

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Farydak 10 mg kõvakapslid
Farydak 15 mg kõvakapslid
Farydak 20 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Farydak 10 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab veevaba panobinostaatlaktaati, mis vastab 10 mg-le panobinostaadile (*panobinostatium*).

Farydak 15 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab veevaba panobinostaatlaktaati, mis vastab 15 mg-le panobinostaadile (*panobinostatium*).

Farydak 20 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab veevaba panobinostaatlaktaati, mis vastab 20 mg-le panobinostaadile (*panobinostatium*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

Farydak 10 mg kõvakapslid

Heleroheline läbipaistmatu želatiinist kõvakapsel (15,6...16,2 mm), mis sisaldab valget kuni peaaegu valget pulbrit, kapsli kaanele on märgitud musta tindiga radiaalselt „LBH 10 mg“ ja kapsli kehale musta tindiga kaks radiaalset joont.

Farydak 15 mg kõvakapslid

Oranž läbipaistmatu želatiinist kõvakapsel (19,1...19,7 mm), mis sisaldab valget kuni peaaegu valget pulbrit, kapsli kaanele on märgitud musta tindiga radiaalselt „LBH 15 mg“ ja kapsli kehale musta tindiga kaks radiaalset joont.

Farydak 20 mg kõvakapslid

Punane läbipaistmatu želatiinist kõvakapsel (19,1...19,7 mm), mis sisaldab valget kuni peaaegu valget pulbrit, kapsli kaanele on märgitud musta tindiga radiaalselt „LBH 20 mg“ ja kapsli kehale musta tindiga kaks radiaalset joont.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Farydak kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga on näidustatud retsidiivse ja/või

refraktaarse hulgemüeloomiga täiskasvanud patsientidele, keda on varasemalt ravitud vähemalt kahe raviskeemi järgi, sealhulgas bortesomiibi ja immunomoduleeriva ravimiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Farydak-ravi peab alustama vähivastase ravi kasutamise kogemusega arst.

Annustamine

Panobinostaadi soovitatav algannus on suukaudu 20 mg üks kord ööpäevas 21-päevase tsükli 1., 3., 5., 8., 10. ja 12. päeval. Patsiendid peavad algselt läbi tegema kaheksa ravitsükli. Patsientidel, kes on saanud ravist kliinilist kasu, on soovitatav jätkata ravi täiendava 8 ravitsükliga. Ravi kogukestus on kuni 16 ravitsükli (48 nädalat).

Panobinostaati manustatakse kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga, nagu näidatud tabelis 1 ja 2. Enne kombinatsioonravi alustamist tuleb vaadata täiendavat teavet bortesomiibi ja deksametasooni annustamise kohta, selgitamaks, kas annuse vähendamine on vajalik.

Bortesomiibi soovitatav annus on 1,3 mg/m² süstena. Deksametasooni soovitatav annus on suukaudu 20 mg pärast sööki.

Tabel 1 Soovitatav panobinostaadi annustamisgraafik kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga (tsüklid 1...8)

| Tsüklid 1...8 (3-nädalased tsüklid) | Nädal 1 Päevad | | | | | | Nädal 2 Päevad | | | | | | Nädal 3 |
|--|-------------------|---|---|---|---|--|-------------------|---|----|----|----|--|--------------|
| Farydak | 1 | | 3 | | 5 | | 8 | | 10 | | 12 | | Puhkeperiood |
| Bortesomiib | 1 | | | 4 | | | 8 | | | 11 | | | Puhkeperiood |
| Deksametasoon | 1 | 2 | | 4 | 5 | | 8 | 9 | | 11 | 12 | | Puhkeperiood |

Tabel 2 Soovitatav panobinostaadi annustamisgraafik kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga (tsüklid 9...16)

| Tsüklid 9...16 (3-nädalased tsüklid) | Nädal 1 Päevad | | | | | | Nädal 2 Päevad | | | | | | Nädal 3 |
|---|-------------------|---|---|--|---|--|-------------------|---|----|--|----|--|--------------|
| Farydak | 1 | | 3 | | 5 | | 8 | | 10 | | 12 | | Puhkeperiood |
| Bortesomiib | 1 | | | | | | 8 | | | | | | Puhkeperiood |
| Deksametasoon | 1 | 2 | | | | | 8 | 9 | | | | | Puhkeperiood |

Soovitud jälgimiseks

Hemogramm

Enne panobinostaatravi algust peab olema tehtud täisvere analüüs. Ravieelne trombotsüütide hulk peab olema $\geq 100 \times 10^9/l$ ja ravieelne neutrofiilide absoluutarv $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Täisvere analüüsi tuleb ravi ajal sageli kontrollida (täpsemalt iga kord enne bortesomiibi süstimist, s.o. tsüklite 1 kuni 8 1., 4., 8. ja 11. päeval ning tsüklite 9 kuni 16 1. ja 8. päeval), eriti trombotsütoopenia suhtes (vt lõik 4.4). Enne mis tahes ravitsükli alustamist, mis sisaldab panobinostaati kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga, peab trombotsüütide hulk olema vähemalt $\geq 100 \times 10^9/l$ (vt lõik 4.4). Täiendavaid vereanalüüse tuleb kaaluda “puhkeperioodil” – s.o. 15. ja/või 18. päeval, eriti ≥ 65 -aastastel ning patsientidel, kelle trombotsüütide hulk oli alla $150 \times 10^9/l$.

EKG

Panobinostaat võib pikendada QTc-intervalli (vt lõik 4.4). Seetõttu tuleb EKG registreerida enne ravi algust ja korrata perioodiliselt enne iga ravitsükli. QTcF peab olema < 480 ms enne ravi algust panobinostaadiga (vt allpool lõik annuse kohandamise kohta ja lõik 4.4).

Elektrolüüdid veres

Elektrolüütide, eriti kaaliumi, magneesiumi ja fosfori sisaldust veres tuleb määrata ravieelselt ja jälgida perioodiliselt vastavalt kliinilisele näidustusele, eriti kõhulahtisusega patsientidel. Ebanormaalsed väärtused tuleb korrigeerida vastavalt kliinilistele näidustustele (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni näitajad

Maksafunktsiooni tuleb kontrollida enne ravi ja regulaarselt ravi ajal vastavalt kliinilistele näidustusele (vt lõik 4.4).

Kilpnäärmefunktsiooni näitajad

Uuringus D2308 panobinostaadi + bortesomiibi + deksametasooniga ravitud patsientidel teatati kergest hüpotüreoidismist, mõned patsiendid vajasisid ravi (vt lõik 4.4). Kilpnäärme- ja hüpofüüsfunktsiooni tuleb jälgida hormoonide taseme mõõtmisega (nt vaba T4 ja TSH) vastavalt kliinilisele vajadusele.

Annuse kohandamised

Raviannuse ja/või annustamisskeemi muutmine võib olla vajalik vastavalt individuaalsele taluvusele. Ravimi kõrvaltoimete tekkides tuleb teha kliiniline otsus, kuidas ravi jätkata.

Kui annuse vähendamine on vajalik, siis tuleb panobinostaadi annust vähendada astmeliselt 5 mg kaupa (st 20 mg-lt 15 mg-ni või 15 mg-lt 10 mg-ni). Annust ei tohi vähendada alla 10 mg ja säilitada tuleb sama annustamisskeem (3-nädalane ravitsükkel).

Trombotsütopeenia

Enne iga bortesomiibi annuse manustamist (s.o. tsüklite 1 kuni 8 1., 4., 8. ja 11. päeval, vt tabel 1, ning tsüklite 9 kuni 16 1. ja 8. päeval, vt tabel 2) tuleb kontrollida trombotsüütide hulka. Kui patsiendil tekib trombotsütopeenia, siis võib olla vajalik panobinostaadi manustamise ajutine katkestamine ja järgmise annuse vähendamine (vt tabel 3). Patsientidel, kelle trombotsüütide arv on $<50 \times 10^9/l$ (tüsisunud veritsusega) või $<25 \times 10^9/l$, tuleb ravi Farydak'iga katkestada ja alustada uuesti vähendatud annusega pärast trombotsüütide arvu taastumist $\geq 50 \times 10^9/l$. Trombotsüütide hulka tuleb mõõta vähemalt kaks korda nädalas, kuni saavutatakse tase $\geq 50 \times 10^9/l$. Kliiniliste näidustuste korral võib olla vajalik trombotsüütide transfusioon (vt lõik 4.4). Kui trombotsütopeenia ei parane vaatamata allpool kirjeldatud ravi modifitseerimistele ja/või kui patsient vajab korduvaid trombotsüütide transfusioone, võib kaaluda ravi katkestamist. Lisaks võib kaaluda bortesomiibi annuse kohandamist (vt bortesomiibi ravimi omaduste kokkuvõte ja tabel 3).

Tabel 3 Soovitused annuse muutmiseks trombotsütopeenia korral

| Trombotsütopeeni a raskusaste ravipäeval | Panobinostaadi algannuse muutmine | Panobinostaadi annus pärast trombotsütopeeni a taastumist 2. raskusastmeni ($\geq 50 \times 10^9/l$) | Bortesomiibi algannuse muutmine | Bortesomiibi annus pärast trombotsütopeenia taastumist ≤ 2 . raskusastmeni ($\geq 50 \times 10^9/l$) | |
|---|-----------------------------------|--|---------------------------------|---|-------------------------------|
| | | | | 1 annus ära jäetud | Rohkem kui 1 annus ära jäetud |
| 3. raskusaste Trombotsüüte $< 50 \times 10^9/l$ veritsusega | Jätke annus vahele | Jätkake vähendatud annusega | Jätke annus vahele | Jätkake sama annusega | Jätkake vähendatud annusega |
| 4. raskusaste Trombotsüüte $< 25 \times 10^9/l$ | Jätke annus vahele | Jätkake vähendatud annusega | Jätke annus vahele | Jätkake sama annusega | Jätkake vähendatud annusega |

Seedetrakti toksilisus

Panobinostaatravi ajal esineb väga sageli seedetrakti toksilisust. Patsientidel, kellel esinevad kõhulahtisus ja iiveldus või oksendamine, võib olla vajalik ajutine ravi katkestamine või annuse vähendamine, nagu on näidatud tabelis 4.

Tabel 4 Soovitused annuse muutmiseks gastrointestinaalse toksilisuse korral

| Ravimi kõrvaltoime | Raskusaste ravi toimumise päeval | Panobinostaadi algannuse muutmine | Panobinostaadi annus taastumisel ≤ 1 . raskusastmeni | Bortesomiibi algannuse muutmine | Bortesomiibi annus taastumise ≤ 1 . raskusastmeni |
|--------------------|---|-----------------------------------|---|---------------------------------|---|
| Kõhulahtisus | 2. raskusaste vaatamata kõhulahtisusevastase ravimi manustamisele | Jätke annus vahele | Jätkake sama annusega | Jätke annus vahele | Jätkake väiksema annusega või muutke annustamise sagedust ühele korrale nädalas |
| | 3. raskusaste vaatamata kõhulahtisusevastase ravimi manustamisele | Jätke annus vahele | Jätkake väiksema annusega | Jätke annus vahele | Jätkake väiksema annusega või sama annusega, aga üks kord nädalas |
| | 4. raskusaste vaatamata kõhulahtisusevastase ravimi manustamisele | Lõpetage ravi | | Lõpetage ravi | |

Koolikute, vedela väljaheite või kõhulahtisuse esimeste nähtude puhul on soovitatav patsiendile manustada kõhulahtisusevastast ravimit (nt loperamiidi).

3. raskusastme iivelduse või 3. või 4. raskusastme oksendamise korral, mis püsivad vaatamata antiemeetikumi manustamisele, tuleb panobinostaatravi ajutiselt katkestada ja alustada uuesti vähendatud annusega pärast seisundi taastumist 1. raskusastmeni.

Profülaktilisi antiemeetikume tuleb manustada arsti otsusel ja kooskõlas kohaliku ravipraktikaga (vt lõik 4.4).

Neutropeenia

Neutropeenia korral võib olla vaja annust ajutiselt või lõplikult vähendada. Panobinostaatravi katkestamise ja annuse vähendamise juhised on esitatud tabelis 5.

