

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Farydak 10 mg tvrde kapsule
Farydak 15 mg tvrde kapsule
Farydak 20 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Farydak 10 mg tvrde kapsule

Svaka tvrda kapsula sadrži bezvodni panobinostatlaktat što odgovara 10 mg panobinostata.

Farydak 15 mg tvrde kapsule

Svaka tvrda kapsula sadrži bezvodni panobinostatlaktat što odgovara 15 mg panobinostata.

Farydak 20 mg tvrde kapsule

Svaka tvrda kapsula sadrži bezvodni panobinostatlaktat što odgovara 20 mg panobinostata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula).

Farydak 10 mg tvrde kapsule

Svijetlo zelena neprozirna tvrda želatinska kapsula (15,6-16,2 mm) koja sadrži bijeli do gotovo bijeli prašak, s radijalnom oznakom „LBH 10 mg“ otisnutom crnom tintom na kapici i dvije radijalne pruge otisnute crnom tintom na tijelu.

Farydak 15 mg tvrde kapsule

Narančasta neprozirna tvrda želatinska kapsula (19,1-19,7 mm) koja sadrži bijeli do gotovo bijeli prašak, s radijalnom oznakom „LBH 15 mg“ otisnutom crnom tintom na kapici i dvije radijalne pruge otisnute crnom tintom na tijelu.

Farydak 20 mg tvrde kapsule

Crvena neprozirna tvrda želatinska kapsula (19,1-19,7 mm) koja sadrži bijeli do gotovo bijeli prašak, s radijalnom oznakom „LBH 20 mg“ otisnutom crnom tintom na kapici i dvije radijalne pruge otisnute crnom tintom na tijelu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Farydak, u kombinaciji s borteomibom i deksametazonom, indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s recidivirajućim i/ili refraktornim multiplim mijelomom koji su primili najmanje dva prethodna režima uključujući borteomib i imunomodulator.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Farydakom treba započeti liječnik koji ima iskustva u primjeni terapija protiv raka.

Doziranje

Preporučena početna doza panobinostatata je 20 mg, koja se uzima peroralno jedanput na dan, i to 1., 3., 5., 8., 10. i 12. dana 21-dnevnog ciklusa. Bolesnici se u početku trebaju liječiti kroz osam ciklusa. Preporučuje se da bolesnici u kojih postoji klinička korist nastave liječenje kroz još osam dodatnih ciklusa. Ukupno trajanje liječenja je do 16 ciklusa (48 tjedana).

Panobinostat se primjenjuje u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom, kako je prikazano u Tablicama 1 i 2. Potrebno je pročitati informacije o propisivanju za bortezomib i deksametazon prije početka kombiniranog liječenja kako bi se procijenilo je li potrebno smanjenje doze.

Preporučena doza bortezomiba je 1,3 mg/m² u obliku injekcije. Preporučena doza deksametazona je 20 mg uzeta peroralno na pun želudac.

Tablica 1 Preporučeni raspored doziranja panobinostatata u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom (1.-8. ciklus)

1.-8. ciklus (3-tjedni ciklusi)	1. tjedan Dani						2. tjedan Dani						3. tjedan
Farydak	1		3		5		8		10		12		Stanka
Bortezomib	1			4			8			11			Stanka
Deksametazon	1	2		4	5		8	9		11	12		Stanka

Tablica 2 Preporučeni raspored doziranja panobinostatata u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom (9.-16. ciklus)

9.-16. ciklus (3-tjedni ciklusi)	1. tjedan Dani						2. tjedan Dani						3. tjedan
Farydak	1		3		5		8		10		12		Stanka
Bortezomib	1						8						Stanka
Deksametazon	1	2					8	9					Stanka

Preporuke za praćenje

Krvna slika

Mora se napraviti kompletna krvna slika prije početka liječenja panobinostatom. Početna razina trombocita treba biti $\geq 100 \times 10^9/l$, a početni apsolutni broj neutrofila (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Kompletnu krvnu sliku treba učestalo pratiti tijekom liječenja (osobito prije svake injekcije bortezomiba, tj. 1., 4., 8. i 11. dana 1. do 8. ciklusa te 1. i 8. dana od 9. do 16. ciklusa), osobito radi otkrivanja trombocitopenije (vidjeti dio 4.4). Prije početka bilo kojeg ciklusa terapije panobinostatom u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom broj trombocita mora biti najmanje $\geq 100 \times 10^9/l$ (vidjeti dio 4.4). Potrebno je razmotriti dodatne krvne slike tijekom „razdoblja stanke“ – npr. 15. i/ili 18. dana, osobito u bolesnika ≥ 65 godina i bolesnika s početnom razinom trombocita ispod $150 \times 10^9/l$.

EKG

Panobinostat bi mogao produljiti QTc interval (vidjeti dio 4.4). Stoga treba napraviti EKG prije početka terapije te ponoviti periodički prije svakog ciklusa terapije. QTcF treba biti < 480 msec prije početka liječenja panobinostatom (vidjeti u nastavku dio o prilagođavanjima doze i dio 4.4).

Elektroliti u krvi

Elektrolite u krvi, osobito kalij, magnezij i fosfor, potrebno je izmjeriti na početku te periodički pratiti prema kliničkim indikacijama, osobito u bolesnika s proljevom. Poremećene vrijednosti moraju se

ispraviti prema kliničkim indikacijama (vidjeti dio 4.4).

Testovi jetrene funkcije

Jetrenu funkciju potrebno je pratiti prije liječenja te redovito tijekom liječenja prema kliničkim indikacijama, osobito u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.4).

Testovi funkcije štitnjače

Blagi hipotireoidizam bio je zabilježen u bolesnika liječenih panobinostatom + bortezomibom + deksametazonom u Ispitivanju D2308; neki bolesnici su trebali liječenje (vidjeti dio 4.4). Funkciju štitnjače i hipofize treba pratiti mjerenjem razina hormona (npr. slobodnog T4 i TSH-a) prema kliničkim indikacijama.

Prilagodavanja doze

Modifikacija terapijske doze i/ili rasporeda mogla bi biti potrebna na temelju individualne podnošljivosti. Potrebno je upotrijebiti kliničku prosudbu o načinu nastavka liječenja kada u bolesnika dođe do nuspojave na lijek.

Ako je potrebno smanjenje doze, dozu panobinostata treba smanjivati za po 5 mg (tj. s 20 mg na 15 mg ili s 15 mg na 10 mg). Doza se ne smije smanjiti ispod 10 mg i treba se pridržavati istog rasporeda liječenja (3-tjedni ciklus liječenja).

Trombocitopenija

Broj trombocita potrebno je pratiti prije svake doze bortezomiba (tj. 1., 4., 8. i 11. dana 1.-8. ciklusa, vidjeti Tablicu 1, te 1. i 8. dana 9.-16. ciklusa, vidjeti Tablicu 2). Ako se u bolesnika pojavi trombocitopenija, možda će biti potrebno privremeno prekinuti primjenu panobinostata te smanjiti narednu dozu (vidjeti Tablicu 3). U bolesnika s brojem trombocita $<50 \times 10^9/l$ (zakomplicirano krvarenjem) ili $<25 \times 10^9/l$, terapiju Farydakom treba privremeno prekinuti te nastaviti smanjenom dozom nakon oporavka do broja trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$. Broj trombocita treba pratiti najmanje dvaput tjedno dok ne dođe do $\geq 50 \times 10^9/l$. Mogle bi biti potrebne transfuzije trombocita, ako je to klinički indicirano (vidjeti dio 4.4). Može se razmotriti prekid liječenja ako se trombocitopenija ne ublaži usprkos niže opisanim modifikacijama liječenja i/ili ako su bolesniku potrebne opetovane transfuzije trombocita. Uz to, može se razmotriti prilagodavanje doze bortezomiba (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za bortezomib i Tablicu 3).

Tablica 3 Preporučene modifikacije doze kod trombocitopenije

Stupanj trombocitopenije na dan liječenja	Modifikacija početne doze panobinostata	Doza panobinostata nakon oporavka do 2. stupnja ($\geq 50 \times 10^9/l$)	Modifikacija početne doze bortezomiba	Doza bortezomiba nakon oporavka do trombocitopenije 2. stupnja ($\geq 50 \times 10^9/l$)	
				1 doza propušte na	Više od 1 doze propušteno
3. stupanj Trombociti $<50 \times 10^9/l$ s krvarenjem	Propustiti dozu	Nastaviti u smanjenoj dozi	Propustiti dozu	Nastaviti u istoj dozi	Nastaviti u smanjenoj dozi
4. stupanj Trombociti $<25 \times 10^9/l$	Propustiti dozu	Nastaviti u smanjenoj dozi	Propustiti dozu	Nastaviti u istoj dozi	Nastaviti u smanjenoj dozi

Gastrointestinalna toksičnost

Gastrointestinalna toksičnost vrlo je česta u bolesnika liječenih panobinostatom. Bolesnicima u kojih se pojavi proljev i mučnina ili povraćanje mogao bi biti potreban privremeni prekid doziranja ili

smanjenje doze kako je navedeno u Tablici 4.

Tablica 4 Preporučena prilagođavanja doze kod gastrointestinalne toksičnosti

Nuspojava	Stupanj na dan liječenja	Modifikacija početne doze panobinostata	Doza panobinostata nakon oporavka do ≤1. stupnja	Modifikacija početne doze bortezomiba	Doza bortezomiba nakon oporavka do ≤1. stupnja
Proljev	2. stupanj usprkos antidijaroiku	Propustiti dozu	Nastaviti u istoj dozi	Propustiti dozu	Nastaviti u smanjenoj dozi ili promijeniti na jedanput tjedno
	3. stupanj usprkos antidijaroiku	Propustiti dozu	Nastaviti u istoj dozi	Propustiti dozu	Nastaviti u smanjenoj dozi ili u istoj dozi, ali po rasporedu jedanput na tjedan
	4. stupanj usprkos antidijaroiku	Trajno prekinuti		Trajno prekinuti	

Kod prvog znaka grčeva u abdomenu, meke stolice ili nastupa proljeva, preporučuje se liječiti bolesnika antidijaroikom (npr. loperamidom).

U slučaju mučnine 3. stupnja ili povraćanja 3. ili 4. stupnja usprkos primjeni antiemetika, potrebno je privremeno prekinuti primjenu panobinostata te nastaviti u smanjenoj dozi nakon oporavka do 1. stupnja.

Profilaktičke antiemetike treba primjenjivati prema odluci liječnika te u skladu s lokalnom medicinskom praksom (vidjeti dio 4.4).

Neutropenija

Neutropenija bi mogla zahtijevati privremeno ili trajno smanjenje doze. Upute za prekide u doziranju i smanjenja doze za panobinostat navedene su u Tablici 5.

Tablica 5 Preporučene modifikacije doze kod neutropenije

Stupanj neutropenije na dan liječenja	Modifikacija početne doze panobinostata	Doza panobinostata nakon oporavka do neutropenije 2. stupnja ($<1,5-1,0 \times 10^9/l$)	Modifikacija početne doze bortezomiba	Doza bortezomiba nakon oporavka do neutropenije 2. stupnja ($<1,5-1,0 \times 10^9/l$)
Neutropenija 3. stupnja ($<1,0-0,5 \times 10^9/l$)	Propustiti dozu	Nastaviti u istoj dozi	Propustiti dozu	Nastaviti u istoj dozi
Neutropenija 4. stupnja ($<0,5 \times 10^9/l$) ili febrilna neutropenija ($<1,0 \times 10^9/l$ i vrućica $\geq 38,5^\circ\text{C}$)	Propustiti dozu	Nastaviti u smanjenoj dozi	Propustiti dozu	Nastaviti u istoj dozi

U slučaju neutropenije 3. ili 4. stupnja, liječnici trebaju razmotriti primjenu čimbenika rasta (npr. G-CSF) u skladu s lokalnim smjernicama. Prekid liječenja može se razmotriti ako se neutropenija ne popravi usprkos modifikacijama doze i/ili usprkos dodavanju terapije čimbenikom stimulacije kolonije granulocita u skladu s lokalnom medicinskom praksom i smjernicama za liječenje, i/ili u slučaju teških sekundarnih infekcija.

