

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Farydak 10 mg kemény kapszula
Farydak 15 mg kemény kapszula
Farydak 20 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Farydak 10 mg kemény kapszula

10 mg panobinosztátnak megfelelő vízmentes panobinosztát-laktátot tartalmaz kemény kapszulánként.

Farydak 15 mg kemény kapszula

15 mg panobinosztátnak megfelelő vízmentes panobinosztát-laktátot tartalmaz kemény kapszulánként.

Farydak 20 mg kemény kapszula

20 mg panobinosztátnak megfelelő vízmentes panobinosztát-laktátot tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula).

Farydak 10 mg kemény kapszula

Világoszöld, nem átlátszó, kemény zselatin kapszula (15,6–16,2 mm), amely fehér vagy majdnem fehér port tartalmaz, a kapszulakupakon fekete tintával írt „LBH 10 mg” sugárirányú jelzéssel, és a kapszulatesten két, fekete tintával írt, sugárirányú sávval.

Farydak 15 mg kemény kapszula

Narancssárga, nem átlátszó, kemény zselatin kapszula (19,1-19,7 mm), amely fehér vagy majdnem fehér port tartalmaz, a kapszulakupakon fekete tintával írt „LBH 15 mg” sugárirányú jelzéssel, és a kapszulatesten két, fekete tintával írt, sugárirányú sávval.

Farydak 20 mg kemény kapszula

Vörös, nem átlátszó, kemény zselatin kapszula (19,1-19,7 mm), amely fehér vagy majdnem fehér port tartalmaz, a kapszulakupakon fekete tintával írt „LBH 20 mg” sugárirányú jelzéssel, és a kapszulatesten két, fekete tintával írt, sugárirányú sávval.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Farydak, bortezomibbal és dexametazonnal kombinálva olyan kiújuló és/vagy refrakter myeloma multiplexes felnőtt betegek kezelésére javallott, akik korábban legalább két, bortezomibot és egy immunmoduláló szert tartalmazó kezelést kaptak.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Farydak-kezelést a daganatellenes terápiák alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie.

Adagolás

A panobinosztát javasolt kezdő dózisa naponta egyszer 20 mg, szájon át bevéve, egy 21 napos ciklus 1., 3., 5., 8., 10. és 12. napján. A betegeket először 8 cikluson át kell kezelni. Javasolt, hogy azok a betegek, akiknél kedvező klinikai hatás mutatkozik, további nyolc cikluson át folytassák a kezelést. A kezelés teljes időtartama legfeljebb 16 ciklus (48 hét).

A panobinosztátot bortezomibbal és dexametazonnal kombinálva kell adni, ahogy azt az 1. és 2. táblázat mutatja. A kombinált kezelés elkezdése előtt el kell olvasni a bortezomib és a dexametazon Alkalmazási előírását, annak megállapítása érdekében, hogy szükség van-e dóziscsökkentésre.

A bortezomib javasolt adagja $1,3 \text{ mg/m}^2$, injekcióban adva. A dexametazon javasolt adagja 20 mg, szájon át, étkezés után bevéve.

1. táblázat A panobinosztát javasolt adagolási rendje, bortezomibbal és dexametazonnal kombinálva (1-8. ciklus)

1-8. ciklus (3 hetes ciklusok)	1. hét nap						2. hét nap						3. hét
Farydak	1		3		5		8		10		12		Pihenő időszak
Bortezomib	1			4			8			11			Pihenő időszak
Dexametazon	1	2		4	5		8	9		11	12		Pihenő időszak

2. táblázat A panobinosztát javasolt adagolási rendje, bortezomibbal és dexametazonnal kombinálva (9-16. ciklus)

9-16. ciklus (3 hetes ciklusok)	1. hét nap						2. hét nap						3. hét
Farydak	1		3		5		8		10		12		Pihenő időszak
Bortezomib	1						8						Pihenő időszak
Dexametazon	1	2					8	9					Pihenő időszak

Monitorozási ajánlások

Vérkép

A panobinosztát-kezelés elkezdése előtt teljes vérképvizsgálatot kell végezni. A kiindulási thrombocytaszámnak $\geq 100 \times 10^9/l$ -nek és a kiindulási abszolút neutrophilszámnak (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/l$ -nek kell lennie. A kezelés alatt a teljes vérképet gyakran kell ellenőrizni (különösen minden bortezomib-injekció előtt, vagyis az 1–8. ciklusok 1., 4., 8. és 11. napján, valamint a 9-16. ciklusok 1. és 8. napján), főként thrombocytopenia irányában (lásd 4.4 pont). A bortezomibbal és dexametazonnal kombinált panobinosztát-kezelés bármelyik ciklusának elkezdése előtt a thrombocytaszámnak legalább $\geq 100 \times 10^9/l$ -nek kell lennie (lásd 4.4 pont). A „pihenő időszak” alatt, például a 15. és/vagy a 18. napon további vérképpenőrzés mérlegelendő, különösen a 65 éves vagy idősebb betegeknél, és az olyan betegeknél, akiknek a kiindulási thrombocytaszáma $150 \times 10^9/l$ alatt van.