Tabel 5 Soovitused annuse muutmiseks neutropeenia korral

| Neutropeenia raskusaste ravi toimumise päeval | Panobinostaadi algannuse muutmine | Panobinostaadi annus pärast neutropeenia taastumist 2. raskusastmeni (<1,5...1,0 x 10⁹/l) | Bortesomiibi algannuse muutmine | Bortesomiibi annus pärast neutropeenia taastumist 2. raskusastmeni (<1,5...1,0 x 10⁹/l) |
|--|--|--|--|--|
| 3. raskusastme neutropeenia (<1,0...0,5 x 10 ⁹ /l) | Jätke annus vahele | Jätkake sama annusega | Jätke annus vahele | Jätkake sama annusega |
| 4. raskusastme neutropeenia (<0,5 x 10 ⁹ /l) või febrilne neutropeenia (<1,0 x 10 ⁹ /l ja palavik ≥38,5°C) | Jätke annus vahele | Jätkake väiksema annusega | Jätke annus vahele | Jätkake sama annusega |

Neutropeenia 3. või 4. raskusastme korral peavad arstid kaaluma kasvufaktorite (nt G-CSF) kasutamist vastavalt kohalikele ravijuhistele. Kui neutropeenia ei parane vaatamata annuse muutmisele ja/või vaatamata ravile lisatud granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktori kasutamisele vastavalt kohalikele ravipraktikale ja ravijuhistele ja/või raske sekundaarse infektsiooni korral, võib kaaluda ravi katkestamist.

QTc-intervalli pikenemine

Kui QT-intervall on pikenenud enne panobinostaatravi algust (QTcF ravieelne lähteväärtus ≥480 ms), siis tuleb ravi alustamist edasi lükata kuni annuse manustamisele eelnev keskmine QTcF on taastunud <480 ms-ni. Lisaks sellele tuleb enne Fraydak'iga ravi alustamist korrigeerida kõik normist erinevad kaaliumi-, magneesiumi- või fosforisisalduse väärtused (vt lõik 4.4).

QT pikenemine toimub ravi ajal:

- Kui QTcF on ≥480 ms või üle 60 ms pikenenud võrreldes ravieelsega, tuleb annus vahele jätta.
- Kui QT pikenemine laheneb 7 päeva jooksul, taastage ravi esmakordsele QT pikenemisele eelnenu annusega ja korduva QT pikenemise korral vähendatud annusega.
- Kui QT pikenemine ei lahene 7 päeva jooksul, tuleb ravi katkestada.
- Kui mõni QTcF väärtus on üle 500 ms, tuleb Farydak-ravi lõpetada.

Teised ravimi kõrvaltoimed

Patsientide jaoks, kellel tekivad teised rasked ravimi kõrvaltoimed, mis ei ole trombotsütopeenia, seedetrakti toksilisuse, neutropeenia ega QTc pikenemine, on soovitud järgmised:

- CTC kriteeriumite järgi 2. raskusastme toksiliste toimetate kordudes või 3. ja 4. raskusastme toimetate ilmnedes jätke annus vahele ja alustage uuesti väiksema annusega pärast taastumist ≤1. raskusastmeni.
- 3. või 4. raskusastme toksiliste toimetate kordudes võib ühel korral kaaluda täiendavat annuse vähendamist pärast kõrvaltoime lahenemist ≤1. raskusastmeni CTC järgi.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsiendid

Kerge kuni raske neerukahjustusega vähihaigetel ei ole panobinostaadi plasmakontsentratsioon

muutunud. Seetõttu ei ole algannuse kohandamine vajalik. Panobinostaati ei ole uuritud lõppstaadiumis neeruhaigusega ega dialüüsravi saavatel patsientidel (vt lõik 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Maksafunktsiooni häiretega vähihaigetega tehtud kliiniline uuring näitas, et panobinostaadi plasmakontsentratsioon suurenes kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel vastavalt 43% (1,4 korda) ja 105% (2 korda). Esimese ravitsükli ajal tuleb kerge maksakahjustusega patsientidel ravi alustada panobinostaadi vähendatud annusega 15 mg. Annuse suurendamist 15 mg-lt 20 mg-le tuleb kaaluda arvestates patsiendi taluvust. Esimese ravitsükli ajal tuleb mõõduka maksakahjustusega patsientidel ravi alustada panobinostaadi vähendatud annusega 10 mg. Vastavalt sellele, kuidas patsient ravi talub, võib kaaluda annuse suurendamist 10 mg-lt 15 mg-ni. Nende patsientide jälgimise sagedust tuleb suurendada panobinostaadiga ravimise ajal, eriti annuse suurendamise faasis. Panobinostaati ei tohi manustada raske maksakahjustusega patsientidele seoses kogemuse ja ohutusandmete puudumisega selles patsiendirühmas. Samuti võib kaaluda bortesomiibi annuse kohandamist (vt bortesomiibi ravimi omaduste kokkuvõte ja tabel 6).

Tabel 6 Soovitused algannuse muutmiseks maksakahjustusega patsientidel

| Maksakahjustuse raskusaste* | Bilirubiinisaldus | SGOT (ASAT) väärtus | Panobinostaadi algannuse muutmine | Bortesomiibi algannuse muutmine |
|---|--------------------------|---------------------|--|--|
| Kerge | ≤1,0 x ULN | > ULN | Esimeses ravitsükklis vähendada panobinostaadi annust 15 mg-ni. Järgmistes ravitsükklites kaaluda annuse suurendamist 20 mg-ni arvestates patsiendi taluvust. | Ei muudeta |
| | >1,0 x ULN ja ≤1,5 x ULN | Kõik väärtused | | |
| Mõõdukas | >1,5 x ULN ja ≤3,0 x ULN | Kõik väärtused | Vähendage panobinostaadi annust esimeses ravitsükklis 10 mg-ni. Kaaluge järgnevates tsükklites annuse suurendamist 15 mg-ni vastavalt sellele, kuidas patsient ravi talub. | Vähendage bortesomiibi annust esimeses ravitsükklis 0,7 mg/m ² -ni. Kaaluge järgnevates tsükklites annuse suurendamist 1,0 mg/m ² -ni või edasist vähendamist 0,5 mg/m ² -ni vastavalt sellele, kuidas patsient ravi talub. |
| SGOT = glutamaat-oksaloatsetaadi transaminaas seerumis; ASAT = aspartaaminotransferaas ULN = normi ülemine piir *Vastavalt NCI-CTEP (<i>National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program</i>) klassifikatsioonile | | | | |

Eakad

Üle 65-aastaste patsientide hulgas oli teatud kõrvaltoimete esinemissagedus kõrgem ja esines rohkem ravi katkestamisi kõrvaltoimete tõttu. Üle 65-aastaseid patsiente on soovitatav jälgida suurema sagedusega, eriti trombotsütoopenia ja seedetrakti toksilisuse suhtes (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Üle 75-aastaste patsientide puhul võib kaaluda algannuse või kombineeritud raviskeemi komponentide kohandamist sõltuvalt patsiendi üldseisundist ja kaasuvatest haigustest. Panobinostaadi algannus võib olla 15 mg ja kui esimeses tsükklis talutakse seda hästi, võib annust teises tsükklis suurendada 20 mg-ni. Bortesomiibi algannus võib olla 1,3 mg/m² üks kord nädalas 1. ja 8. ravipäeval ja deksametasooni annus 20 mg 1. ja 8. ravipäeval.

Lapsed

Lastel vanuses alla 18 aasta puudub asjakohane kasutus hulgmüeloomi näidustusel (vt lõik 5.2).

Tugevad CYP3A4 inhibiitorid

Panobinostaadi annust tuleb vähendada 10 mg-ni patsientidel, kes kasutavad samaaegselt tugevaid CYP3A4 ja/või P-gp inhibiitoreid, sealhulgas, kuid mitte ainult, ketokonasooli, itrakonasooli, vorikonasooli, ritonaviiri, sakvinaaviiri, telitromütsiini, posakonasooli ja nefasodooni (vt lõik 4.5). Kui pideva ravi jätkamine tugeva CYP3A4 inhibiitoriga on vajalik, võib kaaluda panobinostaadi annuse suurendamist 10 mg-lt 15 mg-le, võttes arvesse patsiendi taluvust.

Panobinostaadi kasutamist tuleb vältida maksakahjustusega patsientidel, kes saavad samaaegselt ravi tugeva CYP3A4 inhibiitoriga, sest selles patsiendirühmas ei ole piisavalt ravikogemust ja andmeid ohutuse kohta.

Tugevate CYP3A4 inhibiitorite kasutamist ei tohi alustada patsientidel, kellel on panobinostaadi annust juba vähendatud kõrvaltoimete tõttu. Kui see on vältimatu, tuleb patsiente hoolikalt jälgida ning annust veelgi vähendada või kaaluda ravi katkestamist vastavalt kliinilisele näidustusele (vt lõik 4.5).

Manustamisviis

Farydak'i tuleb manustada suukaudselt üks kord ööpäevas ainult raviskeemis ettenähtud päevadel, iga päev samal ajal. Kapslid tuleb alla neelata tervelt koos veega, toiduga koos või ilma (vt lõik 5.2) ning kapsleid ei tohi avada, purustada ega närida. Kui annus jääb võtmata, võib seda võtta kuni 12 tunni jooksul pärast määratud manustamisaega. Oksendamise korral ei tohi patsient manustada täiendavat annust, vaid võtma uue annuse järgmisel ettenähtud manustamisajal.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes. Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Panobinostaadi kasutatakse kombinatsioonravis, seetõttu tuleb enne panobinostaadiga ravi alustamist lugeda ka bortesomiibi ja deksametasooni ravimi omaduste kokkuvõtet.

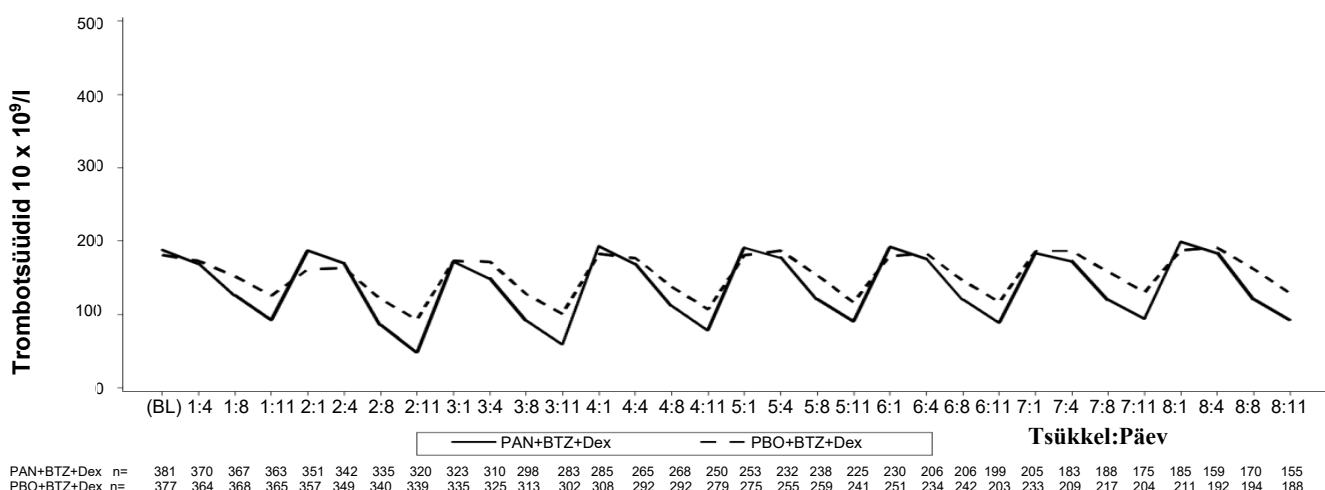
Vererakkude hulga langus

Panobinostaadiga ravitud patsientidel teatati ravimiga seotud hematoloogilistest kõrvaltoimetest, sealhulgas raske trombotsütopeenia, neutropeenia ja aneemia (3. kuni 4. raskusaste CTC järgi). Seetõttu tuleb enne panobinostaadiga ravi alustamist teha täisvere analüüs ja seda ravi ajal sageli kontrollida (eriti enne igakordset bortesomiibi süstimist, vastavalt bortesomiibi ravimi omaduste kokkuvõttele).

Enne ravi alustamist peab trombotsüütide hulk olema $\geq 100 \times 10^9/l$ ja neutrofiilide absoluutarv peab olema $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Enne iga ravitsükli algust peab trombotsüütide hulk olema $\geq 100 \times 10^9/l$ (vt lõik 4.2).

III faasi uuringus lahenes trombotsütopeenia üldjuhul järgmise 21-päevase ravitsükli alguseks ravieelsele tasemele (vt joonis 1). 3. ja 4. raskusastmega trombotsütopeenia korral oli avaldumiseni kulunud ajavahemiku mediaan üks kuu ja taastumiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 12 päeva.