Produljenje QTc-a

U slučaju dugog QT intervala prije početka liječenja panobinostatom (početni QTcF ≥ 480 msec), početak liječenja treba odgoditi dok se prosječni QTcF od prije doziranja ne vrati na <480 msec. Uz to, sve poremećene vrijednosti kalija, magnezija ili fosfora u serumu treba ispraviti prije početka terapije Farydakom (vidjeti dio 4.4). U slučaju produljenja QT-a tijekom liječenja:

- Dozu treba propustiti ako je QTcF ≥ 480 msec ili iznad 60 msec u odnosu na početnu vrijednost.
- Ako se produljenje QT-a riješi unutar 7 dana, nastaviti liječenje u prijašnjoj dozi u slučaju prve pojave ili u smanjenoj dozi ako se produljenje QT-a ponavlja.
- Ako se produljenje QT-a ne riješi unutar 7 dana, liječenje treba prekinuti.
- Ako je bilo koja vrijednost QTcF-a iznad 500 msec, terapiju Farydakom treba trajno prekinuti.

Ostale nuspojave na lijek

Za bolesnike u kojih dođe do teških nuspojava osim trombocitopenije, gastrointestinalne toksičnosti, neutropenije ili produljenja QTc-a, preporuka je sljedeća:

- Ponovna pojava toksičnosti 2. stupnja prema CTC-u ili pojava toksičnosti 3. ili 4. stupnja prema CTC-u – propustiti dozu do oporavka do ≤ 1 . stupnja prema CTC-u te nastaviti liječenje u smanjenoj dozi.
- Ponovna pojava toksičnosti 3. ili 4. stupnja prema CTC-u – može se razmotriti daljnje smanjenje doze nakon što se štetna reakcija riješi do ≤ 1 . stupnja prema CTC-u.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Izloženost panobinostata u plazmi ne mijenja se u bolesnika oboljelih od raka s blagim do teškim oštećenjem bubrega. Stoga nisu potrebna prilagođavanja početne doze. Panobinostat nije bio ispitivan u bolesnika sa završnom fazom bubrežne bolesti (eng. *end-stage renal disease*, ESRD) ili u bolesnika na dijalizi (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem jetre

Kliničko ispitivanje u bolesnika oboljelih od raka s oštećenom jetrenom funkcijom pokazalo je da se izloženost panobinostata u plazmi povećala za 43% (1,4 puta) odnosno 105% (2 puta) u bolesnika s blagim odnosno umjerenim oštećenjem jetre. U bolesnika s blagim oštećenjem jetre treba započeti primjenu panobinostata u smanjenoj dozi od 15 mg tijekom prvog ciklusa liječenja. Može se razmotriti povećanje doze s 15 mg na 20 mg na temelju bolesnikove podnošljivosti. U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre treba početi s primjenom panobinostata u smanjenoj dozi od 10 mg tijekom prvog ciklusa liječenja. Eskalacija doze s 10 mg na 15 mg može se razmotriti na temelju bolesnikove podnošljivosti. Učestalost praćenja tih bolesnika treba povećati tijekom liječenja panobinostatom, osobito tijekom faze povećanja doze. Panobinostat se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre zbog nedostatka iskustva i sigurnosnih podataka u ovoj populaciji. Potrebno je također razmotriti prilagođavanje doze bortezomiba (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za bortezomib i Tablicu 6).

Tablica 6 Preporučena modifikacija početne doze za bolesnike s oštećenjem jetre

Stupanj oštećenja jetre*	Razina bilirubina	Razine SGOT-a (AST-a)	Modifikacija početne doze panobinostata	Modifikacija početne doze bortezomiba
Blago	$\leq 1,0 \times \text{GGN}$	$> \text{GGN}$	Smanjiti dozu panobinostata na 15 mg u prvom ciklusu liječenja. Razmotriti povećanje doze do 20 mg u naknadnim ciklusima na temelju bolesnikove podnošljivosti.	Nikakva
	$> 1,0 \times \text{GGN}$ i $\leq 1,5 \times \text{GGN}$	Bilo koja		
Umjereno	$> 1,5 \times \text{GGN}$ i $\leq 3,0 \times \text{GGN}$	Bilo koja	Smanjiti dozu panobinostata na 10 mg u prvom ciklusu liječenja. Razmotriti povećanje doze do 15 mg u naknadnim ciklusima na temelju bolesnikove podnošljivosti.	Smanjiti dozu bortezomiba na $0,7 \text{ mg/m}^2$ u prvom ciklusu liječenja. Razmotriti povećanje doze do $1,0 \text{ mg/m}^2$ ili daljnje smanjenje doze do $0,5 \text{ mg/m}^2$ u naknadnim ciklusima na temelju bolesnikove podnošljivosti.

SGOT = serumska glutamat-oksaloacetat transaminaza;
AST = aspartat aminotransferaza
GGN = gornja granica normalnog raspona
* Na temelju klasifikacije NCI-CTEP-a

Starija populacija

Bolesnici stariji od 65 godina imali su veću učestalost odabranih štetnih reakcija i prekida liječenja zbog štetnih reakcija. Preporučuje se motriti bolesnike starije od 65 godina učestalije, osobito radi otkrivanja trombocitopenije i gastrointestinalne toksičnosti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Za bolesnike u dobi > 75 godina, ovisno o bolesnikovom općem stanju i istodobno prisutnim bolestima, može se razmotriti prilagođavanje početnih doza ili rasporeda komponenti kombiniranog režima. Primjena panobinostata može se započeti u dozi od 15 mg, a ako se podnosi u prvom ciklusu može se povećati do 20 mg u drugom ciklusu. Bortezomib se može započeti u dozi od $1,3 \text{ mg/m}^2$ jedanput na tjedan i to 1. i 8. dana, a deksametazon u dozi od 20 mg 1. i 8. dana.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene panobinostata u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 18 godina za indikaciju multiplog mijeloma (vidjeti dio 5.2).

Snažni CYP3A4 inhibitori

U bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji su snažni CYP3A i/ili Pgp inhibitori, uključujući, između ostalih, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, posakonazol i nefazodon, dozu panobinostata treba smanjiti na 10 mg (vidjeti dio 4.5). Ako je potrebno kontinuirano liječenje snažnim CYP3A4 inhibitorom, može se razmotriti povećanje doze panobinostata s 10 mg na 15 mg ovisno o bolesnikovoj podnošljivosti.

U bolesnika s oštećenjem jetre koji istodobno primaju lijekove koji su snažni CYP3A4 inhibitori, liječenje panobinostatom treba izbjegavati zbog nedostatka iskustva i sigurnosnih podataka u toj bolesničkoj populaciji.

Snažni CYP3A inhibitori ne smiju se početi primjenjivati u bolesnika koji već primaju smanjenu dozu panobinostata zbog štetnih reakcija. Ako je to neizbježno, bolesnike treba pažljivo pratiti te razmotriti dodatno smanjenje doze ili prekid terapije ako je to klinički indicirano (vidjeti dio 4.5).

Način primjene

Farydak treba primjenjivati peroralno jedanput na dan samo u dane određene rasporedom, svaki put u isto vrijeme. Kapsule treba progutati cijele s vodom, uz obrok ili bez njega (vidjeti dio 5.2), a ne smiju se otvarati, drobiti ili žvakati. Ako se propusti doza, može se uzeti unutar 12 sati od vremena određenog za uzimanje doze. Ako dođe do povraćanja, bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu već uzeti sljedeću uobičajenu propisanu dozu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Panobinostat se koristi u kombiniranoj terapiji, stoga je potrebno proučiti informacije o propisivanju bortezomiba i deksametazona prije početka liječenja panobinostatom.

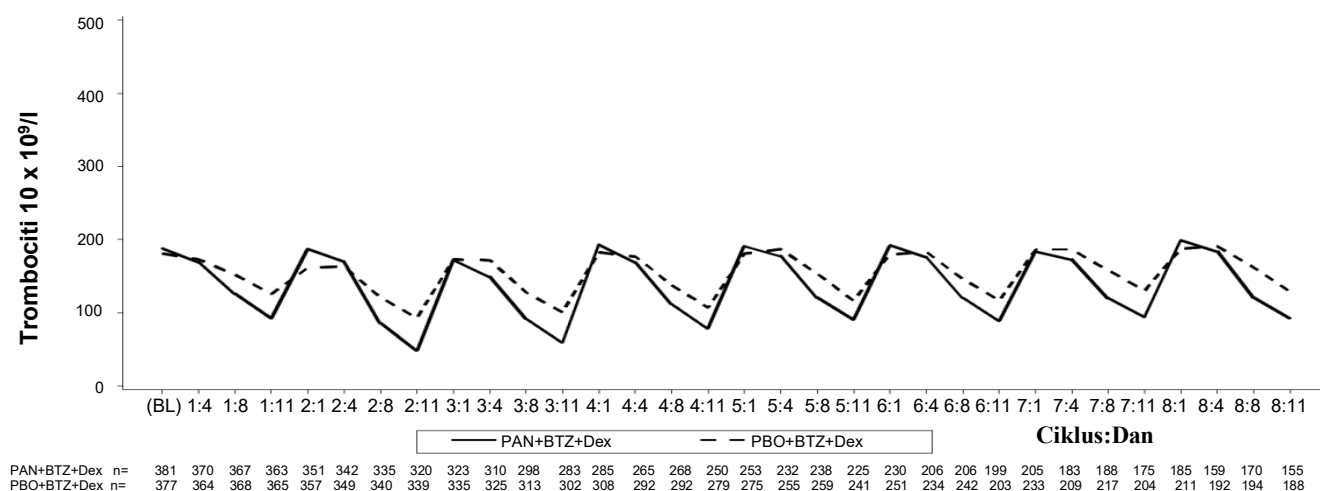
Smanjenje razina krvnih stanica

Hematološke nuspojave, uključujući tešku trombocitopeniju, neutropeniju i anemiju (3. do 4. stupnja prema CTC-u) prijavljene su u bolesnika liječenih panobinostatom. Stoga se mora napraviti kompletna krvna slika prije početka terapije panobinostatom, uz učestalo praćenje tijekom liječenja (osobito prije svake injekcije bortezomiba u skladu sa Sažetkom opisa svojstava lijeka za bortezomib).

Broj trombocita treba biti $\geq 100 \times 10^9/l$, a apsolutni broj neutrofila $\geq 1,0 \times 10^9/l$ prije početka liječenja. Broj trombocita treba biti $\geq 100 \times 10^9/l$ prije početka bilo kojeg ciklusa liječenja (vidjeti dio 4.2).

U ispitivanju faze III trombocitopenija se obično oporavila na početnu vrijednost do početka sljedećeg 21-dnevnog ciklusa (vidjeti Sliku 1). Medijan vremena do nastupa trombocitopenije 3. i 4. stupnja bio je mjesec dana, a medijan vremena do oporavka bio je 12 dana.

