулоза, прежелатинизирано нишесте, желатин, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172), пропиленгликол (E1520), шелак гланц.
- Всяка Farydak 20 mg твърда капсула съдържа безводен панобистат лактат, еквивалентен на 20 mg панобиностат. Другите съставки са: магнезиев стеарат, манитол, микрокристална целулоза, прежелатинизирано нишесте, желатин, титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172), пропиленгликол (E1520), шелак гланц.

### Как изглежда Farydak и какво съдържа опаковката

Farydak 10 mg твърди капсули са светлозелени непрозрачни капсули (15,6–16,2 mm), съдържащи бял до почти бял прах, радиално маркирани с “LBH 10 mg” с черно мастило върху капачето и две радиални линии с черно мастило върху тялото, които се предлагат в блистери. Farydak 15 mg твърди капсули са оранжеви непрозрачни капсули (19,1–19,7 mm), съдържащи бял до почти бял прах, радиално маркирани с “LBH 15 mg” с черно мастило върху капачето и две радиални линии с черно мастило върху тялото, които се предлагат в блистери. Farydak 20 mg твърди капсули са червени непрозрачни капсули (19,1–19,7 mm), съдържащи бял до почти бял прах, радиално маркирани с “LBH 20 mg” с черно мастило върху капачето и две



радиални линии с черно мастило върху тялото, които се предлагат в блистери.

Предлагат се следните опаковки: блистери, съдържащи 6, 12 или 24 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**Притежател на разрешението за употреба**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Ирландия

**Производител**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Германия

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

#### **Приложение IV**

**Научни заключения и основания за промяна на условията за разрешението(ята) за употреба**

## **Научни заключения**

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за панобинонат, научните заключения на CHMP са, както следва:

С оглед на наличните данни от литературата относно увреждането на ДНК в проучване *in vivo* за дозозависимите молекулярни механизми в клетки от костен мозък на мишки, PRAC заключава, че съществуващият текст в точка 5.3 на кратката характеристика на продукта за продукти, съдържащи панобинонат, трябва да бъде изменен, за да включи тази информация.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

## **Основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба**

Въз основа на научните заключения за {име на активното(ите) вещество(а)} CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) {име на активното(ите) вещество(а)}, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.