Joonis 1 Trombotsüütide hulga mediaan aja lõikes (Uuring D2308, ohutuse test, tsüklid 1...8)



PAN=panobinostaat
BTZ= bortesomiib
Dex = deksametasoon

CTC järgi 3. raskusastme trombotsüütide hulga patsientidel (trombotsüütide hulk $<50 \times 10^9/l$ koos verejooksuga) võib olla vajalik panobinostaadi manustamine ajutiselt katkestada ja/või järgmist annust vähendada. Vajalik võib olla trombotsüütide transfusioon vastavalt kliinilistele näidustustele (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Verejooks

Panobinostaadiga ravi ajal on patsientidel teatatud verejooksudest. 4,2%-l patsientidest teatati 3. või 4. raskusastme verejooksudest, sealhulgas surmlõppega seedetrakti ja kopsuveřejooks. Seetõttu peavad arstid ja patsiendid olema teadlikud trombotsüütide puudumise ja verejooksu suurenenud riskist, eriti hüübimishäiretega patsientide puhul ja nendel, kes saavad pikaajalist hüübimisvastast ravi.

Infektsioon

Panobinostaadi saanud patsientidel on teatatud lokaalsetest ja süsteemsetest infektsioonidest, sealhulgas pneumoonia, teised bakteriaalsed infektsioonid, invasiivsed seeninfektsioonid, nagu näiteks aspergilloos või kandidiaas ja viirusinfektsioonid, sealhulgas B-hepatiit ja *Herpes simplex* infektsioon. Osa infektsioonidest (nt pneumoonia) on olnud raskekujulised (nt lõppenud sepsise või respiratoorse või hulgiorganpuudulikkusega) ja on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). Märkusena, kui 3. ja 4. raskusastme neutropeeniat täheldati vastavalt 28%-l ja 7%-l patsientidest, siis febrilist neutropeeniat täheldati 1%-l patsientidest (vt lõik 4.8). Arstid ja patsiendid peavad olema teadlikud panobinostaadiga seotud infektsiooniriskist.

Ravi Farydak'iga ei tohi alustada aktiivsete infektsioonidega patsientidel. Eelnevalt esinenud infektsioonid tuleb enne ravi alustamist välja ravida. Patsiente tuleb panobinostaatravi ajal jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ja infektsiooni diagnoosi korral tuleb kohe alustada asjakohast infektsioonivastast ravi ning kaaluda Farydak'iga ravi katkestamist või lõpetamist.

Invasiivse süsteemse seeninfektsiooni diagnoosimisel tuleb panobinostaadi manustamine katkestada ja alustada asjakohast seeninfektsiooni vastast ravi.

Seedetrakti häired

Farydak'iga ravitud patsientidel on teatatud raske iivelduse, kõhulahtisuse, kõhukinnisuse ja oksendamise juhtudest, mis on mõnikord vajanud oksendamise- ja kõhulahtisusevastaste ravimite

kasutamist (vt lõik 4.8). Dehüdratsiooni ja elektrolüütide häirete tekkimise ennetamiseks tuleb ravi ajal perioodiliselt jälgida vedeliku tasakaalu ja elektrolüütide, eriti kaaliumi, magneesiumi ja fosfori sisaldust veres ja korrigeerida vastavalt kliinilisele näidustusele (vt lõik 4.2).

Arsti otsusel võib kaaluda profülaktilist oksendamist ravimite kasutamist (nt prokloorperasiini) vastavalt kohalikele ravipraktikale. Teadaolevalt QT aja pikendamise riskiga oksendamist ravimeid, nagu näiteks dolasetroon, granisetroon, ondansetroon ja tropisetroon, tuleb kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.5).

Koolikute, vedela väljaheite või kõhulahtisuse esmaste nähtude ilmnemisel on soovitatav patsiendile manustada kõhulahtisusevastast ravimit (nt loperamiidi) või mis tahes täiendavat ravi kooskõlas kohalike ravijuhistega. Kasutada võib asjakohast intravenoosset vedelike ja elektrolüütide asendusravi. Laksatiivse toimega ravimeid tuleb kõhulahtisuse ägenemise võimaluse tõttu kasutada ettevaatusega. Patsientidele tuleb soovitada oma arstiga arutada mis tahes laksatiivsete ravimite kasutamist.

Elektrokardiograafilised muutused

Panobinostaat võib pikendada südame vatsakeste repolarisatsiooni (QT-intervall).

III faasi kliinilises uuringus ei täheldatud 20 mg Farydak'i kasutamisel kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga ühtegi QTcF pikendamise episoodi >500 ms. Erinevate näidustuste ja erineva annusena ainult panobinostaati saanud rohkem kui 500 patsiendi ühendatud kliinilised andmed näitavad, et CTC järgi 3. raskusastme QTc pikendamist (QTcF >500 ms) esines kokku umbes 1%-l patsientidest ja 5%-l või sagedamini esines seda 60 mg või suurema annuse kasutamise korral, *torsade de pointes* episoodide ei täheldatud.

Täiendav analüüs annab alust arvata, et QTc pikendamise risk ei suurene aja jooksul (vt lõik 4.2).

QTcF peab olema <480 ms enne ravi alustamist Farydak'iga.

Ravieelselt ja perioodiliselt ravi ajal tuleb jälgida elektrolüütide (nt kaaliumi, magneesiumi ja fosfori) sisaldust ja EKG-d, eriti raske seedetrakti kõrvaltoimega patsientidel (vt lõik 4.2).

Farydak'i tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel juba on pikenenud QTc või kellel on oluline risk selle tekkeks. Nende patsientide hulka kuuluvad:

- pika QT sündroomiga patsiendid;
- ravimata või olulise südamehaigusega, sealhulgas hiljuti esinenud müokardi infarktiga, südamepuudulikkuse, ebastabiilse stenokardia või kliiniliselt olulise bradükardiaga patsiendid.

Teadaolevalt QTc aega pikendavaid ravimeid tuleb samaaegselt kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.5).

Annuse kohandamine on vajalik, kui samaaegselt kasutatakse ravimeid, mis võivad panobinostaadi plasmakontsentratsiooni tõsta, näiteks tugevad CYP3A4 inhibiitorid (vt lõigud 4.5 ja 4.2).

Hepatotoksilisus

Panobinostaadiga ravi ajal on patsientidel registreeritud maksafunktsiooni häireid, peamiselt aminotransferaaside aktiivsuse ja üldbilirubiini kerge mõõduva iseloomuga tõusu.

Enne ravi ja regulaarselt ravi ajal tuleb jälgida maksafunktsiooni. Kui maksafunktsiooni näitajate analüüsides on kõrvalekaldeid vastavalt NCI-CTEP klassifikatsioonile, on kerge ja mõõduka maksakahjustuse korral soovitatav annuseid kohandada ja jälgida patsienti kuni väärtused normaliseeruvad või saavutavad ravieelse taseme. Panobinostaati ei tohi manustada raske maksakahjustusega patsientidele seoses kogemuse ja ohutusandmete puudumisega selles patsiendirühmas. Samuti võib kaaluda bortesomiibi annuse kohandamist (vt bortesomiibi ravimi omaduste kokkuvõte ja tabel 6).

Eakad

Üle 65-aastaseid patsiente on soovitatav jälgida suurema sagedusega, eriti trombotsütoopenia ja seedetrakti toksilisuse suhtes (vt lõik 4.8 ja lõik 4.2).

Üle 75-aastaste patsientide puhul võib kaaluda algannuse või kombineeritud raviskeemi komponentide kohandamist sõltuvalt patsiendi üldseisundist ja kaasuvatest haigustest (vt lõik 4.2).

Tugevad CYP3A4 indutseerijad

Tugevad indutseerijad võivad vähendada panobinostaadi efektiivsust, seetõttu tuleb vältida panobinostaadi ja tugevate CYP3A4 indutseerijate, sealhulgas, kuid mitte ainult, karbamasepiini, fenobarbitaali, fenütoiini, rifabutiini, rifampitsiini ja liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) samaaegset kasutamist (vt lõik 4.5).

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised, kes võtavad panobinostaati kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga, peavad kasutama üliefektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid kolme kuu jooksul pärast ravi lõppemist (vt lõigud 4.5 ja 4.6 ning bortesomiibi ja deksametasooni ravimi omaduste kokkuvõtet). Naised, kes kasutavad hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, peavad täiendavalt kasutama barjäärmeetodit raseduse vältimiseks.

Hüpotüreoidism

Uuringus D2308 panobinostaadi + bortesomiibi + deksametasooniga ravitud 381 patsiendist 8-l teatati hüpotüreoidismist, nendest 2 vajasid ravi. Kilpnäärme- ja hüpofüüsifunktsiooni tuleb jälgida hormoonide taseme mõõtmisega (nt vaba T4 ja TSH) vastavalt kliinilisele vajadusele (vt lõik 4.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farydak'i metabolism toimub nii mitte-CYP kui CYP poolt vahendatud radade kaudu. Umbes 40% panobinostaadist metaboliseeritakse CYP3A4 vahendusel. Metabolism CYP2D6 ja 2C19 kaudu oli vähene. Seetõttu võivad ravimid, mis mõjutavad CYP3A4 ensümaatilist aktiivsust mõjutada ka panobinostaadi farmakokineetikat. Panobinostaat on P-gp substraat.

Ained, mis võivad suurendada panobinostaadi plasmakontsentratsiooni

20 mg panobinostaadi ühekordsel manustamisel koos tugevatoimelise CYP3A inhibiitori ketokonasooliga, suurenesid panobinostaadi C_{max} ja AUC vastavalt 1,6 ja 1,8 korda võrreldes ainult panobinostaadi manustamisega.

Patsientidel, kes tarvitavad ravimeid, mis on tugevatoimelised CYP3A ja/või P-gp inhibiitorid, sealhulgas, aga mitte ainult, ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, ritonaviir, sakvinaaviir, telitromütsiin, posakonasool ja nefasodoon, tuleb panobinostaadi annust vähendada (vt lõik 4.2).

Patsientidele tuleb anda juhised hoidumaks tähtviljade, greipfruutide, greipfruudimahla, granaatõunte ja granaatõunamahla tarbimisest, kuna need inhibeerivad teadaolevalt tsütokroom P450 3A ensüüme ja võivad suurendada panobinostaadi biosaadavust.

Ained, mis võivad vähendada panobinostaadi kontsentratsiooni

CYP3A4 kaudu metaboliseeritav panobinostaadi fraktsioon on umbes 40%. Hulgimüeloomi kliinilistes uuringutes vähenes panobinostaadi ekspositsioon ligikaudu 20% pärast deksametasooni, mis on annusest sõltuvalt nõrk/mõõdukas CYP3A4 indutseerija, lisamist. Tugevatel indutseerijatel eeldatakse olevat tugevam toime ja need võivad panobinostaadi efektiivsust vähendada – seetõttu tuleb vältida tugevatoimeliste CYP3A4 indutseerijate, sealhulgas, aga mitte ainult, karbamasepiini,

fenobarbitaali, fenütoiini, rifabutiini, rifampitsiini ja liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) kasutamist.

Ravimid, mille plasmakontsentratsiooni võib panobinostaat suurendada

Panobinostaat suurendas dekstrometorfaani (CYP2D6 substraat) C_{max} ja AUC vastavalt 1,8 ja 1,6 korda ning ei saa välistada, et see toime on suurem tundlikema CYP2D6 substraatide korral. Panobinostaadi kasutamist tuleb vältida patsientidel, kes kasutavad kitsa terapeutilise indeksiga CYP2D6 substraate (sealhulgas, kuid mitte ainult, pimosiid). Kui Farydak'i manustatakse samaaegselt tundlike CYP2D6 substraatidega (nt atomoksetiin, dekstrometorfaan, metoprolool, nebivolool, perfenasiin ja pimosiid), tuleb CYP2D6 substraatide annus individuaalselt tiitrida vastavalt taluvusele ning patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete suhtes.

Ravimid, mille plasmakontsentratsiooni võib panobinostaat vähendada

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Hetkel on teadmata, kas panobinostaat vähendab hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Lisaks tuleb arvesse võtta rasestumisvastaste vahendite efektiivsuse vähenemise riski, kui panobinostaati manustatakse kombinatsioonis deksametasooniga, mis on teadaolevalt CYP3A4, aga ka teiste ensüümide ja transporterite nõrk kuni mõõdukas indutseerija. Naised, kes kasutavad hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, peavad täiendavalt kasutama barjäärmeetodit raseduse vältimiseks.

Puuduvad andmed, mille kohaselt saaks välistada riski, et panobinostaat avaldab seedetraktis nõrka indutseerivat toimet CYP3A4-le. See võib põhjustada tundlike CYP3A4 substraatide plasmakontsentratsiooni mõningast vähenemist.