EKG

A panobinosztát növelheti a QTc-távolságot (lásd 4.4 pont). Ezért a kezelés elkezdése előtt EKG-t kell készíteni, és minden egyes terápiás ciklus előtt rendszeres időközönként meg kell ismételni. A panobinosztát-kezelés előtt a QTcF-nek < 480 ms-nak kell lennie (lásd alább, a dózismódosításra vonatkozó részt és a 4.4 pontot).

Vérben lévő elektrolitok

A vérben lévő elektrolitok, különösen a kálium, a magnézium és a foszfor szintjét a kezelés megkezdésekor meg kell mérni, és azt rendszeres időközönként, ahogy az klinikailag indokolt, monitorozni kell, főleg azoknál a betegeknél, akiknek hasmenésük van. A kóros értékeket klinikailag indokolt esetben korrigálni kell (lásd 4.4 pont).

Májfunkciós vizsgálatok

A májfunkciót a kezelés előtt és a kezelés alatt, ahogy az klinikailag indokolt, rendszeresen monitorozni kell, különösen a májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont).

Pajzsmirigyfunkciós vizsgálatok

A D2308 vizsgálatban a panobinosztát + borteptomib + dexametazon kezelést kapó betegeknél enyhe hypothyreosist jelentettek; némelyikük kezelést igényelt (lásd 4.4 pont). A pajzsmirigy- és hypophysis-funkciót, ahogy az klinikailag indokolt, a hormonszintek mérésével (pl. szabad T4 és TSH) monitorozni kell.

Dózismódosítás

A terápiás dózis és/vagy az adagolási rend egyéni tolerabilitás alapján történő módosítása lehet szükséges. Amikor egy beteg gyógyszer okozta mellékhatást észlel, a klinikai megítélés alapján kell dönteni arról, hogyan folytatódjon a kezelés.

Ha a dózis csökkentése szükséges, akkor a panobinosztát adagját 5 mg-os lépésekben csökkenteni kell (azaz 20 mg-ról 15 mg-ra vagy 15 mg-ról 10 mg-ra). Az adagot nem szabad 10 mg alá csökkenteni, és ugyanazt az adagolási rendet (3 hetes terápiás ciklus) kell tartani.

Thrombocytopenia

A thrombocytaszámot minden egyes borteptomib-adag előtt ellenőrizni kell (vagyis az 1–8. ciklusok 1., 4., 8. és 11. napján, lásd 1. táblázat, valamint a 9–16. ciklusok 1. és 8. napján, lásd 2. táblázat). Ha a betegeknél thrombocytopeniát észlelnek, a panobinosztát átmeneti felfüggesztésére lehet szükség, és lehet, hogy a következő dózist csökkenteni kell (lásd 3. táblázat). Azoknál a betegeknél, akiknél a thrombocytaszám < $50 \times 10^9/l$ (vérzéssel szövődött) vagy < $25 \times 10^9/l$, a Farydak-kezelést fel kell függeszteni, és a thrombocytaszám $\geq 50 \times 10^9/l$ -re történő javulása után csökkentett dózissal újra kell kezdeni. A thrombocytaszámot legalább hetente kétszer monitorozni kell, amíg el nem éri a $\geq 50 \times 10^9/l$ értéket. Thrombocyta-transzfúzió adására lehet szükség, ha az klinikailag indokolt (lásd 4.4 pont). A kezelés abbahagyása mérlegelhető, ha a thrombocytopenia a kezelés alább leírt módosításai ellenére sem javul, és/vagy a betegnek ismételt thrombocyta-transzfúziókra van szüksége. Ezen kívül a borteptomib dózismódosítása mérlegelhető (lásd a borteptomib Alkalmazási előírását és a 3. táblázatot).