Slika 1 Medijan broja trombocita tijekom vremena (Ispitivanje D2308, Sigurnosna skupina, 1.-8. ciklus)



PAN=panobinostat
 BTZ= bortezomib
 Dex = deksametazon

U bolesnika s trombocitopenijom 3. stupnja prema CTC-u (broj trombocita $<50 \times 10^9/l$ uz krvarenje) primjenu panobinostata će možda trebati privremeno prekinuti i/ili smanjiti narednu dozu. Transfuzije trombocita mogle bi biti potrebne prema kliničkim indikacijama (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Krvarenje

Krvarenje je bilo prijavljeno u bolesnika tijekom liječenja panobinostatom. Krvarenje 3. ili 4. stupnja prema CTC-u prijavljeno je u 4,2% bolesnika, uključujući slučajeve gastrointestinalnog i plućnog krvarenja sa smrtnim ishodom. Stoga liječnici i bolesnici moraju biti svjesni povećanog rizika od trombocitopenije i mogućnosti krvarenja, osobito u bolesnika s poremećajima koagulacije ili u onih koji primaju kroničnu antiokoagulacijsku terapiju.

Infekcija

Lokalizirane i sistemske infekcije, uključujući upalu pluća, druge bakterijske infekcije, invazivne gljivične infekcije kao što su aspergiloza ili kandidijaza, te virusne infekcije uključujući hepatitis B virus i herpes simplex, prijavljene su u bolesnika koji su uzimali panobinostat. Neke od tih infekcija (npr. pneumonija) bile su teške (npr. dovele do sepse, ili respiratornog ili multiorganskog zatajenja) te su imale smrtnu ishodu (vidjeti dio 4.8). Valja napomenuti da dok je neutropenija 3. odnosno 4. stupnja bila uočena u 28% odnosno 7% bolesnika, febrilna neutropenija bila je uočena u 1% bolesnika (vidjeti dio 4.8). Liječnici i bolesnici moraju biti svjesni povećanog rizika od infekcije uz panobinostat.

Liječenje Farydakom ne smije se započinjati u bolesnika s aktivnim infekcijama. Već postojeće infekcije moraju se liječiti prije početka terapije. U bolesnika treba pratiti postoje li znakovi i simptomi infekcija tijekom liječenja panobinostatom; ako se utvrdi dijagnoza infekcije, potrebno je odmah započeti odgovarajuće antiinfekcijsko liječenje te razmotriti privremeni ili trajni prekid primjene Farydakom.

Ako se utvrdi dijagnoza invazivne sistemske gljivične infekcije, treba prekinuti primjenu panobinostata te uvesti odgovarajuću terapiju antimikoticima.

Gastrointestinalni poremećaji

Teška mučnina, proljev, konstipacija i povraćanje, koji ponekad zahtijevaju primjenu antiemetika i

antidijaroika, prijavljeni su u bolesnika liječenih Farydakom (vidjeti dio 4.8). Tijekom terapije potrebno je periodički pratiti razine tekućine i elektrolita u krvi, osobito kalija, magnezija i fosfata, te korigirati prema kliničkim indikacijama da bi se spriječila potencijalna dehidracija i poremećaji elektrolita (vidjeti dio 4.2).

Profilaktički antiemetici (npr. proklorperazin) mogu se razmotriti prema odluci liječnika te u skladu s medicinskom praksom. Antiemetici s poznatim rizikom od produljenja QT-a, kao što su dolasetron, granisetron, ondansetron i tropisetron, moraju se oprezno koristiti (vidjeti dio 4.5).

Na prvi znak grčeva u abdomenu, mekih stolica ili nastupa proljeva preporučuje se liječiti bolesnika antidijaroikom (npr. loperamidom) ili bilo kojom dodatnom terapijom u skladu s lokalnim smjernicama za liječenje. Nadomjesne intravenske tekućine i elektroliti mogu se koristiti prema potrebi. Lijekovi s laksativnim svojstvima moraju se koristiti oprezno zbog mogućnosti egzacerbacije proljeva. Bolesnike treba uputiti da se obrate svom liječniku i razgovaraju o primjeni laksativa.

Elektrokardiografske promjene

Panobinostat bi mogao produljiti repolarizaciju srčanog ventrikula (QT interval).

Nisu bile prijavljene epizode produljenja QTcF-a >500 msec uz dozu od 20 mg Farydaka u kliničkom ispitivanju faze III, u kombinaciji s borteomibom i deksametazonom. Objedinjeni klinički podaci dobiveni od više od 500 bolesnika liječenih samo panobinostatom za više indikacija i u različitim dozama pokazali su da je incidencija produljenja QTc-a 3. stupnja prema CTC-u (QTcF >500 msec) bila otprilike 1% ukupno te 5% ili više pri dozi od 60 mg ili većoj; nisu bile uočene epizode *torsades de pointes*.

Dodatna analiza upućuje na to da se rizik od produljenja QTc-a ne povećava tijekom vremena (vidjeti dio 4.2).

QTcF treba biti <480 msec prije početka liječenja Farydakom.

Potrebno je provesti odgovarajuće praćenje elektrolita (npr. kalija, magnezija i fosfora) te EKG-a na početku te periodički tijekom liječenja, osobito u bolesnika s teškom gastrointestinalnom nuspojavom na lijek (vidjeti dio 4.2).

Farydak se mora oprezno primjenjivati u bolesnika koji već imaju produljenje QTc-a ili su izloženi značajnom riziku od razvoja produljenja QTc-a. To uključuje bolesnike:

- sa sindromom dugog QT-a.
- s nekontroliranom ili značajnom srčanom bolesti, uključujući nedavni infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srca, nestabilnu anginu ili klinički značajnu bradikardiju.

Istodobna primjena lijekova za koje je poznato da uzrokuju produljenje QTc-a mora se provoditi oprezno (vidjeti dio 4.5).

U slučaju istodobne primjene tvari koje mogu povećati koncentracije panobinostata u plazmi, kao što su snažni CYP3A4 inhibitori, potrebno je prilagoditi dozu (vidjeti dijelove 4.5 i 4.2).

Hepatotoksičnost

Disfunkcija jetre, prvenstveno blaga prolazna povišenja aminotransferaza i ukupnog bilirubina, prijavljena je u bolesnika tijekom liječenja panobinostatom.

Funkciju jetre treba pratiti prije liječenja te redovito tijekom liječenja. Ako rezultati testova jetrene funkcije pokazuju abnormalnosti prema NCI-CTEP klasifikaciji, preporučuje se prilagođavanje doze za bolesnike s blagim i umjerenim oštećenjem jetre i bolesnike treba pratiti dok se vrijednosti ne vrate u normalu ili na razine od prije liječenja. Panobinostat se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre zbog nedostatka iskustva i sigurnosnih podataka u ovoj populaciji. Prilagođavanje

doze bortezomiba također treba razmotriti (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za bortezomib i Tablicu 6).

Starija populacija

Preporučuje se učestalije pratiti bolesnike starije od 65 godina, osobito radi trombocitopenije i gastrointestinalne toksičnosti (vidjeti dio 4.8 i dio 4.2).

Za bolesnike u dobi >75 godina, ovisno o bolesnikovom općem stanju i istodobno prisutnim bolestima, može se razmotriti prilagođavanje početnih doza ili rasporeda komponenti kombiniranog režima (vidjeti dio 4.2).

Snažni CYP3A4 induktori

Snažni induktori mogu smanjiti djelotvornost panobinostata, stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu snažnih CYP3A4 induktora uključujući, između ostaloga, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampicin i gospinu travu (*Hypericum perforatum*) (vidjeti dio 4.5).

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi koje uzimaju panobinostat u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom moraju koristiti vrlo učinkovitu kontracepciju tri mjeseca nakon prekida liječenja (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6 te Sažetak opisa svojstava lijeka za bortezomib i deksametazon). Žene koje koriste hormonsku kontracepciju trebaju uz to koristiti i kontracepcijsku metodu barijere.

Hipotireoidizam

U ispitivanju D2308 prijavljeni su događaji hipotireoidizma u 8 od 381 bolesnika liječenih panobinostatom + bortezomibom + deksametazonom, od kojih su dvoje trebali liječenje. Funkciju štitnjače i hipofize treba pratiti mjerenjem razina hormona (npr. slobodnog T4 i TSH-a) prema kliničkim indikacijama (vidjeti dio 4.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Metabolizam Farydaka odvija se putevima kojima posreduje CYP i onima kojima CYP ne posreduje. Otprilike 40% panobinostata metabolizira se putem CYP3A4. Metabolizam putem CYP2D6 i 2C19 bio je malog razmjera. Stoga lijekovi koji mogu utjecati na aktivnosti enzima CYP3A4 mogu promijeniti farmakokinetiku panobinostata. Panobinostat je supstrat P-gp-a.

Tvari koje mogu povećati koncentracije panobinostata u plazmi

Istodobna primjena jednokratne doze panobinostata od 20 mg s ketokonazolom, snažnim CYP3A inhibitorom, povećala je C_{max} i AUC panobinostata za 1,6 odnosno 1,8 puta, u usporedbi s panobinostatom samim.

U bolesnika koji istodobno uzimaju druge lijekove koji su snažni inhibitori CYP3A i/ili P-gp-a, uključujući, između ostaloga, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, posakonazol i nefazodon, dozu panobinostata treba smanjiti (vidjeti dio 4.2).

Bolesnike treba uputiti da izbjegavaju karambolu (zvjezdano voće), grejp, sok od grejpa, šipak (nar) i sok od nara, budući da je za njih poznato da inhibiraju enzime citokroma P450 3A i mogu povećati bioraspoloživost panobinostata.

Tvari za koje se predviđa da smanjuju koncentracije panobinostata

Frakcija panobinostata koja se metabolizira kroz CYP3A4 otprilike je 40%. U kliničkim ispitivanjima multiplog mijeloma izloženost panobinostata smanjila se za otprilike 20% istodobnom primjenom

deksametazona, koji je blagi/umjereni CYP3A4 induktor ovisan o dozi. Očekuje se da snažni induktori imaju veće učinke te mogu smanjiti djelotvornost panobinostatata, stoga je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu snažnih CYP3A4 induktora uključujući, između ostalih, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampicin i gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Tvari čije koncentracije u plazmi panobinostat može povećati

Panobinostat je povećao C_{max} i AUC deksstrometorfana (supstrata CYP2D6) 1,8 odnosno 1,6 puta, a ne može se isključiti mogućnost da bi učinak mogao biti veći na osjetljiviji CYP2D6 supstrat. Treba izbjegavati primjenu panobinostatata u bolesnika koji uzimaju CYP2D6 supstrate s uskim terapijskim indeksom (uključujući, između ostalih, pimoizid). Kada se Farydak istodobno primjenjuje s osjetljivim supstratima CYP2D6 (npr. atomoksetinom, deksstrometorfanom, metoprololom, nebivololom, perfenazinom i pimoizidom) treba titrirati dozu pojedinačnih CYP2D6 supstrata na temelju podnošljivosti te bolesnike učestalo pratiti radi eventualnih nuspojava.

Tvari čiju izloženost u plazmi panobinostat može smanjiti

Hormonski kontraceptivi

Trenutačno nije poznato može li panobinostat smanjiti djelotvornost hormonskih kontraceptiva. Uz to, kada se panobinostat primjenjuje zajedno s deksametazonom, za koji se zna da je slab do umjeren induktor CYP3A4 kao i drugih enzima i transportera, rizik od smanjenja djelotvornosti kontraceptiva treba uzeti u obzir. Žene koje koriste hormonske kontraceptive uz to trebaju koristiti i kontracepcijsku metodu barijere.

Nema dostupnih podataka koji se mogu upotrijebiti za isključivanje rizika da bi panobinostat mogao biti slab induktor enzima CYP3A4 u gastrointestinalnom sustavu. To bi potencijalno moglo dovesti do blago povišene izloženosti osjetljivim CYP3A4 supstratima.