Eeldatavad farmakodünaamilised koostoimed

QT-intervalli pikenedamine

Vastavalt prekliinilistele ja kliinilistele andmetele on panobinostaat potentsiaalne QT-intervalli pikendaja. Antiarütmikumide (sealhulgas, aga mitte ainult, amiodaroon, disopüramiid, prokaiinamiid, kinidiin ja sotalool) ja teiste teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimite (sealhulgas, aga mitte ainult, klorokviin, halofantriin, klaritromütsiin, metadoon, moksifloksatsiin, bepridiil ja pimosiid) samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Teadaolevalt QT aja pikendamise riskiga antiemeetikume, nagu näiteks dolasetroon, granisetroon, ondansetroon ja tropisetroon, tuleb kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/Kontratseptsioon meestel ja naistel

Põhinedes loomkatsete andmetele on suur tõenäosus, et rasedatele naistele manustatud panobinostaat tõstab tugevalt nii lootesurmade kui ka skeleti arenguhäirete eeldatavat riski. Fertiilses eas naised peavad enne ravi alustamist Farydak'iga tegema rasedustesti ning kasutama üliefektiivseid rasestumisvastaseid meetmeid ravi ajal ja kolme kuu jooksul pärast viimase Farydak'i annuse manustamist. Naised, kes kasutavad hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, peavad täiendavalt kasutama barjäärmeetodit raseduse vältimiseks.

Tsütostaatilise/tsütotoksilise toime tõttu võib panobinostaat ravi ajal mõjutada seemnevedeliku kvaliteeti. Farydak'i võtvatel seksuaalselt aktiivsetel meestel ja nende naispartneritel tuleb kasutada üliefektiivseid rasestumisvastaseid meetmeid mehe ravi ajal ning kuus kuud pärast viimase Farydak'i annuse manustamist.

Panobinostaadi manustamisel kombinatsioonis deksametasooniga, mis on teadaolevalt CYP3A4, aga ka teiste ensüümide ja transporterite nõrk kuni mõõdukas indutseerija, tuleb arvestada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toime vähenemise riskiga. Lisaks ei ole praeguseks teada, kas

panobinostaat vähendab hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust, seetõttu tuleb hormonaalseid rasestumisvastaseid ravimeid võtvatel naistel rasestumise vältimiseks kasutada täiendavalt barjäärmeetodit.

Rasedus

Farydak'i kasutamise kohta rasedatel kliinilised uuringud puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele ja embrüofetaalset toksilisust (vt lõik 5.3).

Tsütostaatilise/tsütotoksilise toime tõttu on potentsiaalne oht lootele suur. Farydak'i tohib raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui ravist oodatav kasu ületab võimalikud riskid lootele. Kui ravimit kasutatakse raseduse ajal või ravimi kasutamise ajal selgub, et patsient on rase, tuleb patsienti teavitada võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas panobinostaat eritub rinnapiima. Tsütostaatilise/tsütotoksilise toimemehhanismi tõttu on Farydak-ravi ajal imetamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Mittekliiniliste andmete põhjal võib Farydak-ravi kahjustada meeste viljakust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farydak mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Pärast Farydak'i manustamist võib esineda pearinglust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Panobinostaadi ohutsandmete hindamiseks koondati andmed kokku 451-lt hulгимüeloomiga patsiendilt, kes said panobinostaati kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga, ning 278-lt patsiendilt, kes said panobinostaati monoterapiana.

Allpool toodud ohutusandmed põhinevad III faasi kliinilise uuringu (Panorama 1) andmetel, kus 381 hulгимüeloomiga patsienti said kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga 20 mg panobinostaati üks kord ööpäevas kolmel päeval nädalas. Vastavalt annustamisskeemile saadi 2 nädalat ravi ja 1 nädal oli ravivaba. Ekspositsiooni mediaankestus oli uuringus 5,0 kuud. 15,7% patsientidest said uuringuravimit ≥ 48 nädalat.

Kõige sagedasemad mittehematoloogilised kõrvaltoimed olid kõhulahtisus, väsimus, iiveldus ja oksendamine.

Ravist tulenev hematoloogiline toksilisus hõlmas trombotsütopeenia, aneemia, neutropeenia ja lümfopeenia.

1,3%-l patsientidest registreeriti QTcF >480 ja <500 ms ning 0,8%-l patsientidest täheldati võrreldes ravieelsega muutust >60 ms. Ühelgi patsiendil ei esinenud QTcF väärtust >500 ms.

Kõrvaltoimetest südamele (kõige sagedamini kodade virvendus, tahhükardia, südamepekslemine ja siinustahhükardia) teatati 17,6%-l panobinostaat + bortesomiib + deksametasooni rühma patsiendil *versus* 9,8%-l platseebo + bortesomiib + deksametasooni rühma patsiendil ning minestusest teatati vastavalt 6,0%-l *versus* 2,4%-l.

36,2% patsientidest katkestas ravi kõrvaltoimete tõttu, põhjuslikkust arvestamata. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis viisid ravi katkestamiseni, olid kõhulahtisus (4,5%), asteenia ja väsimus (mõlemad

2,9%) ja pneumoonia (1,3%).

6,8%-l panobinostaat + bortesomiib + deksametasooni rühma patsiendil *versus* 3,2%-l platseebo + bortesomiib + deksametasooni rühma patsiendil teatati uuringu näidustusest (hulgimüeloom) sõltumatust surmast ravi ajal.

Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 7 on toodud III faasi uuringu (Panorama 1) kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed jaotatud esinemissageduse järgi, kõige sagedasemad eespool. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Lisaks põhinevad vastavad esinemissageduse kategooriad järgmisele konventsioonile (CIOMS III): väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabelis 7 on toodud kõrvaltoimed, mis ilmsid seoses panobinostaadi lisamisega bortesomiibi ja deksametasooni kombinatsioonravile. Esinemissagedus väljendab kolme ravimi kombinatsiooni, s.o panobinostaat + bortesomiib + deksametasoon. Kõrvaltoimeid, mis on põhjustatud vaid bortesomiibi või deksametasooni kasutamisest, vaadake vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest.

Tabel 7 Hulгимüeloomiga patsientidel täheldatud panobinostaadi kõrvaltoimed III faasi uuringus

| Organsüsteemi klass | Esinemissagedus | Kõrvaltoime |
|---|-----------------|--|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Väga sage | Ülemiste hingamisteede infektsioon, pneumoonia |
| | Sage | Septiline šokk, kuseteede infektsioon, viirusinfektsioon, suupiirkonna herpes, <i>Clostridium difficile</i> koliit, keskkõrvapõletik, tselluliit, sepsis, gastroenteriit, alumiste hingamisteede infektsioon, kandidiaas |
| | Aeg-ajalt | Pneumoonia seennakkusest, B-hepatiit, aspergilloos |
| Vere ja lümfisüsteemi häired ^a | Väga sage | Pantsütopeenia, trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia, neutropeenia, lümfopeenia |
| Endokriinsüsteemi häired | Sage | Hüpotüreoidism |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | Väga sage | Söögiisu vähenemine, hüpofosfateemia ^a , hüponatreemia ^a , hüpokaleemia ^a |
| | Sage | Hüperglükeemia, dehüdratsioon, hüpoalbumineemia, vedelikupeetus, hüperurikeemia, hüpokaltseemia, hüpomagneseemia |
| Psühhiaatrilised häired | Väga sage | Unetus |
| Närvisüsteemi häired | Väga sage | Pearinglus, peavalu |
| | Sage | Intrakraniaalne hemorraagia, minestus, treemor, düsgeusia |
| Silma kahjustused | Sage | Konjunktiivverejooks |
| Südame häired | Sage | Bradükardia, kodade virvendus, siinustahhükardia, tahhükardia, südamepekslemine |
| | Aeg-ajalt | Müokardi infarkt |
| Vaskulaarsed häired | Väga sage | Hüpotensioon |
| | Sage | Hüpertensioon, hematoom, ortostaatiline hüpotensioon |
| | Aeg-ajalt | Hemorraagiline šokk |

| | | |
|--|-----------|--|
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Väga sage | Köha, düspnoe |
| | Sage | Hingamispuudulikkus, räginald, vilisev hingamine, ninaverejooks |
| | Aeg-ajalt | Kopsu hemorraagia, hemoptüüs |
| Seedetrakti häired | Väga sage | Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, düspepsia |
| | Sage | Seedetrakti verejooks, veriroe, gastriit, keiliit, pingetunne kõhus, suukuivus, puhitus |
| | Aeg-ajalt | Koliit, veriokse, seedetrakti valu |
| Maksa ja sapiteede häired | Sage | Maksafunktsiooni kõrvalekalded, hüperbilirubineemia ^a |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Sage | Nahakahjustused, lööve, erüteem |
| | Aeg-ajalt | Petehhiad |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused | Sage | Liigeste turse |
| Neerude ja kuseteede häired | Sage | Neerupuudulikkus, hematuuria, uriinipidamatus |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Väga sage | Väsimus, perifeerne turse, püreeksia, asteenia |
| | Sage | Värinad, halb enesetunne |
| Uuringud | Väga sage | Kehakaalu langus |
| | Sage | Vere ureasisalduse suurenemine, vähenenud glomerulaarfiltratsiooni kiirus, vere alkaalse fosfataasi tõus, elektrokardiogrammil QT pikenedamine, vere kreatiniinisalduse suurenemine ^a , SGPT alaniinaminotransferaasi (ALAT) tõus ^a , SGOT aspartaaminotransferaasi (ASAT) tõus ^a |

^a Esinemissagedus põhineb laborianalüüside tulemustel

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Seedetrakt

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimete hulka kuulus seedetrakti toksilisus, peamiselt kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine. Siiski teatati ravi katkestamisest nende kõrvaltoimete tõttu suhteliselt vähestel patsientidel, 4,5% kõhulahtisuse tõttu, 0,5% nii iivelduse kui ka oksendamise tõttu. Patsientidele tuleb soovitada tõsise seedetrakti toksilisuse korral arstiga ühendust võtta ning vajadusel tuleb annust kohandada või ravi katkestada (vt lõik 4.4).

Trombotsütopeenia

Hulgimüeloomi iseärasuse tõttu ning panobinostaadi ja kombineeritava ravimi bortesomiibi teadaoleva hematotoksilisuse tõttu on täheldatud sagedasti trombotsütopeeniat, tihti raskes vormis. CTC 3. ja 4. raskusastme trombotsütopeenia esines 256-l patsiendil, toime alguse mediaan oli üks kuu. Trombotsütopeenia oli siiski pöörduv (taastumise mediaanaeg 12 päeva) ning tavaliselt reageeris annuse kohandamisele või ravi katkestamisele nii trombotsüütide transfusiooniga kui ka ilma (vt lõik 4.4). Trombotsüütide transfusioone tehti 33,3%-le panobinostaat + bortesomiib + deksametasooni rühma ja 10,3%-le platseebo + bortesomiib + deksametasooni rühma patsientidele.

Ravi katkestamise põhjuseks oli trombotsütopeenia harva (1,6% patsientidest). Enamikul trombotsütopeeniaga patsientidest ei esinenud verejookse. Verejookse esines 20,7%-l patsientidest, kõige sagedamini ninaverejooks (4,7%), hematoom (2,6%) ja konjunktiivverejooks (2,1%). CTC 3. ja 4. raskusastme verejooksust teatati 4,2%-l patsientidest, kõige sagedamini oli tegu seedetrakti verejooksuga. Viis patsienti (1,3%) suri verejooksuga seotud kõrvaltoime tõttu. Verejooksu tõttu surnud patsientidest oli ühel 4. raskusastme, kolmel 3. raskusastme ning ühel 1. raskusastme trombotsütopeenia.

Neutropeenia

Kliiniliste uuringute käigus teatati laborianalüüside tulemuste põhjal sageli neutropeenia juhtudest (kõik raskusastmed: 75%). Tekkinud rasketest neutropeenia juhtudest olid enamik 3. raskusastmega (28%), oluliselt vähem oli 4. raskusastme juhte (6,6%). Kui neutropeenia tekkis paljudel patsientidel, siis ainult murdosal ravitud patsientidest esines febriilne neutropeenia (1,0%, kõigis raskusastmetes ja ka CTC 3. ja 4. raskusastmes). Neutropeeniaga patsiendid on vastuvõtlikud infektsioonidele, peamiselt ülemiste hingamisteede infektsioon või pneumoonia. Ainult 0,3% patsientide ravi katkestati neutropeenia tõttu.

Väsimus ja asteenia

Väsimusest ja asteeniast teatati vastavalt 41,2%-l ja 22,0%-l patsientidel. CTC 3. raskusastme väsimusest teatati 15,7%-l patsientidest ning 4. raskusastme väsimusest 1,3%-l. 3. raskusastme asteeniat täheldati 9,4%-l patsientidest, kusjuures CTC 4. raskusastme juhte ei esinenud. 2,9% patsientide ravi katkestati väsimuse ja asteenia tõttu.

Infektsioonid

Retsidiveeruva või raviresistentse hulgmüeloomi patsientidel esineb infektsioonide risk. Võimalikeks soodustavateks teguriteks on eelnev kemoterapia, tüvirakkude siirdamine, haiguse eripära ja Farydak-raviga seostatav neutropeenia või lümfopeenia. Kõige sagedamini teatatud infektsioonid on ülemiste hingamisteede infektsioon, pneumoonia ja nasofarüngiit. Teatatud on surmajuhudest pneumoonia ja sepsise tõttu. 5% patsientidest katkestas ravi infektsioonide tõttu.

QT pikenemine ja EKG kõrvalekalded

Täheldati QTc pikenemist ning enamasti oli see raskusastmelt kerge: QTcF intervallist >450 ms ja ≤480 ms teatati 10,8%-l patsientidest. Maksimaalne suurenemine võrreldes ravieelsega >30 ms ja ≤60 ms esines 14,5%-l patsientidest. QTcF >500 ms ei teatatud ühelgi patsiendil.

Panobinostaat + bortesomiib + deksametasooni rühmas teatati EKG (elektrogardiogrammi) kõrvalekalletest, peamiselt oli tegu ST-T depressiooniga (21,7%) ja T-saki muutustega (39,6%). Sõltumata kõrvaltoimete ajalisest järjestusest, teatati minestusest 9%-l ST-T depressiooniga patsientidest ning 7,2%-l T-saki muutustega patsientidest ning 4,9%-l patsientidest, kellel ei esinenud kumbki EKG kõrvalekalle. Isheemilisest südamehaigusest (sealhulgas müokardi infarkt ja isheemia) teatati 4,5%-l ST-T depressiooniga patsientidest ja 4,8%-l T-saki muutustega patsientidest ning 2,7%-l patsientidest, kellel ei esinenud kumbki EKG kõrvalekalle.

Patsientide erirühmad

Eakad

Näidustusega mitteseotud surmade esinemissagedus oli ≥65-aastastel patsientidel 8,8% võrreldes 5,4%-ga <65-aastastel patsientidel.

Lõpliku ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimed esinesid vastavalt 30%-l, 44%-l ja 47%-l patsientidest vanuses <65 aastat, 65...75 aastat ja ≥75 aastat. Sagedamini esinevad 3...4. raskusastme kõrvaltoimeid olid järgmised (protsendiväärtused vastavalt 65-aastastel, 65...75-aastastel ja ≥75-aastastel): trombotsütopeenia (60%, 74% ja 91%), aneemia (16%, 17% ja 29%), kõhulahtisus (21%, 27% ja 47%) ja väsimus (18%, 28% ja 47%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on üleannustamise kogemus piiratud. Täheldatud kõrvaltoimed olid vastavuses ohutusprofiiliga, kus peamiseks kõrvaltoimeks olid hematoloogilised ja seedetrakti häired, näiteks

trombotsütopeenia, pantsütopeenia, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine ja anoreksia. Üleannustamise korral tuleb jälgida südametööd ning hinnata elektrolüütide ja trombotsüütide sisaldust ning vajadusel teha toetusravi. Ei ole teada, kas panobinostaat on dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Teised kasvajakavastased ained, histooni deatsetülaasi (HDAC) inhibiitorid, ATC-kood: L01XH03

Toimemehhanism

Farydak on histooni deatsetülaasi inhibiitor, mis pärsib histooni deatsetülaasi ensümaatilist aktiivsust nanomolaarsetes kontsentratsioonides. Histooni deatsetülaas katalüüsib atsetüülühma eraldamist histooni lüsiini jääkidelt ja mõnedelt mittehistonsetelt valkudelt. Histooni deatsetülaasi aktiivsuse pärssimisel tõuseb histooni valkude atsetüleeritus, epigeneetiline modulatsioon, mille tagajärjel toimub kromatiini relaksatsioon, mis omakorda viib transkriptsiooni aktiveerumiseni. *In vitro* põhjustab panobinostaat atsetüleeritud histoonide ja teiste valkude akumulatsiooni, sealhulgas toimus mõnede muundunud rakkude rakutsükli peatumine ja/või apoptoos. Atsetüleeritud histoonide taseme tõusu täheldati hiirte ksenotransplantaatides, mille puhul kasutati panobinostaati. Panobinostaadil on tugevam tsütotoksiline toime kasvajakarudele kui normaalsete rakkudele.

Farmakodünaamilised toimed

Kasvajakarude ravimine panobinostaadiga andis tulemuseks annusest sõltuva tõusu H3 ja H4 histoonide atsetüleerimises nii *in vitro* kui ka ksenotransplantatsiooni prekliinilistes loomudelites, demonstreerides sihtmärgi inhibeerimist. Lisaks vallandus tänu panobinostaadi ekspositsioonile tuumori supressorgeeni p21CDKN1A (tsükliinsõltuv kinaasi inhibiitor 1/p21) – G1 peatamise ja diferentseerumise peamise mediaatori – suurenenud ekspressioon.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliiniline efektiivsus retsidiveerunud ning retsidiveerunud ja refraktaarse hulгимüeloomiga patsientidel (Uuring D2308 – Panorama 1)

Panobinostaadi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseeboga kontrollitud, mitmekeskuselises III faasi uuringus retsidiveerunud või refraktaarse hulгимüeloomiga patsientidel, kes olid varem saanud 1...3. rea ravi.

Patsiendid said panobinostaati (20 mg suu kaudu üks kord ööpäevas kolmel päeval nädalas ja skeemi järgi 2 nädalat ravi, 1 ilma ravita), kombinatsioonis bortesomiibiga (1,3 mg/m² intravenoosselt) ja deksametasooniga (20 mg). Ravi manustati maksimaalselt 16 tsükli jooksul (vt tabelid 1 ja 2).

Kokku 768 patsienti randomiseeriti 1:1 vahekorras kas panobinostaadi + bortesomiibi + deksametasooni (n=387) või platseebo + bortesomiibi + deksametasooni (n=381) ravirühma ja stratifitseeriti varasema bortesomiibi kasutuse järgi ["Jah" (n=336 (43,8%)), "Ei" (n=432 (56,3%))] ja varem kasutatud müeloomivastase ravi ridade arvu järgi [1 varasem ravirida (n=352 (45,8%)), 2 kuni 3 varasemat ravirida (n=416 (54,2%))]. Demograafilised andmed ja ravieelsed haiguse tunnused olid tasakaalustatud ning uuringurühmade vahel võrreldavad.

Vanuse mediaan oli 63 aastat, vahemik 28...84; 42,1% patsientidest olid vanemad kui 65-aastased. Kokku 53,0% patsientidest olid meessoost. Europiidid moodustasid 65,0% uuringupopulatsioonist, asiaadid 30,2% ja mustanahalised 2,9%. 93% patsientidest oli ECOG sooritusvõime hinne 0...1. Varem kasutatud raviskeemide arvu mediaan oli 1,0. Enam kui pooled patsientidest (57,2%) olid varem läbi teinud tüvirakkude siirdamise ja 62,8% patsientidest oli haigus retsidiveerunud pärast eelnevat antineoplastilist ravi (nt melfalaaniga 79,6%, deksametasooniga 81,1%, talidomiidiga 51,2%,

tsüklofosfamiidiga 45,3%, bortesomiibiga 43,0%, kombineeritult bortesomiibi ja deksametasooniga 37,8%, lenalidomiidiga 20,4%). Rohkem kui ühel kolmandikul (35,8%) patsientidest oli tekkinud retsidiiv ja nad olid refraktaarsed varasema ravi suhtes.

Jälgimisperioodi kestuse mediaan oli panobinostaat + bortesomiib + deksametasooni rühmas 28,75 kuud ja platseebo + bortesomiib + deksametasooni rühmas 29,04 kuud.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS) vastavalt mEBMT (*modified European Bone Marrow Transplant Group*, Euroopa Luuüdi Transplantatsiooni Grupi modifitseeritud) kriteeriumitele hinnatuna uurija poolt. Kogu patsiendipopulatsioonist võetud täieliku analüüsi valimil (*full analysis set*, FAS) põhinev progressioonivaba elulemus oli ravirühmades statistiliselt oluliselt erinev (stratifitseeritud Log-rank test, $p < 0,0001$; hinnanguline riski vähenemine 37% panobinostaat + bortesomiib + deksametasooni rühmas võrreldes platseebo + bortesomiib + deksametasooni rühmaga (riskisuhe: 0,63 (95% CI: 0,52; 0,76)). Progressioonivaba elulemuse mediaan (95% CI) oli vastavalt 12,0 kuud (10,3; 12,9) ja 8,1 kuud (7,6; 9,2).

Üldine elulemus (*overall survival*, OS) oli esmase tähtsusega teisene tulemusnäitaja. Kahes ravirühmas ei olnud statistiliselt olulist erinevust üldises elulemuses. Üldise elulemuse mediaan oli panobinostaat + bortesomiib + deksametasooni rühmas 40,3 kuud ja platseebo + bortesomiib + deksametasooni rühmas 35,8 kuud (riskisuhe: 0,94 (95% CI: 0,78; 1,14)).

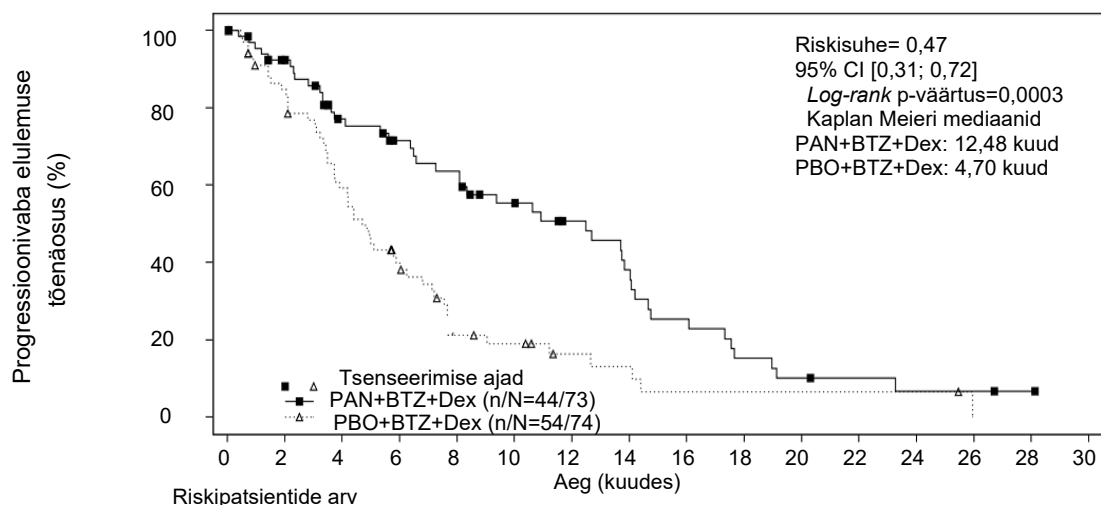
Eelnevalt määratletud patsientide alarühmas, kes olid varasemalt saanud ravi bortesomiibi ja immunomoduleeriva ravimiga (N=193), olid 76% eelnevalt saanud ravi vähemalt kahe raviskeemi järgi. Selles patsientide alarühmas (N=147) oli ravi mediaankestus panobinostaat + bortesomiib + deksametasooni rühmas 4,5 kuud ning platseebo + bortesomiib + deksametasooni rühmas 4,8 kuud. Panobinostaat + bortesomiib + deksametasooni rühmas progressioonivaba elulemuse mediaan (95% CI) 12,5 kuud (7,26; 14,03) ning platseebo + bortesomiib + deksametasooni rühmas 4,7 kuud (3,71; 6,05) [Riskisuhe: 0,47 (0,31; 0,72)]. Patsientide eelnevate ravide mediaanarv oli 3. Efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 8 ja progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõver on esitatud joonisel 2.

Tabel 8 Progressioonivaba elulemus patsientidel, keda raviti eelnevalt vähemalt kahe raviskeemi järgi, sealhulgas bortesomiibi ja immunomoduleeriva ravimiga

| | Farydak bortesomiib ja deksametasoon N=73 | Platseebo bortesomiib ja deksametasoon N=74 |
|---------------------------------|--|--|
| Progressioonivaba elulemus | | |
| Mediaan, kuud [95% CI] | 12,5 [7,26; 14,03] | 4,7 [3,71; 6,05] |
| Riskisuhe [95% CI] ¹ | 0,47 (0,31; 0,72) | |

¹ Riskisuhe pärineb stratifitseeritud Cox mudelist

Joonis 2 Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõver hulгимüeloomiga patsientidel, keda raviti eelnevalt vähemalt kahe raviskeemi järgi, sealhulgas bortesomiibi ja immunomoduleeriva ravimiga



| Aeg (kuudes) | 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= panobinostaat
PBO= platseebo
BTZ= bortesomiib
Dex = deksametasoon

Patsientide alarühmas, keda raviti eelnevalt vähemalt kahe raviskeemi järgi, sealhulgas bortesomiibi ja immunomoduleeriva ravimiga (n=147), oli üldise ravivastuse määr EBMT kriteeriumite alusel panobinostaat + bortesomiib + deksametasooni rühmas 59% ja platseebo + bortesomiib + deksametasooni rühmas 39%. Ravivastuse määrad on kokku võetud tabelis 9.