Očekivane farmakodinamičke interakcije

Produljenje QT intervala

Na temelju pretkliničkih i kliničkih podataka, panobinostat ima potencijal produljivanja QT intervala. Istodobna primjena antiaritmika (uključujući, između ostalih, amiodaron, disopiramid, prokainamid, kvinidin i sotalol) i drugih tvari za koje se zna da produljuju QT interval (uključujući, između ostalih, klorokin, halofantrin, klaritromicin, metadon, moksifloksacin, bepridil i pimoizid) nije preporučena. Antiemetici s poznatim rizikom od produljenja QT-a kao što su dolasetron, granisetron, ondansetron i tropisetron moraju se koristiti oprezno (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Na temelju nalaza u životinja, predviđa se da je velika vjerojatnost da će panobinostat povećati rizik od fetalne smrti i razvojnih skeletalnih poremećaja kada se primjenjuje u trudnoća. Žene reproduktivne dobi moraju napraviti test na trudnoću prije početka liječenja Farydakom i moraju koristiti vrlo učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja te tri mjeseca nakon zadnje doze Farydaka. Žene koje koriste hormonske kontraceptive trebaju uz to koristiti kontracepcijsku metodu barijere.

Zbog svog citostatičnog/citotoksičnog načina djelovanja, panobinostat može utjecati na kvalitetu sperme koja nastaje za vrijeme liječenja. Seksualno aktivni muškarci koji uzimaju Farydak i njihove partnerice trebaju koristiti vrlo učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja muškarca te šest mjeseci nakon njegove zadnje doze Farydaka.

Kada se panobinostat primjenjuje zajedno s deksametazonom, za koji je poznato da je slabi do umjereni induktor CYP3A4 kao i drugih enzima i transportera, mora se uzeti u obzir rizik od smanjene djelotvornosti hormonskih kontraceptiva. Uz to, trenutačno nije poznato može li panobinostat smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva, pa stoga žene koje koriste hormonske kontraceptive moraju uz

to koristiti i kontracepcijsku metodu barijere.

Trudnoća

Nema kliničkih ispitivanja primjene Farydaka u trudnih bolesnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu i embriofetalnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). S obzirom na citostatični/citotoksični način djelovanja panobinostata, potencijalni rizik za fetus je visok. Farydak se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako očekivane koristi premašuju potencijalne rizike za fetus. Ako se koristi tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni dok ga koristi, bolesnica mora biti obaviještena o potencijalnom riziku za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se panobinostat u majčino mlijeko. Zbog njegovog citostatičnog/citotoksičnog načina djelovanja, dojenje je kontraindicirano tijekom liječenja Farydakom (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Na temelju nekliničkih nalaza, liječenje Farydakom moglo bi smanjiti mušku plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Farydak malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Može se pojaviti omaglica nakon primjene Farydaka (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni podaci o panobinostatu procijenjeni su na ukupno 451 bolesniku s multiplim mijelomom liječenom panobinostatom u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom te na ukupno 278 bolesnika liječenih samim panobinostatom.

Sigurnosni podaci navedeni u nastavku temelje se na kliničkom ispitivanju faze III (Panorama 1) na 381 bolesniku s multiplim mijelomom liječenom s 20 mg panobinostata jedanput na dan tri puta tjedno, prema režimu doziranja 2 tjedna primanja terapije, 1 tjedan bez terapije, u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom.

Medijan trajanja izloženosti u ispitivanju bio je 5,0 mjeseci. 15,7% bolesnika bilo je izloženo ispitivanoj terapiji ≥ 48 tjedana.

Najčešće ne-hematološke nuspojave bile su proljev, umor, mučnina i povraćanje.

Hematološke toksičnosti koje su se pojavile tijekom liječenja uključivale su trombocitopeniju, anemiju, neutropeniju i limfopeniju.

QTcF >480 i <500 msec bio je zabilježen u 1,3% bolesnika, a promjena u odnosu na početnu vrijednost >60 msec bila je uočena u 0,8% bolesnika. Nijedan bolesnik nije imao apsolutni QTcF >500 msec.

Srčani događaji (najučestaliji fibrilacija atrijska, tahikardija, palpitacija i sinusna tahikardija) bili su prijavljeni u 17,6% bolesnika liječenih panobinostatom + bortezomibom + deksametazonom naspram 9,8% bolesnika liječenih placebom + bortezomibom + deksametazonom, a događaji sinkope bili su zabilježeni u 6,0% naspram 2,4%.

Prekid primjene zbog štetnih događaja, bez obzira na uzročnu vezu, bio je uočen u 36,2% bolesnika. Najčešći štetni događaji koji su doveli do prekida liječenja bili su proljev (4,5%), astenija i umor

(2,9% svaki) te pneumonija (1,3%).

Smrt tijekom liječenja koja nije bila uzrokovana ispitivanom indikacijom (multiplim mijelomom) bila je prijavljena u 6,8% bolesnika liječenih panobinostatom + bortezumibom + deksametazonom u usporedbi s 3,2% bolesnika liječenih placebom + bortezumibom + deksametazonom.

Tablični popis nuspojava iz kliničkih ispitivanja

Nuspojave na lijek iz ispitivanja faze III (Panorama 1) prikazane su u Tablici 7. Nuspojave na lijek su navedene prema klasifikaciji organskih sustava u MedDRA-i. Unutar svake klasifikacije organskog sustava nuspojave su poredane po učestalosti, počevši od najučestalijih. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave na lijek su prikazane od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima. Uz to, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu temelji se na sljedećoj konvenciji (CIOMS III): vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 7 uključuje nuspojave koje su se javile zbog uvođenja panobinostata kombinaciji bortezumiba i deksametazona. Kategorija učestalosti prikazuje kombinaciju svih lijekova, odnosno panobinostat + bortezumib + deksametazon. Za nuspojave koje su povezane s liječenjem bortezumibom ili deksametazonom, molimo pogledajte odgovarajući Sažetak opisa svojstava lijeka.

Tablica 7 Nuspojave na panobinostat uočene u bolesnika s multiplim mijelomom u ispitivanju faze III

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Vrlo često	Infekcija gornjeg dijela dišnog sustava, pneumonija
	Često	Septički šok, infekcija mokraćnog sustava, virusna infekcija, oralni herpes, <i>Clostridium difficile</i> kolitis, upala srednjeg uha, celulitis, sepsa, gastroenteritis, infekcija donjeg dijela dišnog sustava, kandidijaza
	Manje često	Gljivična pneumonija, hepatitis B, aspergiloza
Poremećaji krvi i limfnog sustava ^a	Vrlo često	Pancitopenija, trombocitopenija, anemija, leukopenija, neutropenija, limfopenija
Endokrini poremećaji	Često	Hipotireoidizam
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Smanjeni apetit, hipofosfatemija ^a , hiponatrijemija ^a , hipokalijemija ^a
	Često	Hiperglikemija, dehidracija, hipoalbuminemija, zadržavanje tekućine, hiperurikemija, hipokalcijemija, hipomagnezijemija
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često	Nesanica
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Omaglica, glavobolja
	Često	Intrakranijalno krvarenje, sinkopa, tremor, poremećaj osjeta okusa
Poremećaji oka	Često	Krvarenje u konjunktivi
Srčani poremećaji	Često	Bradikardija, fibrilacija atriya, sinusna tahikardija, tahikardija, palpitacija
	Manje često	Infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	Hipotenzija
	Često	Hipertenzija, hematoma, ortostatska hipotenzija
	Manje često	Hemoragijski šok

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	Vrlo često	Kašalj, dispneja
	Često	Respiratorno zatajenje, šumovi, piskanje, epistaksa
	Manje često	Krvarenje u plućima, hemoptiza
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Proljev, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, dispepsija
	Često	Gastrointestinalno krvarenje, hematokezija, gastritis, heilitis, abdominalna distenzija, suha usta, flatulencija
	Manje često	Kolitis, hematemeza, gastrointestinalna bol
Poremećaji jetre i žuči	Često	Poremećena jetrena funkcija, hiperbilirubinemija ^a
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Kožne lezije, osip, eritem
	Manje često	Petehije
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Oticanje zglobova
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	Zatajenje bubrega, hematurija, urinarna inkontinencija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Umor, periferni edem, vrućica, astenija
	Često	Zimica, malaksalost
Pretrage	Vrlo često	Smanjena tjelesna težina
	Često	Povišena ureja u krvi, smanjena brzina glomerularne filtracije, povišena alkalna fosfataza u krvi, produljeni QT na elektrokardiogramu, povišeni kreatinin u krvi ^a , povišena SGPT alanin transaminaza (ALT) ^a , povišena SGOT aspartat transaminaza (AST) ^a

^a Učestalost se temelji na laboratorijskim vrijednostima

Opis odabranih nuspojava

Gastrointestinalne

Gastrointestinalna toksičnost, prvenstveno proljev, mučnina i povraćanje, među najčešće su prijavljenim nuspojavama. Međutim, prekid liječenja uzrokovan tim nuspojavama bio je prijavljen u relativno malom udjelu bolesnika, zbog proljeva u 4,5%, a zbog mučnine i povraćanja u po 0,5%. Bolesnike treba uputiti da se obrate svom liječniku ako se pojavi teška gastrointestinalna toksičnost, a moglo bi biti potrebno prilagoditi dozu ili prekinuti primjenu (vidjeti dio 4.4).

Trombocitopenija

Zbog prirode multiplog mijeloma i poznate hematotoksičnosti za panobinostat i tvar s kojom se kombinira, borteomib, trombocitopenija, često teška, bila je učestalo uočena. Trombocitopenija 3. ili 4. stupnja prema CTC-u pojavila se u 256 bolesnika, uz medijan vremena do nastupa od mjesec dana. Međutim, trombocitopenija je reverzibilna (medijan vremena do oporavka od 12 sati) i obično se može zbrinuti prilagođavanjem doze i privremenim prekidom terapije uz transfuziju trombocita ili bez nje (vidjeti dio 4.4). 33,3% bolesnika u skupini koja je primala panobinostat + borteomib + deksametazon i 10,3% bolesnika koji su primali placebo + borteomib + deksametazon primalo je transfuzije trombocita tijekom liječenja.

Trombocitopenija rijetko dovodi do trajnog prekida liječenja (1,6% bolesnika). Većina bolesnika s trombocitopenijom nije imala krvarenje. 20,7% bolesnika imalo je krvarenje, najčešće epistaksu (4,7%), hematom (2,6%) i krvarenje u konjunktivi (2,1%). Krvarenje 3. ili 4. stupnja prema CTC-u bilo je prijavljeno u 4,2% bolesnika, a najčešće je uključivalo gastrointestinalno krvarenje. Pet bolesnika (1,3%) umrlo je od događaja povezanih s krvarenjem. Među bolesnicima koji su umrli od krvarenja, jedan je bolesnik imao trombocitopeniju 4. stupnja, tri je bolesnika imalo trombocitopeniju 3. stupnja, a jedan je bolesnik imao trombocitopeniju 1. stupnja.

Neutropenija

Neutropenija je bila učestalo prijavljena na temelju laboratorijskih rezultata utvrđenih tijekom ispitivanja (svi stupnjevi: 75%). Većina novih slučajeva teške neutropenije bila je 3. stupnja (28%), uz znatno manje slučajeva 4. stupnja (6,6%). Dok se u mnogo bolesnika razvila neutropenija, febrilna neutropenija javila se samo u malom dijelu liječenih bolesnika (1,0%, kako za sve stupnjeve prema CTC-u tako i za 3. i 4. stupanj). Bolesnici s neutropenijom skloni su infekciji, uglavnom infekciji gornjeg dijela dišnog sustava ili pneumoniji. Samo 0,3% bolesnika prekinulo je liječenje zbog neutropenije.

Umor i astenija

Umor i astenija bili su prijavljeni u 41,2% odnosno 22,0% bolesnika. Umor 3. stupnja prema CTC-u bio je prijavljen u 15,7% bolesnika, a 4. stupnja u 1,3%. Astenija 3. stupnja bila je uočena u 9,4% bolesnika, pri čemu nijedan bolesnik nije imao asteniju 4. stupnja prema CTC-u. Liječenje je bilo prekinuto u 2,9% bolesnika zbog umora i astenije.