Tabel 9 Ravivastuse määrad hulгимüeloomiga patsientidel, keda raviti eelnevalt vähemalt kahe raviskeemi järgi, sealhulgas bortesomiibi ja immunomoduleeriva ravimiga

| | Farydak bortesomiib ja deksametasoon N=73 | Platseebo bortesomiib ja deksametasoon N=74 |
|-------------------------------|---|---|
| Üldine ravivastus [95% CI] | 43 (59%) (46,8; 70,3) | 29 (39%) (28; 51,2) |
| Täielik ravivastus | 6 (8%) | 0 |
| Peaaegu täielik ravivastus | 10 (14%) | 6 (8%) |
| Osaline ravivastus | 27 (37%) | 23 (31%) |

Kliiniline efektiivsus bortesomiibi suhtes refraktaarse hulгимüeloomiga patsientidel (Uuring DUS71–Panorama 2)

Uuring DUS71 oli kahestmeline, ühe ravirühmaga avatud mitmekeskuseline II faasi uuring suu kaudu manustatava panobinostaadi (20 mg) uurimiseks kombinatsioonis bortesomiibi (1,3 mg/m²) ja deksametasooniga (20 mg) 55-l retsidiveeruva või refraktaarse hulгимüeloomiga patsiendil, kellel esines refraktaarsus bortesomiibi suhtes ja kes olid eelnevalt saanud vähemalt kahte raviskeemi. Patsiendid pidid olema saanud immunomoduleerivat (IMiD) ravi (lenalidomiidi või talidomiidi). Refraktaarsus bortesomiibi suhtes oli defineeritud kui haiguse progresseerumine viimase bortesomiibi sisaldava raviskeemi kasutamise ajal või 60 päeva jooksul pärast seda.

Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli üldise ravivastuse määr (*overall response rate*, ORR) pärast 8 ravitsükli manustamist vastavalt mEBMT kriteeriumitele.

Patsiendid olid eelnevalt agressiivselt ravitud ja nad olid varem saanud ravi mitme skeemi järgi (mediaan: 4; vahemik: 2...11). Kõik 55 patsienti olid varem saanud bortesomiibi ja vähemalt ühte immunomodulaatorit (lenalidomiidi: 98,2%, talidomiidi: 69,1%). Enamus patsientidest olid eelnevalt transplanteeritud (63,6%).

Uuringuravi ekspositsiooni kestuse mediaan oli 4,6 kuud (vahemik: 0,1...24,1 kuud). Patsientidel saavutati üldise ravivastuse määraks (\geq PR (osaline ravivastus)) 34,5% ja 52,7% (\geq MR (minimaalne ravivastus)). Ravivastuse saavutamiseks kulunud ajavahemiku mediaan oli 1,4 kuud ja ravivastuse kestuse mediaan 6,0 kuud. Üldise elulemuse mediaan oli 17,5 kuud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Farydak'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hulgiülemõõni korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Panobinostaat imendub kaugelearenenud vähiga patsientidel suukaudsel manustamisel kiiresti ja peaaegu täielikult ning T_{max} saavutatakse 2 tunni jooksul. Panobinostaadi absoluutne suukaudne bioaadavus oli ligikaudu 21%. Suukaudsel manustamisel on panobinostaadi farmakokineetika annuste vahemikus 10...30 mg lineaarne, kuid suuremate annuste puhul suureneb AUC vähem kui proportsionaalselt.

Üldine panobinostaadi ekspositsioon ja patsientidevaheline varieeruvus püsisid muutumatuna nii toiduga seoses kui ilma toiduta, samas kui C_{max} vähenes toiduga (nii normaalse kui kõrge rasvasisaldusega hommikusöögiga) <45% ja T_{max} pikenes 1 kuni 2,5 tunni võrra. Kuna toit ei mõjutanud üldist bioaadavust (AUC), siis võib panobinostaati vähahaigetele manustada sõltumata toidukordadest.

Jaotumine

Panobinostaat seondub mõõdukalt (umbes 90% ulatuses) inimese plasmavalkudega. Selle fraktsioon erütrotsüütides on *in vitro* 0,60, sõltumata kontsentratsioonist. Panobinostaadi tasakaaluoleku jaotusruumala (V_{ss}) on populatsiooni farmakokineetika lõplike parameetrite hinnangute alusel ligikaudu 1000 liitrit.

Biotransformatsioon

Panobinostaat metaboliseerub ulatuslikult ja suur osa annusest metaboliseeritakse enne süsteemsesse vereringesse jõudmist. Panobinostaadi biotransformatsioonis osalevad asjakohased metaboolsed rajad on redutseerimine, hüdrolyüs, oksüdeerimine glükuronisatsioon. Panobinostaadi oksüdatiivne metabolism mängis vähem olulist rolli – ligikaudu 40% annusest elimineeriti selle raja kaudu. Tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) on peamine oksüdeeriv ensüüm koos CYP2D6 ja 2C19 potentsiaalselt väiksema kaasatusega.

Panobinostaat moodustas 6 kuni 9% ravimiga seotud ekspositsioonist plasmas. Algset toimeainet peetakse vastutavaks panobinostaadi üldise farmakoloogilise aktiivsuse eest.

Eritumine

Pärast [14 C]-ga märgistatud panobinostaadi manustamist patsientidele eritus 29 kuni 51% manustatud radioaktiivsusest uriini ja 44 kuni 77% roojaga. Muutumatul kujul panobinostaat moodustas <2,5% annusest uriinis ja <3,5% annusest roojas. Ülejäänud on metaboliidid. Panobinostaadi renaalne kliirens (CL_R/F) oli vahemikus 2,4 kuni 5,5 l/h. Panobinostaadi terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on

populatsiooni farmakokineetika lõplike parameetrite hinnangute alusel ligikaudu 37 tundi.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Panobinostaati ei hinnatud alla 18-aastastel hulgimüeloomiga patsientidel.

Eakad

III faasi kliinilises uuringus olid 162 patsienti 387-st 65-aastased või vanemad. Panobinostaadi plasmakontsentratsioon 65-aastastel või noorematel patsientidel oli sarnane üle 65-aastaste patsientide plasmakontsentratsioonile panobinostaadi monoteraapia uuringutes, milles kasutati annuseid vahemikus 10 mg kuni 80 mg.

Maksakahjustusega patsiendid

Maksakahjustuse mõju panobinostaadi farmakokineetikale hinnati I faasi uuringus 24 soliidtuumoriga patsiendil, kellel oli erineva raskusega maksakahjustus. Kerge ja mõõdukas maksakahjustus vastavalt NCI-CTEP klassifikatsioonile suurendas panobinostaadi plasmakontsentratsiooni vastavalt 43% ja 105%. Raske maksakahjustusega patsientide farmakokineetika kohta andmeid ei ole.

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustuse mõju panobinostaadi farmakokineetikale hinnati I faasi uuringus 37 kaugelearenenud soliidtuumoriga patsiendil, kellel oli erineva raskusega neerukahjustus. Ravieelselt määratud uriini kreatiini kliirensi alusel kerge, mõõdukas või raske neerukahjustus ei suurendanud panobinostaadi plasmakontsentratsiooni kerge, mõõduka või raske neerukahjustuse rühmas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringud

Esmasteks panobinostaadi toksilisuse sihtmärkideks rottidel ja koertel olid erütropoeetiline-, müelopoeetiline- ja lümfisüsteem. Panobinostaadi AUC väärtustel, mis vastasid 0,07...2,2-kordsele inimese kliinilisele AUC-le, täheldati kilpnäärme funktsiooni muutusi, sealhulgas hormonaalsed muutused koertel (trijoodtüroniini (T3) langus) ja rottidel (trijoodtüroniini (T3), tetrajoodtüroniini (T4) (isastel) ja türeotropiini (TSH) langus)).

Kartsinogeenes ja mutagenees

Panobinostaadiga ei ole kartsinogeensuse uuringuid läbi viidud. Panobinostaat on ilmutanud mutageenset potentsiaali Ames testi, endoreduplikatsiooni toimeid inimese perifeerse vere lümfotsüütides *in vitro*. Lisaks täheldati *in vivo* DNA kahjustust COMET uuringus hiire lümfotsüütide L5178Y rakkudes ning annusest sõltuvate molekulaarsete mehhanismide uuringus hiire luuüdirakkudes. *In vitro* ja *in vivo* leide seostatakse farmakoloogilise toimemehhanismiga.

Reproduktsioonitoksilisus

Emastel rottidel täheldati tiinuse varase resorptsiooni sagenemist annustega ≥ 30 mg/kg. Ekspositsiooniväärtustel, mis vastasid 0,41...0,69-kordsele inimese kliinilisele AUC-le, täheldati eesnäärme atroofiat, millega kaasnesid vähenenud sekretoorsed graanulid, testiste degeneratsioon, oligospermia ja munandimanuste jäänukite suurenemine, need toimed ei olnud pärast 4-nädalast taastumisperioodi täielikult pöörduvad.

Loomkatsete andmete põhjal eeldatakse, et suure tõenäosusega suurendab panobinostaat loote surma ja skeleti arenguanomaaliade riski. Embrüofetaalne suremus ja skeletianomaaliade sageduse tõus (lisalülid, lisaroided, väiksemate skeletivariatsioonide sageduse tõus, hiline luustumine ja sternumi embrüobnaalsete segmentide variatsioonid) esinesid annuste juures, mis vastasid 0,25-kordsele inimese kliinilisele AUC-le.

Panobinostaadi toimet poegimisele ja postnataalsele kasvule ning küpsuse saavutamisele loomkatsetes ei hinnatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Magneesiumstearaat
Mannitool
Mikrokristalliline tselluloos
Eelželatiniseerituditärklis (mais)

Kapsli kest

Farydak 10 mg kõvakapslid

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Briljantsinine FCF (E133)
Raudoksiid, kollane (E172)

Farydak 15 mg kõvakapslid

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Raudoksiid, kollane (E172)
Raudoksiid, punane (E172)

Farydak 20 mg kõvakapslid

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Raudoksiid, punane (E172)

Trükitint

Raudoksiid, must (E172)
Propüleenglükool (E1520)
Šellak

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PCTFE/Alu blister, mis sisaldab 6 kapslit.

Pakend sisaldab 6, 12 või 24 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Viin
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Farydak 10 mg kõvakapslid

EU/1/15/1023/001-003

Farydak 15 mg kõvakapslid

EU/1/15/1023/004-006

Farydak 20 mg kõvakapslid

EU/1/15/1023/007-009

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. august 2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28. aprill 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Farydak'i turule toomist peab müügiloa hoidja igas liikmesriigis kooskõlastama teavitusprogrammi sisu ja vormi vastava pädeva asutusega, sealhulgas kommunikatsiooniviisid, materjalide jagamise meetodid ning kõik muud programmi üksikasjad.

Teavitusprogrammi eesmärk on juhtida tähelepanu ravivigade riskile.