Infekcije

Bolesnici s rekurentnim ili refraktornim multiplim mijelomom izloženi su riziku od infekcija. Potencijalni čimbenici koji tome doprinose mogu uključivati prethodnu kemoterapiju, transplantaciju matičnih stanica, prirodu bolesti te neutropeniju ili limfopeniju povezanu s liječenjem Farydakom. Najučestalije prijavljene infekcije uključuju infekciju gornjeg dijela dišnog sustava, pneumoniju i nazofaringitis. Prijavljeni su smrtni slučajevi koji su uključivali ili pneumoniju ili sepsu. Prekid liječenja uzrokovan infekcijama bio je prijavljen u 5% bolesnika.

Produljenje QT-a i poremećaji EKG-a

Uočeno je produljenje QTc-a koje je uglavnom bilo blago: QTcF interval >450 msec i ≤ 480 msec bio je prijavljen u 10,8% bolesnika, uz maksimalno povećanje od početne vrijednosti >30 msec i ≤ 60 msec u 14,5% bolesnika. QTcF >500 msec nije bio prijavljen ni u jednog bolesnika.

Abnormalnosti na EKG-u (elektrokardiogramu) zabilježene su u bolesnika liječenih panobinostatom + bortezomibom + deksametazonom, a uglavnom su uključivale depresiju ST-T segmenta (21,7%) i promjene u T valu (39,6%). Bez obzira na kronologiju događaja, sinkopa je bila prijavljena u 9% bolesnika s depresijom ST-T segmenta, u 7,2% bolesnika s promjenom u T valu te u 4,9% bolesnika s nijednom od tih abnormalnosti na EKG-u. Također, ishemijska bolest srca (uključujući infarkt miokarda i ishemiju) bila je prijavljena u 4,5% bolesnika s depresijom ST-T segmenta, u 4,8% bolesnika s promjenom u T valu te u 2,7% bolesnika s nijednom od tih abnormalnosti na EKG-u.

Posebne populacije

Starija populacija

Incidencija smrti koje nisu bile povezane s ispitivanom indikacijom bila je 8,8% u bolesnika u dobi ≥ 65 godina, u usporedbi s 5,4% u bolesnika u dobi <65 godina.

Nuspojave koje su dovele do trajnog prekida primjene pojavile su se u 30%, 44% odnosno 47% bolesnika u dobi od redom <65 godina, 65-75 godina odnosno ≥ 75 godina. Događaji 3. i 4. stupnja češće uočeni u bolesnika uključivali su sljedeće (postotci prikazani za bolesnike u dobi od redom <65 godina, 65-75 godina i ≥ 75 godina): trombocitopenija (60%, 74% i 91%), anemija (16%, 17% i 29%), proljev (21%, 27% i 47%) i umor (18%, 28% i 47%).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Preoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja zabilježeno je ograničeno iskustvo s preoziranjem. Uočene nuspojave bile su u skladu sa sigurnosnim profilom, pri čemu su događaji prvenstveno uključivali hematološke i gastrointestinalne poremećaje kao što su trombocitopenija, pancitopenija, proljev, mučnina, povraćanje i anoreksija. U slučaju preoziranja potrebno je provesti praćenje rada srca, pretrage elektrolita i broja trombocita te prema potrebi pružiti suportivnu skrb. Nije poznato može li se panobinostat izlučiti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XX42

Mehanizam djelovanja

Farydak je inhibitor histonske deacetilaze (HDAC) koji inhibira enzimsku aktivnost HDAC-a u nanomolarnim koncentracijama. HDAC-i kataliziraju uklanjanje acetilnih skupina iz lizinskih ostataka histona i nekih nehistskih proteina. Inhibicija aktivnosti HDAC-a rezultira povećanom acetilacijom histonskih proteina, epigenetskom promjenom koja rezultira opuštanjem kromatina, što dovodi do transkripcijske aktivacije. *In vitro* je panobinostat uzrokovao akumulaciju acetiliranih histona i drugih proteina, uključujući zaustavljanje staničnog ciklusa i/ili apoptozu nekih transformiranih stanica. Povišene razine acetiliranih histona bile su uočene u ksenograftima miševa liječenih panobinostatom. Panobinostat pokazuje više citotoksičnosti prema tumorskim stanicama u usporedbi s normalnim stanicama.

Farmakodinamički učinci

Liječenje tumorskih stanica panobinostatom rezultiralo je o dozi ovisnim povećanjem acetilacije histona H3 i H4 kako *in vitro* tako i u pretkliničkih životinjskih modela ksenografta, što dokazuje ciljanu inhibiciju. Uz to, povećana ekspresija tumor supresorskog gena p21CDKN1A (inhibitor kinaze 1/p21 ovisan o ciklinu), ključnog posrednika zaustavljanja i diferencijacije G1 faze, bila je potaknuta izloženošću panobinostatu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička djelotvornost u bolesnika s rekurentnim te rekurentnim i refraktornim multiplim mijelomom (Ispitivanje D2308 – Panorama 1)

Djelotvornost i sigurnost panobinostata u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom bile su ocjenjivane u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom multicentričnom ispitivanju faze III u bolesnika s rekurentnim ili rekurentnim i refraktornim multiplim mijelomom koji su prethodno primili 1-3 linije terapije.

Bolesnici su primali panobinostat (20 mg peroralno jedanput na dan, triput na tjedan, u režimu doziranja s 2 tjedna primanja terapije i 1 tjednom bez), u kombinaciji s bortezomibom (1,3 mg/m² injicirano intravenski) i deksametazonom (20 mg). Terapija se primjenjivala u najviše 16 ciklusa (vidjeti Tablice 1 i 2).

Ukupno je 768 bolesnika bilo randomizirano u omjeru 1:1 ili u skupinu koja je primala panobinostat + bortezomib + deksametazon (n=387) ili u skupinu koja je primala placebo + bortezomib + deksametazon (n=381), stratificirano prema prethodnoj primjeni bortezomiba [Da (n=336 (43,8%)), Ne (n=432 (56,3%))] i broju prethodnih linija antimijelomske terapije [1 prethodna linija (n=352 (45,8%)), 2 do 3 prethodne linije (n=416 (54,2%))]. Demografske karakteristike i karakteristike bolesti na početku bile su uravnotežene i usporedive između terapijskih skupina.

Medijan dobi bio je 63 godine, raspon 28-84; 42,1% bolesnika bilo je starije od 65 godina. Ukupno 53,0% bolesnika bili su muškarci. Bijelci su sačinjavali 65,0% ispitivane populacije, Azijati 30,2%, crnci 2,9%. ECOG status bio je 0-1 u 93% bolesnika. Medijan broja prethodnih terapija bio je 1,0. Više od polovice (57,2%) bolesnika bilo je prethodno podvrgnuto transplantaciji matičnih stanica, a 62,8% bolesnika imalo je relaps nakon prijašnjih antineoplastičnih terapija (npr. melfalan 79,6%, deksametazon 81,1%, talidomid 51,2%, ciklofosamid 45,3%, bortezomib 43,0%, kombinirani bortezomib i deksametazon 37,8%, lenalidomid 20,4%). Više od jedne trećine (35,8%) bolesnika imalo je relaps i bilo refraktorno na prethodnu terapiju.

Medijan trajanja praćenja bio je 28,75 mjeseci u skupini koja je primala panobinostat + bortezomib + deksametazon te 29,04 mjeseci u skupini koja je primala placebo + bortezomib + deksametazon.

Primarni ishod bio je preživljenje bez progresije (eng. *progression free survival*, PFS) prema modificiranim kriterijima Europske skupine za transplantaciju koštane srži (mEBMT) i procjeni ispitivača. U ukupnoj populaciji bolesnika PFS temeljen na potpunom setu za analizu (eng. *full analysis set*, FAS) bio je statistički značajno različit između terapijskih skupina (stratificirani Log-rank test $p < 0,0001$, uz procijenjeno smanjenje rizika od 37% u skupini panobinostat + bortezomib + deksametazon u usporedbi sa skupinom placebo + bortezomib + deksametazon (omjer hazarda: 0,63 (95% CI: 0,52, 0,76)). Medijan PFS-a (95% CI) bio je 12,0 mjeseci (10,3, 12,9) odnosno 8,1 mjesec (7,6, 9,2).

Ukupno preživljenje (eng. *overall survival*, OS) bilo je ključni sekundarni ishod. OS nije bio statistički značajno različit između dviju terapijskih skupina. Medijan OS-a bio je 40,3 mjeseca u skupini koja je primala panobinostat + bortezomib + deksametazon i 35,8 mjeseci u skupini koja je primala placebo + bortezomib + deksametazon (omjer hazarda: 0,94 (95% CI: 0,78, 1,14)).

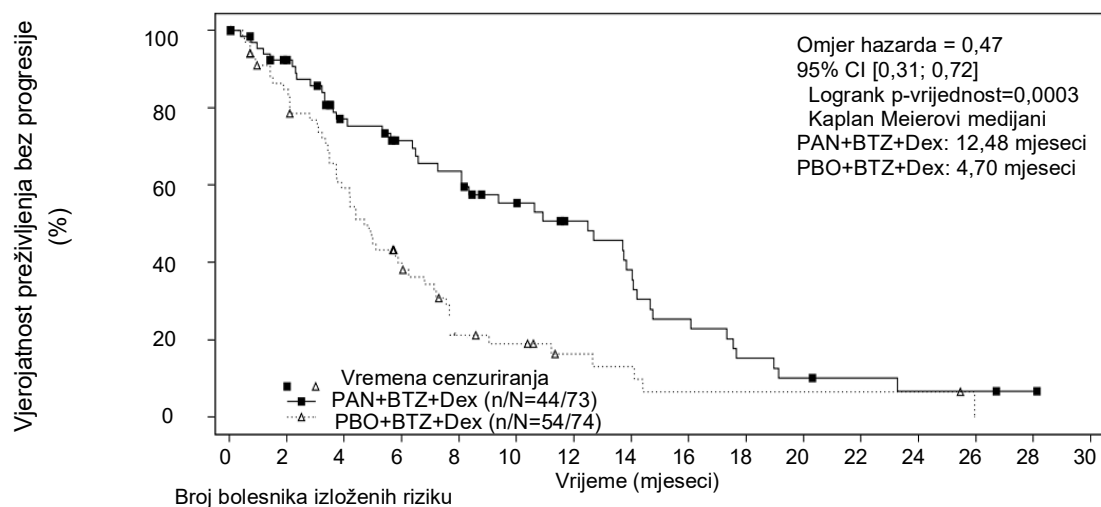
U unaprijed određenoj podskupini bolesnika koji su bili na prethodnoj terapiji bortezomibom i imunomodulatorom (N=193), 76% bolesnika je primilo najmanje dva prethodna režima. U toj podskupini bolesnika (N=147), medijan trajanja liječenja bio je 4,5 mjeseci u skupini koja je primala panobinostat + bortezomib + deksametazon, odnosno 4,8 mjeseci u skupini koja je primala placebo + bortezomib + deksametazon. Medijan PFS-a (95% CI) bio je 12,5 mjeseci (7,26, 14,03) u skupini koja je primala panobinostat + bortezomib + deksametazon, te 4,7 mjeseci (3,71, 6,05) u skupini koja je primala placebo + bortezomib + deksametazon [HR: 0,47 (0,31, 0,72)]. Ti su bolesnici imali medijan od 3 prethodne terapije. Rezultati za djelotvornost sažeti su u Tablici 8, a Kaplan-Meierove krivulje za PFS prikazane su na Slici 2.

Tablica 8 Preživljenje bez progresije u bolesnika koji su primili najmanje dva prethodna režima uključujući bortezomib i imunomodulator

	Farydak bortezomib i deksametazon N=73	Placebo bortezomib i deksametazon N=74
Preživljenje bez progresije		
Medijan, mjeseci [95% CI]	12,5 [7,26, 14,03]	4,7 [3,71, 6,05]
Omjer hazarda [95% CI] ¹	0,47 (0,31, 0,72)	

¹ Omjer hazarda dobiven iz stratificiranog Coxovog modela

Slika 2 Kaplan-Meierov dijagram preživljenja bez progresije u bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili najmanje dva prethodna režima uključujući bortezomib i imunomodulator



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

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

U podskupini bolesnika koji su primili najmanje dva prethodna režima uključujući bortezomib i imunomodulator (n=147), stopa ukupnog odgovora prema modificiranim EBMT kriterijima bila je 59% u skupini koja je primala panobinostat + bortezomib + deksametazon te 39% u skupini koja je primala placebo + bortezomib + deksametazon. Stope odgovora sažete su u Tablici 9.

Tablica 9 Stope odgovora u bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili najmanje dva prethodna režima uključujući bortezomib i imunomodulator

	Farydak bortezomib i deksametazon N=73	Placebo bortezomib i deksametazon N=74
Ukupni odgovor [95% CI]	43 (59%) (46,8, 70,3)	29 (39%) (28, 51,2)
Kompletan odgovor	6 (8%)	0
Blizu kompletnog odgovora	10 (14%)	6 (8%)
Djelomičan odgovor	27 (37%)	23 (31%)

Klinička djelotvornost u bolesnika s multiplim mijelomom refraktornim na bortezomib (Ispitivanje DUS71 – Panorama 2)

Ispitivanje DUS71 bilo multicentrično, otvoreno ispitivanje faze II u dvije etape i s jednom skupinom, u kojem se ispitivao oralni panobinostat (20 mg) u kombinaciji s bortezomibom (1,3 mg/m²) i deksametazonom (20 mg) u 55 bolesnika s rekurentnim i refraktornim multiplim mijelomom, koji su bili refraktorni na bortezomib i primili najmanje dvije prethodne linije terapije. Bolesnici su morali biti izloženi imunomodulacijskom lijeku (lenalidomidu ili talidomidu). Refraktornost na bortezomib bila je definirana kao progresija bolesti tijekom ili u roku od 60 dana od posljednje linije terapije koja je sadržavala bortezomib.

Primarni ishod ispitivanja bio je procijeniti ukupnu stopu odgovora (eng. *overall response rate*, ORR)

nakon 8 ciklusa terapije prema kriterijima mEBMT-a.

Bolesnici su ranije primali puno terapija i višestruke prethodne režime (medijan: 4; raspon: 2-11). Svih 55 bolesnika prethodno je bilo liječeno borteomibom i najmanje jednim imunomodulacijskim lijekom (lenalidomid: 98,2%, talidomid: 69,1%). Većina bolesnika primila je prethodno transplantat (63,6%).

Medijan trajanja izloženosti ispitivanoj terapiji bio je 4,6 mjeseci (raspon: 0,1-24,1 mjesec). Bolesnici su postigli ORR (\geq PR (eng. *partial response*, djelomični odgovor)) od 34,5% i 52,7% (\geq MR (eng. *minimal response*, minimalni odgovor)). Medijan vremena do odgovora bio je 1,4 mjeseci, a medijan trajanja odgovora bio je 6,0 mjeseci. Medijan OS-a bio je 17,5 mjeseci.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Farydak u svim podskupinama pedijatrijske populacije u multiplom mijelomu (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Panobinostat se brzo i gotovo potpuno apsorbira pri čemu se T_{max} postiže u roku od 2 sata od peroralne primjene u bolesnika s uznapredovalim rakom. Apsolutna oralna bioraspoloživost panobinostata bila je otprilike 21%. Nakon peroralne primjene, čini se da je farmakokinetika panobinostata linearna u rasponu doza od 10-30 mg, ali AUC se povećava manje nego proporcionalno s dozom pri višim dozama.

Ukupna izloženost panobinostatu i varijabilnost među bolesnicima ostale su nepromijenjene uz obrok ili bez njega, dok se C_{max} smanjio za <45%, a T_{max} produljio za 1 do 2,5 sata uz obrok (tj. i uz normalan doručak i uz doručak bogat masnoćama). Budući da hrana nije promijenila ukupnu bioraspoloživost (AUC), panobinostat se može primjenjivati bez obzira na hranu u bolesnika s rakom.

Distribucija

Panobinostat se umjereno (otprilike 90%) veže za proteine u ljudskoj plazmi. Njegova frakcija u eritrocitu je 0,60 *in vitro*, neovisno o koncentraciji. Volumen distribucije panobinostata u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) otprilike je 1000 litara na temelju konačnih procjena parametara u populaciji farmakokinetičke analize.

Biotransformacija

Panobinostat se opsežno metabolizira, a velika frakcija doze metabolizira se prije nego što dospije u sistemsku cirkulaciju. Relevantni metabolički putevi uključeni u biotransformaciju panobinostata su procesi redukcije, hidrolize, oksidacije i glukuronidacije. Oksidativni metabolizam panobinostata igrao je manje istaknutu ulogu, s otprilike 40% doze eliminirane ovim putem. Citokrom P450 3A4 (CYP3A4) glavni je oksidacijski enzim, s potencijalnom manjom uključenošću CYP2D6 i 2C19.

Panobinostat je predstavljao 6 do 9% s lijekom povezane izloženosti u plazmi. Smatra se da je matična tvar odgovorna za cjelokupnu farmakološku aktivnost panobinostata.

Eliminacija

Nakon jednokratne doze [14 C] panobinostata u bolesnika, 29 do 51% primijenjene radioaktivnosti izlučuje se u mokraći, a 44 do 77% u stolici. Nepromijenjeni panobinostat činio je <2,5% doze u mokraći i <3,5% doze u stolici. Ostalo su bili metaboliti. Otkriveno je da je prividni klirens panobinostata putem bubrega ($CL_{R/F}$) u rasponu od 2,4 do 5,5 l/h. Panobinostat je imao terminalni poluživot eliminacije od otprilike 37 sati na temelju konačne procjene parametara u populaciji PK

analize.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Panobinostat nije ispitivan u bolesnika s multiplim mijelomom mlađih od 18 godina.

Starija populacija

U kliničkom ispitivanju faze III, 162 od 387 bolesnika bilo je u dobi od 65 ili više godina. Izloženost panobinostata u plazmi u bolesnika u dobi od 65 ili manje godina bila je slična onima starijima od 65 godina kada su bila objedinjena ispitivanja panobinostata kao jedinog lijeka u rasponu doza od 10 mg do 80 mg.

Bolesnici s oštećenjem jetre

Učinak oštećenja jetre na farmakokinetiku panobinostata ocijenjen je u ispitivanju faze I, u 24 bolesnika sa solidnim tumorima i s različitim stupnjevima oštećenja jetre. Blago i umjereno oštećenje jetre prema NCI-CTEP klasifikaciji povećalo je izloženost panobinostata u plazmi za 43% odnosno 105%. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za bolesnike s teškim oštećenjem jetre.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Učinak oštećenja bubrega na farmakokinetiku panobinostata procjenjivao se u ispitivanju faze I u 37 bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima s različitim stupnjevima bubrežne funkcije. Blago, umjereno i teško oštećenje bubrega na temelju početnog klirensa kreatinina putem mokraće nije povećalo izloženost panobinostata u plazmi u skupinama s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza

Primarni ciljni organi toksičnosti nakon primjene panobinostata u štakora i pasa utvrđeni su kao eritropoetski, mijelopoetski i limfni sustav. Promjene u štitnjači, uključujući hormone u pasa (sniženi trijodtironin (T3)) i štakora (sniženi trijodtironin (T3)), tiroksin (T4) (mužjaci) i tireotropin (TSH)), bili su uočeni pri izloženostima koje odgovaraju 0,07-2,2 klinički uočenog AUC-a kod ljudi.

Kancerogeneza i mutageneza

Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s panobinostatom. Panobinostat je pokazao mutageni potencijal u Amesovom testu, endoreduplikacijske učinke u limfocitima ljudske periferne krvi *in vitro*. Osim toga, *in vivo* oštećenje DNK opaženo je u ispitivanju COMET na stanicama L5178Y mišjeg limfoma te u ispitivanju molekularnih mehanizama ovisnih o dozi na stanicama koštane srži miševa. *In vitro* i *in vivo* rezultati pripisuju se farmakološkom načinu djelovanja.

Reproduktivna toksičnost

Povećanje u ranoj resorpciji bilo je uočeno u ženki štakora (doze ≥ 30 mg/kg). Atrofija prostate popraćena smanjenim sekretornim granulama, degeneracijom testisa, oligospermijom i povećanim ostacima u epididimisu bila je uočena u pasa pri izloženostima koje odgovaraju 0,41-0,69 klinički uočenog AUC-a kod ljudi i nije bila potpuno reverzibilna nakon razdoblja oporavka od 4 tjedna.

Na temelju podataka dobivenih od životinja, predviđa se da je velika vjerojatnost da će panobinostat povećati rizik od smrti fetusa i od razvojnih skeletnih poremećaja. Embriofetalna smrtnost i povećanja u skeletnim anomalijama (dodatna sternebra, dodatna rebra, povećani broj manjih skeletnih varijacija, odgođena osifikacija i varijacije sternebra) bila su uočena iznad izloženosti koje odgovaraju 0,25 klinički uočenog AUC-a kod ljudi.

Učinci panobinostata na porod i postnatalni rast i sazrijevanje nisu bili ocjenjivani u ispitivanjima na životinjama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

magnezijev stearat
manitol
celuloza, mikrokristalična
škrob, prethodno geliran (kukuruzni)

Ovojnica kapsule

Farydak 10 mg tvrde kapsule

želatina
titanijev dioksid (E171)
briljantno plava FCF (E133)
željezov oksid, žuti (E172)

Farydak 15 mg tvrde kapsule

želatina
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

Farydak 20 mg tvrde kapsule

želatina
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)

Tinta za tisak

željezov oksid, crni (E172)
propilenglikol (E1520)
glazura šelaka

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE/Al blister koji sadrži 6 kapsula.

Pakiranja koja sadrže 6, 12 ili 24 kapsule.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Farydak 10 mg tvrde kapsule

EU/1/15/1023/001-003

Farydak 15 mg tvrde kapsule

EU/1/15/1023/004-006

Farydak 20 mg tvrde kapsule

EU/1/15/1023/007-009

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. kolovoza 2015.

Datum posljednje obnove:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Farydak u promet u svakoj državi članici nositelj odobrenja mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukativnog programa, uključujući komunikaciju s medijima, načine distribucije i bilo koji drugi aspekt programa.

Cilj edukativnog programa je ukazivanje na rizik od medikacijskih pogrešaka.