Müügiloa hoidja tagab, et igas Farydak'i turustavas liikmesriigis, on Farydak-raviga kokkupuutuvatel patsientidel/hooldajatel olemas ligipääs teavitusprogrammi materjalidele või on need neile kätte jaotatud:

- Patsiendi teabematerjalid

Patsiendi teabematerjalide hulgas peavad olema:

- Patsiendi infoleht
- Patsiendi ravijärgimuse kaart

- **Patsiendi ravijärgimuse kaardil** on juhised järgmiste põhisõnumitega:
 - Kuidas tutvuda ravijärgimuse kaardiga: selles osas esitatakse ravijärgimuse kaardi ja selle eesmärgi üldine ülevaade.
 - Kuidas ravijärgimuse kaarti kasutada: selles osas esitatakse ravijärgimuse kaardi kasutamise üldine ülevaade.
 - Kuidas kasutada ravimit vastavalt retseptile: selles osas esitatakse juhised ravijärgimuse kaardi täitmiseks.
 - Soovitus, et ravijärgimuse kaart peab kaasas olema igal arstivisiidil: selles osas tuletatakse patsiendile meelde, et ravijärgimuse kaart tuleb esitada tervishoiutöötajale igal visiidil.
 - Tsükli iga päeva ravirežiimi kirjeldav tabel, kus on vastavad tühjad kohad, et patsient saaks märkida, millist ravimit ta võttis.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Farydak 10 mg kõvakapslid
panobinostatium

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab veevaba panobinostaatlaktaati, mis vastab 10 mg-le panobinostaadile.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel

6 kapslit
12 kapslit
24 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline: käsitseda ettevaatusega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Farydak 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Farydak 10 mg kapslid
panobinostatium

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

zr pharma& GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

- 1. nädal
- 2. nädal
- 3. nädal
- 1. päev
- 2. päev
- 3. päev
- 4. päev
- 5. päev
- 6. päev
- 7. päev
- 8. päev
- 9. päev
- 10. päev
- 11. päev
- 12. päev
- 13. päev
- 14. päev
- 15. päev
- 16. päev
- 17. päev
- 18. päev
- 19. päev
- 20. päev
- 21. päev

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Farydak 15 mg kõvakapslid
panobinostatium

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab veevaba panobinostaatlaktaati, mis vastab 15 mg-le panobinostaadile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

6 kapslit
12 kapslit
24 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline: käsitseda ettevaatusega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Farydak 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Farydak 15 mg kapslid
panobinostat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

zr pharma& GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

- 1. nädal
- 2. nädal
- 3. nädal
- 1. päev
- 2. päev
- 3. päev
- 4. päev
- 5. päev
- 6. päev
- 7. päev
- 8. päev
- 9. päev
- 10. päev
- 11. päev
- 12. päev
- 13. päev
- 14. päev
- 15. päev
- 16. päev
- 17. päev
- 18. päev
- 19. päev
- 20. päev
- 21. päev

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Farydak 20 mg kõvakapslid
panobinostatium

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab veevaba panobinostaatlaktaati, mis vastab 20 mg-le panobinostaadile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

6 kapslit
12 kapslit
24 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline: käsitseda ettevaatusega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Farydak 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Farydak 20 mg kapslid
panobinostatium

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

zr pharma& GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

- 1. nädal
- 2. nädal
- 3. nädal
- 1. päev
- 2. päev
- 3. päev
- 4. päev
- 5. päev
- 6. päev
- 7. päev
- 8. päev
- 9. päev
- 10. päev
- 11. päev
- 12. päev
- 13. päev
- 14. päev
- 15. päev
- 16. päev
- 17. päev
- 18. päev
- 19. päev
- 20. päev
- 21. päev

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Farydak 10 mg kõvakapslid
Farydak 15 mg kõvakapslid
Farydak 20 mg kõvakapslid
panobinostaat (*panobinostatium*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Farydak ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Farydak'i võtmist
3. Kuidas Farydak'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Farydak'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Farydak ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Farydak

Farydak on vähivastane ravim, mis sisaldab toimeainet nimega panobinostaat, mis kuulub ravimirühma, mida kutsutakse pan-deatsetülaasi inhibiitoriteks.

Milleks Farydak'i kasutatakse

Farydak'i kasutatakse täiskasvanud patsientide raviks, kellel on haruldane verevähk, mida kutsutakse hulgmüeloomiks. Hulgmüeloom on plasmarakkude (vererakkude tüüp) häire, mille korral rakkude kasv luuüdis ei ole kontrolli all.

Farydak takistab vähist põhjustatud plasmarakkude kasvu ja vähendab vähirakkude arvu.

Farydak'i kasutatakse alati koos kahe teise ravimiga: bortesomiib ja deksametasoon.

Kui teil on küsimusi Farydak'i toime kohta või miks teile see ravim on määratud, rääkige sellest oma arsti või apteekriga.

2. Mida on vaja teada enne Farydak'i võtmist

Ärge võtke Farydak'i:

- kui olete panobinostaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te toidate last rinnaga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Järgige hoolikalt arsti ettekirjutusi.

Enne Farydak'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on maksaprobleemid või teil on kunagi olnud maksahaigus.

- kui teil on probleemid südamega või südamerütmiga, nagu korrapäratu südamerütm või seisund, mida kutsutakse pikenenud QT sündroomiks.
- kui teil on bakter-, viirus- või seeninfektsioon.
- kui teil on seedetrakti häired, nagu kõhulahtisus, iiveldus või oksendamine.
- kui teil on probleemid vere hüübimisega (hüübimishäired).

Ravi ajal Farydak'iga teavitage oma arsti või apteekrit kohe:

- kui te märkate seedetrakti häirete nähte.
- kui te märkate maksa probleemide nähte.
- kui te märkate infektsiooni nähte.
- kui te märkate südame probleemide nähte.

Seostatavate sümptomite nimekiri on toodud lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Kui teil tekivad kõrvaltoimed, võib teie arst vajadusel ravimi annust muuta, ajutiselt või täielikult lõpetada ravi Farydak'iga.

Jälgimine Farydak'iga ravi ajal

Farydak'i ravi ajal tehakse teile regulaarselt vereanalüüse. Nendeks on:

- teie maksatalitluse kontrollimine (mõõtes veres bilirubiini ja transaminaaside sisaldust, mis on maksas toodetud ained).
- teatud tüüpi vererakkude arvu kontrollimine (vere valgelibled, vere punalibled, vereliistakud).
- elektrolüütide sisalduse kontrollimine (nagu kaalium, magneesium, fosfaadid).
- teie kilpnäärme- ja hüpofüüsitalitluse kontrollimine (määrates kilpnäärmehormoonidesisaldust teie veres).

Samuti kontrollitakse teie südametööd aparaadiga, mis mõõdab südame elektrilist aktiivsust (kutsutakse EKG-ks).

Lapsed ja noorukid

Farydak'i ei tohi kasutada lastel ja noorukitel alla 18 aasta.

Muud ravimid ja Farydak

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas ravimid, mida väljastatakse ilma retseptita, nagu vitamiinid ja taimsed preparaadid, sest nendel võib olla koostoime Farydak'iga.

Eriti tuleb arstile või apteekrile rääkida, kui te võtate järgmisi ravimeid:

- ravimid, mida kasutatakse infektsioonide ravimiseks, sealhulgas seeninfektsiooni ravimid (nagu ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool või posakonasool) ja mõned bakterinfektsiooni ravimid (nagu antibiootikumidest klaritromütsiin või telitromütsiin). Ravimid, mida kasutatakse tuberkuloosi raviks, nagu rifabutiin või rifampitsiin.
- ravimid, mida kasutatakse krambihooegade peatamiseks (epilepsiavastased ravimid, nagu karbamasepiin, perfenasiin, fenobarbitaal või fenütoiin).
- ravimid, mida kasutatakse HIV raviks, nagu ritonaviir või sakvinaaviir.
- ravimid, mida kasutatakse depressiooni raviks, nagu nefasodoon.
- liht-naistepuna, taimne preparaat, mida kasutatakse depressiooni raviks.
- vere hüübimist takistavad ravimid, mida kutsutatakse antikoagulantideks, nagu varfariin või hepariin.
- ravimid, mida kasutatakse kõha raviks, nagu dekstrometorfaan.
- ravimid, mida kasutatakse korrapäratu südamerütmi raviks, nagu amiodaroon, disopüramiid, kinidiin, propafenoon või sotalool.
- ravimid, millel võib olla soovimatu toime südamele (kutsutakse QT piknemiseks), nagu klorokviin, halofantriin, metadoon, moksifloksatsiin, bepridiil või pimosiid.
- ravimid, mida kasutatakse kõrge vererõhu raviks, nagu metoprolool või nebivolool.
- ravimid, mida kasutatakse tõsiste vaimse tervise häirete raviks, nagu risperidoon.
- ravimid, mida kasutatakse rinnavähi raviks, tamoksifeen.
- ravimid, mida kasutatakse iivelduse ja oksendamise raviks, nagu dolasetroon, granisetroon,

- ondansetroon või tropisetron; ka neil võib olla ebasoovitav toime südamele (QT pikenemine).
- atomoksetiin, ravim, mida kasutatakse aktiivsus- ja tähelepanuhäire raviks.

Neid ravimeid tuleb kasutada ettevaatusega või tuleb Farydak'iga ravi ajal vältida. Kui te võtate neid ravimeid, võib arst teile Farydak'iga ravi ajaks välja kirjutada muud ravimid.

Rääkige oma arstiga, kui te ei ole kindel, kas teie ravim on üks nendest, mis on loetletud ülal.

Farydak'iga ravi ajal peate arstile või apteekrile samuti rääkima, kui teile on välja kirjutatud mõni muu ravim, mida te ei ole veel võtnud.

Farydak koos toidu ja joogiga

Farydak'iga ravi ajal **ei tohi te süüa tähtvilja, granaatõuna ega greipfruuti ega juua greipfruudi- ega granaatõunamahla**, sest see võib suurendada ravimi kogust, mis jõuab teie vereringesse.

Rasedus ja imetamine

Lootesurma ja väärarengute riski tõttu ei tohi Farydak'i võtta, kui te olete rase või imetate:

- Rasedus

Farydak'i ei tohi võtta raseduse ajal, välja arvatud kui võimalik kasu emale on suurem, kui potentsiaalne kahju lapsele. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Teie arst arutab teiega võimalikke raseduse ajal esinevaid riske, mis kaasnevad Farydak'i võtmisega.

- Imetavad emad

Te ei tohi Farydak'i võtta, kui toidate last rinnaga.

Rasestumise vältimine naiste ja meeste seisukohalt

Lootesurma ja väärarengute riski tõttu peate Farydak'iga ravi ajal kasutama järgmisi rasestumisvastaseid meetmeid:

- Naised, kes võtavad Farydak'i

Kui te olete seksuaalselt aktiivne naine, tuleb teil enne ravi alustamist Farydak'iga teha rasedustest ning te peate Farydak'iga ravi ajal kasutama üliefektiivset rasestumisvastast meetodit. Te peate jätkama selle kasutamist kolme kuu vältel pärast Farydak'i võtmise lõpetamist. Teie arst arutab teiega, mis on teile sobivaim rasestumisvastane meetod. Kui te kasutate hormonaalset rasestumisvastast vahendit, peate täiendavalt kasutama ka barjäärmeetodit (nagu kondoom või diafragma).

- Mehed, kes võtavad Farydak'i

Kui te olete seksuaalselt aktiivne mees, peate Farydak'iga ravi ajal kasutama raseduse vältimiseks preservatiive. Te peate jätkama selle kasutamist kuue kuu jooksul pärast Farydak'i võtmise lõpetamist. Kui teie partner võib rasestuda, peab ta kasutama üliefektiivset rasestumisvastast meetodit nii ravi ajal kui kuus kuud pärast ravi lõppu. Teavitage otsekohe oma arsti, kui teie partner jääb rasedaks teie Farydak'iga ravi ajal või kuus kuud pärast selle lõppu.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Farydak'il võib olla kerge mõju autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Kui te tunnete selle ravimi võtmise ajal pearinglust, ärge juhtige autot ega kasutage mis tahes tööriistu või masinaid.

3. Kuidas Farydak'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

- Farydak'i võetakse 21-päevaste tsüklikena (2 nädalat ravi ja 1 nädal ilma ravita) – seda kutsutakse ravitsükliks.
- Ärge võtke ravimit iga päev.
- Vastavalt arsti soovitusel on Farydak'i annus kas 20 mg või 15 mg või 10 mg, võetuna üks kord ööpäevas 21-päevase tsükli 1., 3., 5., 8., 10. ja 12. päeval.
- Ärge võtke Farydak'i 3. nädalal.
- Pärast 3. nädalat alustage uut tsükli nagu näidatud tabelites 1 ja 2. Tabelist 1 vt 1...8. tsükli ning tabelist 2 vt 9...16. tsükli.

Tabel 1 Soovitatav annustamisskeem Farydak'i võtmiseks kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga (tsüklid 1...8)

| Tsüklid 1...8 (3-nädalane tsükkel) | Nädal 1 Päevad | | | | | | Nädal 2 Päevad | | | | | | Nädal 3 |
|---------------------------------------|-------------------|---|---|---|---|--|-------------------|---|----|----|----|--|--------------|
| Farydak | 1 | | 3 | | 5 | | 8 | | 10 | | 12 | | Puhkeperiood |
| Bortesomiib | 1 | | | 4 | | | 8 | | | 11 | | | Puhkeperiood |
| Deksametasoon | 1 | 2 | | 4 | 5 | | 8 | 9 | | 11 | 12 | | Puhkeperiood |

Tabel 2 Soovitatav annustamisskeem Farydak'i võtmiseks kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga (tsüklid 9...16).

| Tsüklid 9...16 (3-nädalane tsükkel) | Nädal 1 Päevad | | | | | | Nädal 2 Päevad | | | | | | Nädal 3 |
|--|-------------------|---|---|--|---|--|-------------------|---|----|--|----|--|--------------|
| Farydak | 1 | | 3 | | 5 | | 8 | | 10 | | 12 | | Puhkeperiood |
| Bortesomiib | 1 | | | | | | 8 | | | | | | Puhkeperiood |
| Deksametasoon | 1 | 2 | | | | | 8 | 9 | | | | | Puhkeperiood |

Teie arst ütleb teile täpselt, mitu Farydak'i kapslit peate võtma. Ärge muutke annust arstiga konsulteerimata.