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj se Farydak nalazi u prometu, svi bolesnici/skrbnici za koje se očekuje da primjenjuju Farydak imaju pristup, odnosno da im je dan sljedeći edukativni paket:

- Informativni paket za bolesnika

Informativni paket za bolesnika treba sadržavati:

- uputu o lijeku
- karticu za praćenje suradljivosti bolesnika
- **Kartica za praćenje suradljivosti bolesnika** treba sadržavati upute za sljedeće ključne poruke:
 - Kako se upoznati s karticom za praćenje suradljivosti: taj dio pruža opće informacije o kartici za praćenje suradljivosti i navodi njezinu svrhu.
 - Kako koristiti karticu za praćenje suradljivosti: taj dio pruža opće informacije o tome kako koristiti karticu za praćenje suradljivosti.
 - Kako uzimati lijek u skladu s receptom: taj dio pruža upute o tome kako popunjavati karticu za praćenje suradljivosti.
 - Preporuka da se donese kartica za praćenje suradljivosti na svaki posjet: taj dio podsjeća bolesnika da donese karticu za praćenje suradljivosti liječniku prilikom svakog posjeta.
 - Tablica koja opisuje režim liječenja za svaki dan ciklusa s praznim prostorom u koji bolesnik može upisati lijek koji je uzeo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Farydak 10 mg tvrde kapsule
panobinostat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tvrda kapsula sadrži bezvodni panobinostatlaktat što odgovara 10 mg panobinostata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

6 kapsula
12 kapsula
24 kapsule

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSBENO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično: pažljivo rukovati.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1023/001	6 kapsula
EU/1/15/1023/002	12 kapsula
EU/1/15/1023/003	24 kapsule

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Farydak 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Farydak 10 mg kapsule
panobinostat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Secura Bio Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

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

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Farydak 15 mg tvrde kapsule
panobinostat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tvrda kapsula sadrži bezvodni panobinostatlaktat što odgovara 15 mg panobinostata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

6 kapsula
12 kapsula
24 kapsule

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSBENO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično: pažljivo rukovati.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1023/004	6 kapsula
EU/1/15/1023/005	12 kapsula
EU/1/15/1023/006	24 kapsule

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Farydak 15 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Farydak 15 mg kapsule
panobinostat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Secura Bio Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

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

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Farydak 20 mg tvrde kapsule
panobinostat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tvrda kapsula sadrži bezvodni panobinostatlaktat što odgovara 20 mg panobinostata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

6 kapsula
12 kapsula
24 kapsule

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSBENO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično: pažljivo rukovati.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1023/007	6 kapsula
EU/1/15/1023/008	12 kapsula
EU/1/15/1023/009	24 kapsule

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Farydak 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Farydak 20 mg kapsule
panobinostat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Secura Bio Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

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

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Farydak 10 mg tvrde kapsule
Farydak 15 mg tvrde kapsule
Farydak 20 mg tvrde kapsule
panobinostat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Farydak i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Farydak
3. Kako uzimati Farydak
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Farydak
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Farydak i za što se koristi

Što je Farydak

Farydak je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar panobinostat, koji pripada skupini lijekova koji se nazivaju inhibitorima pan-deacetilaze.

Za što se Farydak koristi

Farydak se koristi za liječenje odraslih bolesnika s rijetkom vrstom raka krvi koji se naziva multipli mijelom. Multipli mijelom je poremećaj plazma stanica (vrsta krvne stanice) koje nekontrolirano rastu u koštanoj srži.

Farydak blokira rast kanceroznih plazma stanica i smanjuje broj stanica raka.

Farydak se uvijek koristi zajedno s još dva lijeka: bortezomibom i deksametazonom.

Ako imate ikakvih pitanja o tome kako Farydak djeluje ili zašto Vam je propisan, obratite se liječniku ili ljekarniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Farydak

Nemojte uzimati Farydak:

- ako ste alergični na panobinostat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Pažljivo slijedite sve upute liječnika.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Farydak:

- ako imate problema s jetrom ili ako ste ikada imali bolest jetre.
- ako imate problema sa srcem ili otkucajima srca, kao što su neredoviti otkucaji ili stanje koje se naziva sindrom dugog QT-a.
- ako imate bakterijsku, virusnu ili gljivičnu infekciju.
- ako imate želučano-crijevne tegobe kao što su proljev, mučnina ili povraćanje.
- ako imate problema sa zgrušavanjem krvi (poremećaj koagulacije).

Odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku tijekom liječenja Farydakom:

- ako primijetite bilo kakve znakove želučano-crijevnog problema.
- ako primijetite bilo kakve znakove problema s jetrom.
- ako primijetite bilo kakve znakove infekcije.
- ako primijetite bilo kakve znakove srčanih problema.

Popis povezanih simptoma naveden je u dijelu 4, Moguće nuspojave.

Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu, privremeno ili trajno prekinuti liječenje Farydakom ako osjetite nuspojave.

Praćenje tijekom liječenja Farydakom

Obavljat ćete redovito krvne pretrage tijekom liječenja Farydakom. Njihova je svrha da se:

- provjeri koliko dobro funkcionira Vaša jetra (mjerenjem razina bilirubina i transaminaze u krvi, tvari koje proizvodi jetra).
- provjeri količina određenih stanica u Vašoj krvi (bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica, trombocita).
- provjeri količina elektrolita (kao što su kalij, magnezij, fosfat) u Vašem tijelu.
- provjeri koliko dobro funkcioniraju Vaša štitnjača i hipofiza (mjerenjem hormona štitnjače u Vašoj krvi).

Provjeravat će Vam se i srčana frekvencija pomoću uređaja koji mjeri električnu aktivnost srca (a zove se EKG).

Djeca i adolescenti

Farydak se ne smije koristiti u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Farydak

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koji se dobivaju bez recepta, kao što su vitamini ili biljni dodaci, zato što bi oni mogli imati međudjelovanje s Farydakom.

Svakako se obratite liječniku ili ljekarniku ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- lijekove koji se koriste za liječenje infekcija, uključujući gljivične infekcije (kao što su ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol ili posakonazol) i neke bakterijske infekcije (kao što su antibiotici poput klaritromicina ili telitromicina). Lijekove koji se koriste za liječenje tuberkuloze, kao što su rifabutin ili rifampicin.
- lijekove koji se koriste za zaustavljanje konvulzija ili napadaja (antiepileptici kao što su karbamazepin, ferfenazin, fenobarbital ili fenitoin).
- lijekove koji se koriste za liječenje HIV-a, kao što su ritonavir ili sakvinavir.
- lijekove koji se koriste za liječenje depresije, kao što je nefazodon.
- gospina trava, biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije.
- lijekove za sprječavanje zgrušavanja krvi koji se zovu antikoagulansi, kao što su varfarin ili heparin.
- lijekove koji se koriste za liječenje kašlja, kao što je dekstrometorfan.
- lijekove koji se koriste za liječenje nepravilnih otkucaja srca, kao što su amiodaron, disopiramid, prokainamid, kvinidin, propafenon ili sotalol.
- lijekove koji bi mogli imati neželjeni učinak na srce (koji se zove produljenje QT-a), kao što su klorokin, halofantrin, metadon, moksifloksacin, bepridil ili pimoziid.
- lijekove koji se koriste za liječenje hipertenzije, kao što je metoprolol ili nebivolol.

- lijekove koji se koriste za liječenje teških problema s mentalnim zdravljem, kao što je risperidon.
- lijekove koji se koriste za liječenje raka dojke, kao što je tamoksifen.
- lijekove koji se koriste za liječenje mučnine i povraćanja kao što su dolasetron, granisetron, ondansetron ili tropisetron; oni bi mogli imati i neželjeni učinak na srce (produljenje QT-a).
- atomoksetin, lijek koji se koristi za liječenje poremećaja hiperaktivnosti i deficita pažnje.

Ti se lijekovi moraju koristiti oprezno ili ćete ih možda trebati izbjegavati tijekom liječenja Farydakom. Ako uzimate bilo koji od ovih lijekova, liječnik će Vam možda propisati neki drugi lijek tijekom liječenja Farydakom.

Upitajte svog liječnika ili ljekarnika ako niste sigurni je li Vaš lijek jedan od gore navedenih lijekova.

Tijekom liječenja Farydakom morate također obavijestiti svog liječnika ili ljekarnika ako Vam bude propisan neki drugi lijek koji još niste uzimali.

Farydak s hranom i pićem

Ne smijete jesti karambolu (zvjezdano voće), šipak ili grejp ili piti sok od šipka ili grejpa tijekom liječenja Farydakom, budući da oni mogu povećati količinu lijeka koja prelazi u Vašu krv.

Trudnoća i dojenje

Zbog potencijalnog rizika od smrti ili anomalije fetusa Farydak se ne smije uzimati tijekom:

- **Trudnoće**

Farydak se ne smije uzimati tijekom trudnoće, osim ako je potencijalna korist za majku veća od potencijalnog rizika za dijete. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet. Liječnik će razgovarati s Vama o mogućim rizicima uzimanja Farydaka tijekom trudnoće.

- **Dojenja**

Ne smijete uzimati Farydak ako dojite.

Kontracepcija za žene i muškarce

Zbog potencijalnog rizika od smrti ili anomalije fetusa, morate koristiti sljedeće metode kontracepcije dok uzimate Farydak:

- **Za žene koje uzimaju Farydak**

Ako ste seksualno aktivna žena, morate napraviti test na trudnoću prije početka liječenja Farydakom i morate koristiti visoko učinkovitu metodu kontracepcije za vrijeme liječenja Farydakom. Morate je također koristiti tri mjeseca nakon što prestanete uzimati Farydak. Liječnik će razgovarati s Vama o tome koja je najbolja metoda za Vas. Ako koristite hormonski kontraceptiv, morate uz to koristiti i kontracepcijsku metodu barijere (kao što je kondom ili dijafragma).

- **Za muškarce koji uzimaju Farydak**

Ako ste seksualno aktivan muškarac, morate koristiti kondome tijekom liječenja Farydakom. Morate ih koristiti i šest mjeseci nakon što prestanete uzimati Farydak. Ako Vaša partnerica može zatrudnjeti, također mora koristiti vrlo učinkovitu metodu kontracepcije tijekom Vašeg liječenja te šest mjeseci nakon njega. Odmah se obratite svom liječniku ako Vaša partnerica zatrudni dok uzimate Farydak ili tijekom šest mjeseci nakon liječenja Farydakom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Farydak može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ako osjećate omaglicu dok uzimate ovaj lijek, nemojte voziti ili koristiti bilo koje alate ili strojeve.

3. Kako uzimati Farydak

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko uzeti

- Farydak se uzima tijekom 21 dana (2 tjedna uzimanja i 1 tjedan bez uzimanja) – to se naziva ciklusom liječenja.
- Lijek se ne uzima svaki dan.
- Na temelju preporuke Vašeg liječnika, doza Farydaka je ili 20 mg ili 15 mg ili 10 mg, a uzima se jedanput dnevno i to 1., 3., 5., 8., 10. i 12. dana 21-dnevnog ciklusa.
- Ne uzimajte Farydak u 3. tjednu.
- Nakon 3. tjedna ponovno započinjete novi ciklus kako je prikazano u Tablicama 1 i 2 u nastavku. Provjerite Tablicu 1 za 1. do 8. ciklus te Tablicu 2 za 9.-16. ciklus.

Tablica 1 Preporučeni raspored uzimanja Farydaka u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom (1.-8. ciklus)

1.-8. ciklus (3-tjedni ciklusi)	1. tjedan Dani						2. tjedan Dani						3. tjedan
Farydak	1		3		5		8		10		12		Stanka
Bortezomib	1			4			8			11			Stanka
Deksametazon	1	2		4	5		8	9		11	12		Stanka

Tablica 2 Preporučeni raspored uzimanja Farydaka u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom (9.-16. ciklus)

9.-16. ciklus (3-tjedni ciklusi)	1. tjedan Dani						2. tjedan Dani						3. tjedan
Farydak	1		3		5		8		10		12		Stanka
Bortezomib	1						8						Stanka
Deksametazon	1	2					8	9					Stanka

Liječnik će Vam reći koliko točno kapsula Farydaka morate uzeti. Ne mijenjajte dozu ako prije niste o tome razgovarali sa svojim liječnikom.