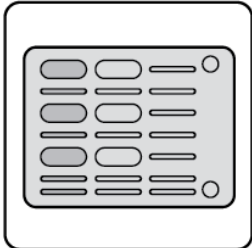
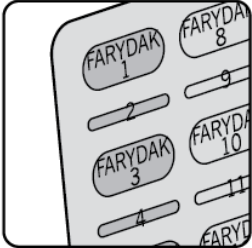
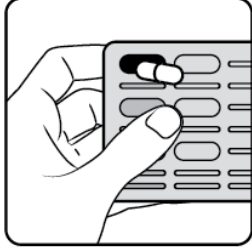
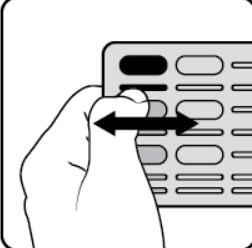
Võtke Farydak'i üks kord ööpäevas, iga kord samal kellaajal ja ettenähtud päeval.

Selle ravimi võtmine

- Neelake kapslid tervelt koos klaasitäie veega.
- Seda ravimit võib võtta koos toiduga ja ilma.
- Ärge närige ega purustage kapsleid.

Kui te oksendate pärast Farydak'i kapslite allaneelamist, ärge võtke rohkem kapsleid enne järgmist ettenähtud annustamiskorda.

Kuidas Farydak'i blistrit kasutada

| | |
|---|--|
|  | Üks Farydak'i blister = 3 nädalat = 1 tsükkel |
|  | Tsükli päevad on blisteril nummerdatud. Farydak'i kapsleid võtta 1., 3. ja 5. päeval ning 8., 10. ja 12. päeval. |
|  | Farydak'i kapslid suruda blisterist välja 1. nädala 1., 3. ja 5. päeval ning 2. nädala 8., 10. ja 12. päeval. |
|  | Päevadel, mil Farydak'i kapsleid võtma ei pea, sealhulgas puhkeperioodil 3. nädalal, tõmmake küünega üle vastavatest tühjadest kohtadest, mis aitab ravitsükli paremini jälgida. |

Kui kaua Farydak'i võtta

Võtke Farydak'i kapsleid nii kaua, kui teie arst seda teile on öelnud. Ravi on pikaajaline ja koosneb 16 tsüklist (48 nädalat). Teie arst jälgib teie seisundit, et näha, kas ravi toimib. Kui teil on küsimusi Farydak-ravi kestuse kohta, rääkige sellest oma arsti või apteekriga.

Kui te võtate Farydak'i rohkem kui ette nähtud

Kui võtate kogemata rohkem kapsleid kui ette nähtud või kui keegi teine võtab kogemata teie ravimit, rääkige sellest otsekohe oma arstile või minge haiglasse. Võtke kaasa ravimi pakend ja selle pakendi infoleht. Võimalik, et teil on vaja meditsiinilist abi.

Kui te unustate Farydak'i võtta

- Kui ettenähtud ravimi võtmise ajast on möödunud vähem kui 12 tundi, võtke ununenud annus kohe, kui see teile meenub. Seejärel jätkake ravimite võtmist järgmisel ettenähtud ajal.
- Kui ettenähtud ravimi võtmise ajast on möödunud rohkem kui 12 tundi, jätke annus võtmata. Seejärel jätkake ravimite võtmist järgmisel ettenähtud ajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Ärge kunagi võtke ununenud Farydak'i annust "ravivabadel" päevadel, mil Farydak'i võtmine ei ole ettenähtud.

Rääkige oma arstile kõikidest annustest, mis teil 21-päevase tsükli ajal jäid võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised

LÕPETAGE Farydak'i võtmine ja otsige otsekohe meditsiinilist abi, kui teil tekib midagi järgnevast:

- hingamis- või neelamisraskus, näo-, huulte, keele või kõriturse, tõsine nahasügelus, punase lööbe või kõrgenenud külmukestega (allergilise reaktsiooni võimalikud nähud)
- tugev peavalu, nõrkustunne või jäsemete või näo halvatus, kõnelemisraskused või äkiline teadvuse kadu (võimalikud närvisüsteemi probleemi, nagu veritsus või turse koljus või ajus, nähud)
- kiire hingamine, pearinglus
- äkiline ja pigistav valu rinnus, väsimustunne, korrapäratu südamerütm (võimalikud südamerabanduse nähud)
- vere kõhimine, verise vedeliku eritumine ninast (veritseva kopsu nähud)
- vere oksendamine, musta värvi või verine väljaheide, heleda vere eritumine pärasoolest, tavaliselt väljaheite sees või sellega koos (seedetrakti veritsuse nähud)
- hingamisraskus koos sinaka tooniga suu ümbruses, mis võib viia teadvuse kadumiseni (tõsiste kopsuprobleemide näht)
- palavik, valu rinnus, suurenenud südame löögisagedus, vererõhu langus, õhupuudus või kiire hingamine ("veremürgituse" nähud, mida teatakse ka kui sepsis)
- valu või ebamugavustunne rinnus, südamerütmi muutused (kiirem või aeglasem), südamepekslemine, tasakaalutus, minestamine, pearinglus, huulte värvumine sinakaks, õhupuudus, alajäsemete ja naha turse (südameprobleemi nähud)

Rääkige sellest otsekohe oma arstile või apteekrile, kui märkate mis tahes järgnevalt loetletud kõrvaltoimet:

- mao- või kõhuvalu, iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, musta värvi või verine väljaheide, kõhukinnisus, kõrvetised, kõhupaistetus või puhitus (seedetrakti häire nähud)
- selliste sümptomite teke või halvenemine nagu kõha koos limaga või ilma, palavik, hingamisraskused või valulik hingamine, vilisev hingamine, hingamise ajal valu rinnus, õhupuudus või hingamisraskus, valu või põletav tunne urineerimisel, suurenenud vajadus urineerida, veri uriinis (kopsuinfektsiooni või kuseteede infektsiooni nähud)
- palavik, kurguvalu või suuhaavandid infektsiooni tõttu (vere valgeliblede madala sisalduse nähud)
- äkiline veritsus või verevalumite teke naha all (vereliistakute madala sisalduse nähud)
- kõhulahtisus, kõhuvalu, palavik (põletikulise jämesoole nähud)
- tasakaalutus, eriti püsti tõustes (madala vererõhu näht)
- joogijanu, uriinierituse vähenemine, kehakaalu langus, kuiv õhetav nahk, ärevus (vedelikupuuduse nähud)
- pahklude turse (madala vere albimiinisalduse näht, mida teatakse kui hüpoalbumineemia)
- väsimustunne, sügelus, naha ja silmavalgete muutmine kollakaks, iiveldus või oksendamine, söögiisu kadumine, valu paremas kõhupooles, tume või pruun uriin, veritsuste ja verevalumite kergem tekkimine (maksaprobleemi nähud)
- uriinierituse oluline vähenemine, jalgade turse (neeruprobleemi nähud)
- lihaskõrge, lihasspasm, ebataoline südamerütm (vere kaaliumisisalduse muutuse nähud)

Teised võimalikud kõrvaltoimed

Kui mõni neist kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1-l inimesel 10-st)

- väsimustunne (väsimus), kahvatu nahk. Need võivad olla vere punaliblede sisalduse vähenemise nähud.
- söögiisu vähenemine või kehakaalu langus

- uinumisraskused või unehäired (insomnia)
- peavalu
- pearinglus, väsimus- või nõrkustunne
- oksendamine, iiveldus, maoärritus, seedehäired
- jalgade või käsivarte turse
- vere naatriumi- või fosfaadisisalduse vähenemine

Sage (võib tekkida kuni 1-l inimesel 10-st)

- lööve vedelikuga täidetud villidena, mis tekivad punetaval nahal, suus või igemetel (potentsiaalselt tõsise viirusinfektsiooni nähud)
- kõrvapõletik, ninaverejooks või silmavalge veritsus, verevalumid, infektsioonist tingitud nahapõletik (lööve, punetav nahk, mida teatakse ka kui erüteem)
- kõhuvalu, kõhulahtisus, kõhupaistetus või puhitus (maolimaskestapõletiku nähud)
- suusoor (pärmseene infektsioon suus)
- joogijanu, suurenenud uriinieritus, suurenenud söögiisu koos kehakaalu langusega (kõrge veresuhkrusisalduse nähud)
- kiire kaalutõus, käte, pahklude, jalalabade ja näoturse (vedelikupeetuse nähud)
- vere kaltsiumisisalduse vähenemine, mis vahel viib krampide tekkimiseni
- kontrollimatu keha värisemine
- südamepekslemine
- hingamisel kopsudest tuleb klõpsuv, korisev või ragisev hääl
- katkised, lõhenevad huuled
- suukuivus või maitsmismeele muutus
- kõhupuhitus
- liigesvalu või -põletik
- veri uriinis (neeruprobleemi näht)
- võimetus kontrollida urineerimist seoses põiekontrolli puudumise või vähenemisega
- külmavärinad
- kaalutõus, väsimustunne, juuste väljalangemine, lihasnõrkus, külmatunne (kilpnäärme vähenenud aktiivsuse nähud, mida teatakse kui hüpotüreoidism)
- üldine halb enesetunne
- vere kusi happesisalduse suurenemine
- vere magneesiumisisalduse vähenemine
- jääkprodukt kreatiniini sisalduse suurenemine vere
- maksaensüümidealaniinaminotransferaasi (ALAT), aspartaataminotransferaasi (ASAT) või aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine veres

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1-l inimesel 100-st)

- punased või lillad lamedad nõelapeasuured täpid naha all

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Farydak'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil.
- Hoida temperatuuril kuni 30°C.
- Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.
- Ärge võtke seda ravimit, kui täheldate, et pakend on kahjustatud või nähtavalt rikutud.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Farydak sisaldab

- Farydak'i toimeaine on panobinostaat.
- Üks Farydak 10 mg kõvakapsel sisaldab veevaba panobinostaatlaktaati, mis vastab 10 mg panobinostaadile. Teised koostisosad on: magneesiumstearaat, mannitool, mikrokristalliline tselluloos, eelželatiniseeritud tärklis, želatiin, titaandioksiid (E171), briljantsinine FCF (E133), kollane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172), propüleenglükool (E1520), šellak.
- Üks Farydak 15 mg kõvakapsel sisaldab veevaba panobinostaatlaktaati, mis vastab 15 mg panobinostaadile. Teised koostisosad on: magneesiumstearaat, mannitool, mikrokristalliline tselluloos, eelželatiniseeritud tärklis, želatiin, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172), propüleenglükool (E1520), šellak.
- Üks Farydak 20 mg kõvakapsel sisaldab veevaba panobinostaatlaktaati, mis vastab 20 mg panobinostaadile. Teised koostisosad on: magneesiumstearaat, mannitol, mikrokristalliline tselluloos, eelželatiniseeritud tärklis, želatiin, titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172), propüleenglükool (E1520), šellak.

Kuidas Farydak välja näeb ja pakendi sisu

Farydak 10 mg kõvakapslid on helerohelised läbipaistmatud kapslid (15,6...16,2 mm), mis sisaldavad valget kuni peaaegu valget pulbrit, kapsli kaanele on märgitud musta tindiga radiaalselt „LBH 10 mg“ ja kapsli kehale musta tindiga kaks radiaalset joont, blistrites.

Farydak 15 mg kõvakapslid on oranžid läbipaistmatud kapslid (19,1...19,7 mm), mis sisaldavad valget kuni peaaegu valget pulbrit, kapsli kaanele on märgitud musta tindiga radiaalselt „LBH 15 mg“ ja kapsli kehale musta tindiga kaks radiaalset joont, blistrites.

Farydak 20 mg kõvakapslid on punased läbipaistmatud kapslid (19,1...19,7 mm), mis sisaldavad valget kuni peaaegu valget pulbrit, kapsli kaanele on märgitud musta tindiga radiaalselt „LBH 20 mg“ ja kapsli kehale musta tindiga kaks radiaalset joont, blistrites.

Saadaval on järgmised pakendisuurused: blisterpakendid 6, 12 või 24 kapsliga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Viin
Austria

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.