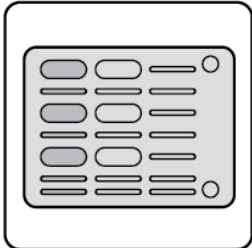
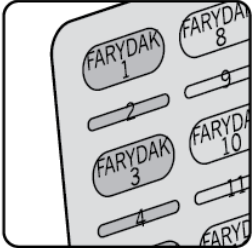
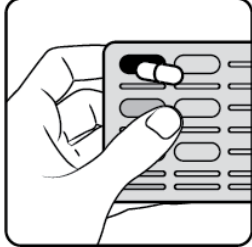
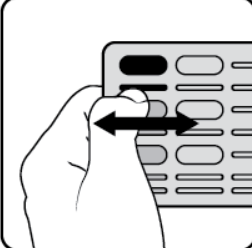
Uzimajte Farydak jedanput na dan u isto vrijeme svakoga dana, samo u dane određene rasporedom.

Uzimanje ovog lijeka

- Progutajte kapsule cijele uz čašu vode.
- Lijek se može uzimati uz obrok ili bez njega.
- Ne žvačite i ne drobite kapsule.

Ako povratite nakon što progutate Farydak kapsule, ne uzimajte više kapsula do sljedeće doze po rasporedu.

Kako koristiti Farydak blister

	Jedan Farydak blister = 3 tjedna = 1 ciklus
	Dani ciklusa su numerirani na blisteru. Uzmite Farydak 1., 3. i 5. dana te 8., 10. i 12. dana.
	Izgurajte Farydak kapsulu iz džepića 1., 3. i 5. dana 1. tjedna te 8., 10. i 12. dana 2. tjedna.
	Za dane kada ne morate uzeti Farydak, uključujući stanku u 3. tjednu, noktom postružite odgovarajuće prazne šupljine kako biste lakše pratili raspored uzimanja lijeka.

Koliko dugo uzimati Farydak

Nastavite uzimati Farydak dokle god Vam liječnik kaže. Ovo je dugoročno liječenje sa 16 ciklusa (48 tjedana). Liječnik će pratiti Vaše stanje kako bi vidio funkcionira li liječenje. Ako imate pitanja o tome koliko dugo uzimati Farydak, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako uzmete više Farydaka nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete više kapsula nego što ste trebali, ili ako netko drugi slučajno uzme Vaš lijek, obratite se liječniku ili odmah otidite u bolnicu. Ponesite pakiranje i ovu uputu sa sobom. Možda će Vam trebati medicinsko liječenje.

Ako ste zaboravili uzeti Farydak

- Ako je prošlo manje od 12 sati otkad ste trebali uzeti lijek, uzmite propuštenu dozu čim se sjetite. Zatim nastavite uzimati lijek kao inače.
- Ako je prošlo više od 12 sati otkad ste trebali uzeti lijek, preskočite propuštenu dozu. Zatim nastavite uzimati lijek kao inače.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Nikada nemojte uzeti propuštenu dozu Farydaka u jedan od dana „bez lijeka“ kada nije planirana doza Farydaka.

Obavijestite svog liječnika o svim dozama koje ste propustili tijekom bilo kojeg 21-dnevnog ciklusa liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogle bi biti ozbiljne

PRESTANITE uzimati Farydak i odmah zatražite liječničku pomoć ako primijetite bilo što od sljedećeg:

- poteškoće u disanju ili gutanju, oticanje lica, usana, jezika ili grla, teški svrbež kože, s crvenim osipom ili izdignutim kvržicama (potencijalni znakovi alergijske reakcije)
- teška glavobolja, osjećaj slabosti ili paraliza udova ili lica, poteškoće u govoru, iznenadni gubitak svijesti (potencijalni znakovi problema sa živčanim sustavom kao što su krvarenje ili oticanje u lubanji ili mozgu)
- ubrzano disanje, osjećaj omaglice
- iznenadna i pritiskajuća bol u grudima, osjećaj umora, neredoviti otkucaji srca (potencijalni znakovi srčanog udara)
- iskašljavanje krvi, curenje tjelesnih tekućina iz nosa (znakovi krvarenja u plućima)
- povraćanje krvi, crna ili krvava stolica, prolaz svježe krvi kroz anus, obično u stolici ili uz stolicu (znakovi krvarenja u probavnom sustavu)
- poteškoće s disanjem uz plavilo oko usana, što može dovesti do gubitka svijesti (znak ozbiljnih problema s plućima)
- vrućica, bol u grudima, povećana srčana frekvencija, sniženi krvni tlak, nedostatak zraka ili ubrzano disanje (znakovi trovanja krvi, koje se naziva i sepsa)
- bol ili nelagoda u grudima, promjene u otkucajima srca (ubrzani ili usporeni), palpitacije, ošamućenost, nesvjestica, omaglica, plava boja usnica, nedostatak zraka, oticanje donjih udova ili kože (znakovi srčanih problema)

Odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

- bol u želucu ili truhu, mučnina, proljev, povraćanje, crna ili krvava stolica, zatvor, žgaravica, oticanje ili nadutost trbuha (znakovi želučano-crijevnog problema)
- novi ili pogoršavajući simptomi kao što su kašalj sa sluzi ili bez nje, vrućica, otežano ili bolno disanje, piskanje, bol u grudima kod disanja, nedostatak zraka ili poteškoće s disanjem, bol ili osjećaj peckanja kod mokrenja, prekomjerni osjećaj potrebe za mokrenjem, krv u mokraći (znakovi infekcije u plućima ili mokraćnom sustavu)
- vrućica, grlobolja ili čirevi u ustima uzrokovani infekcijama (znakovi niske razine bijelih krvnih stanica)
- iznenadno krvarenje ili podljevi ispod kože (znakovi niske razine trombocita u krvi)
- proljev, bol u truhu, vrućica (znakovi upale debelog crijeva)
- ošamućenost, osobito kod ustajanja (znak niskog krvnog tlaka)
- osjećaj žeđi, mala proizvodnja mokraće, gubitak tjelesne težine, suha užarena koža, razdražljivost (znakovi dehidracije)
- otečeni gležnjevi (znak niske razine albumina u krvi koja se naziva hipoalbuminemija)
- osjećaj umora, svrbež, žutilo kože i bjeloočnica, mučnina ili povraćanje, gubitak apetita, bol na desnoj strani želuca, tamna ili smeđa mokraća, krvarenje ili stvaranje modrica lakše nego inače (znakovi problema s jetrom)
- jako smanjena proizvodnja mokraće, oticanje nogu (znakovi problema s bubrezima)
- slabost mišića, grčevi u mišićima, neuobičajeni otkucaji srca (znakovi promjena u razini kalija u krvi)

Druge moguće nuspojave

Ako bilo koja od nuspojava navedenih u nastavku postane teška, obratite se svom liječniku ili

ljekarniku.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- osjećaj umora, blijeda koža. To bi mogli biti znakovi niske razine crvenih krvnih stanica.
- smanjeni apetit ili gubitak tjelesne težine
- poteškoće prilikom usnivanja ili spavanja (nesanica)
- glavobolja
- osjećaj omaglice, umora ili slabosti
- povraćanje, mučnina, uznemireni želudac, loša probava
- oticanje nogu ili ruku
- smanjena razina fosfata ili natrija u krvi

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- osip s malim mjehurićima ispunjenim tekućinom, koji se javljaju na crvenoj koži, ustima ili desnama (znakovi potencijalno teške virusne infekcije)
- upaljeno uho, krvarenje iz nosa ili krvarenje u bjeloočnici, stvaranje modrica, upaljena koža uzrokovana infekcijom (osip, crvenilo kože, što se naziva eritem)
- bol u truhu, proljev, oticanje ili nadutost trbuha (znakovi upaljene ovojnice želuca)
- oralna kandidijaza (gljivična infekcija ustiju)
- osjećaj žeđi, velika proizvodnja mokraće, povećani apetit uz gubitak tjelesne težine (znakovi visoke razine šećera u krvi)
- brzi porast tjelesne težine, oticanje šaka, gležnjeva, stopala ili lica (znakovi zadržavanja tekućine)
- smanjena razina kalcija u krvi koja ponekad dovodi do grčeva
- nekontrolirano drhtanje tijela
- palpitacije
- zvuk klikanja, zveckanja ili pucketanja koji proizvode pluća kod disanja
- ispucale, popucale usne
- suha usta ili promjene u osjetu okusa
- vjetrovi
- bol ili upala zglobova
- krv u mokraći (znak problema s bubrezima)
- nesposobnost kontroliranja toka mokraće zbog gubitka ili slabe kontrole mjehura
- zimica
- porast tjelesne težine, osjećaj umora, gubitak kose, slabost mišića, osjećaj hladnoće (znakovi smanjene aktivnosti štitnjače, što se naziva hipotireoidizam)
- opće loše osjećanje
- povećana razina mokraćne kiseline u krvi
- smanjena razina magnezija u krvi
- povećana razina otpadnog proizvoda kreatinina u krvi
- povećane razine jetrenih enzima alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) ili alkalne fosfataze (ALP) u krvi.

Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba)

- crvene ili ljubičaste, plosnate točkice ispod kože

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Farydak

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i foliji

- blistera.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
 - Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
 - Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili postoje vidljivi znakovi neovlaštenog otvaranja.
 - Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Farydak sadrži

- Djelatna tvar Farydaka je panobinostat.
- Svaka Farydak 10 mg tvrda kapsula sadrži bezvodni panobinostatlaktat što odgovara 10 mg panobinostata. Drugi sastojci su: magnezijev stearat, manitol, mikrokristalična celuloza, prethodno geliran škrob, želatina, titanijev dioksid (E171), briljantno plava FCF (E133), žuti željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172), propilenglikol (E1520), glazura šelaka.
- Svaka Farydak 15 mg tvrda kapsula sadrži bezvodni panobinostatlaktat što odgovara 15 mg panobinostata. Drugi sastojci su: magnezijev stearat, manitol, mikrokristalična celuloza, prethodno geliran škrob, želatina, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172), propilenglikol (E1520), glazura šelaka.
- Svaka Farydak 20 mg tvrda kapsula sadrži bezvodni panobinostatlaktat što odgovara 20 mg panobinostata. Drugi sastojci su: magnezijev stearat, manitol, mikrokristalična celuloza, prethodno geliran škrob, želatina, titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172), propilenglikol (E1520), glazura šelaka.

Kako Farydak izgleda i sadržaj pakiranja

Farydak 10 mg tvrde kapsule su svijetlo zelene neprozirne kapsule (15,6-16,2 mm) koje sadrže bijeli do gotovo bijeli prašak, s radijalnom oznakom „LBH 10 mg“ otisnutom crnom tintom na kapici i dvije radijalne pruge otisnute crnom tintom na tijelu, koje se isporučuju u blisterima.

Farydak 15 mg tvrde kapsule su narančaste neprozirne kapsule (19,1-19,7 mm) koje sadrže bijeli do gotovo bijeli prašak, s radijalnom oznakom „LBH 15 mg“ otisnutom crnom tintom na kapici i dvije radijalne pruge otisnute crnom tintom na tijelu, koje se isporučuju u blisterima.

Farydak 20 mg tvrde kapsule su crvene neprozirne kapsule (19,1-19,7 mm) koje sadrže bijeli do gotovo bijeli prašak, s radijalnom oznakom „LBH 20 mg“ otisnutom crnom tintom na kapici i dvije radijalne pruge otisnute crnom tintom na tijelu, koje se isporučuju u blisterima.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: blister pakiranja koja sadrže 6, 12 ili 24 kapsule.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irska

Proizvođač

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Prilog IV.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za panobinostat, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke iz literature o oštećenju DNK u *in vivo* ispitivanju molekularnih mehanizama ovisnih o dozi na stanicama koštane srži miševa, PRAC je zaključio da je postojeću formulaciju u dijelu 5.3 sažetka opisa svojstava lijeka za lijekove koji sadrže panobinostat potrebno izmijeniti kako bi se uključila gore navedena informacija.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za panobinostat, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) panobinostat nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku. CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.