3. táblázat Javasolt dózismódosítások thrombocytopenia esetén

Thrombocytopenia fokozata a kezelés napján	A panobinosztát kezdő adagjának módosítása	Panobinosztát-dózis a thrombocytopenia 2. fokozatúig ($\geq 50 \times 10^9/l$) történő javulásakor	A bortezomib kezdő adagjának módosítása	Bortezomib-dózis a thrombocytopenia 2. fokozatúig ($\geq 50 \times 10^9/l$) történő javulásakor	
				1 adagot ki kell hagyni	Több mint 1 adagot ki kell hagyni
3. fokozatú Thrombocytaszám $< 50 \times 10^9/l$ vérzéssel	A dózis kihagyása	A kezelés újra kezdése csökkentett dózissal	A dózis kihagyása	A kezelés újra kezdése ugyanazzal a dózissal	A kezelés újra kezdése csökkentett dózissal
4. fokozat Thrombocytaszám $< 25 \times 10^9/l$	A dózis kihagyása	A kezelés újra kezdése csökkentett dózissal	A dózis kihagyása	A kezelés újra kezdése ugyanazzal a dózissal	A kezelés újra kezdése csökkentett dózissal

Gastrointestinalis toxicitás

A gastrointestinalis toxicitás nagyon gyakori a panobinosztáttal kezelt betegeknél. Azoknál a betegeknél, akiknél hasmenés és hányinger vagy hányás jelentkezik, a dózis a 4. táblázatban ismertetett módon történő átmeneti kihagyására vagy a dózis csökkentésére lehet szükség.

4. táblázat Javasolt dózismódosítások gastrointestinalis toxicitás esetén

Gyógyszer okozta mellékhatások	Fokozat a kezelés napján	A panobinosztát kezdő adagjának módosítása	Panobinosztát-dózis a $\leq 1.$ fokozatúig történő javulásakor	A bortezomib kezdő adagjának módosítása	Bortezomib-dózis a $\leq 1.$ fokozatúig történő javulásakor
Hasmenés	2. fokozatú, a hasmenés elleni gyógyszeres kezelés ellenére	A dózis kihagyása	A kezelés újratekzdése ugyanazzal a dózissal	A dózis kihagyása	A kezelés újratekzdése csökkentett dózissal, vagy váltás heti egyszeri adagolásra
	3. fokozatú, a hasmenés elleni gyógyszeres kezelés ellenére	A dózis kihagyása	A kezelés újratekzdése csökkentett dózissal	A dózis kihagyása	A kezelés újratekzdése csökkentett dózissal vagy ugyanazzal a dózissal, de heti egyszeri adagolási renddel
	4. fokozatú, a hasmenés elleni gyógyszeres kezelés ellenére	Végleg abba kell hagyni		Végleg abba kell hagyni	

Hasi görcs, laza széklet vagy hasmenés első tünetének megjelenésekor javasolt, hogy a beteget egy hasmenés elleni gyógyszerrel (pl. loperamid) kezeljék.

Hányáscsillapító adása ellenére jelentkező 3. fokozatú hányinger vagy 3. vagy 4. fokozatú hányás esemény esetén a panobinosztát alkalmazását átmenetileg abba kell hagyni, és 1. fokozatúra történő javuláskor csökkentett dózisban újra kell kezdeni.

Az orvos megítélésének és a helyi gyógyszerelési gyakorlatnak megfelelően profilaktikus hányáscsillapítókat kell adni (lásd 4.4 pont).

Neutropenia

A neutropenia átmeneti vagy végleges dóziscsökkentést tehet szükségessé. A panobinosztát-kezelés megszakítására és dózisének csökkentésére vonatkozó utasításokat az 5. táblázat ismerteti.

5. táblázat Javasolt dózismódosítások neutropenia esetén

Neutropenia fokozata a kezelés napján	A panobinosztát kezdő adagjának módosítása	Panobinosztát-dózis a neutropenia 2. fokozatúig (< 1,5-1,0 × 10⁹/l) történő javulásakor	A bortezomib kezdő adagjának módosítása	Bortezomib-dózis a neutropenia 2. fokozatúig (< 1,5-1,0 × 10⁹/l) történő javulásakor
3. fokozatú neutropenia (< 1,0-0,5 × 10 ⁹ /l)	A dózis kihagyása	A kezelés újrakezdése ugyanazzal a dózissal	A dózis kihagyása	A kezelés újrakezdése ugyanazzal a dózissal
4. fokozatú neutropenia (< 0,5 × 10 ⁹ /l) vagy lázas neutropenia (< 1,0 × 10 ⁹ /l és láz ≥ 38,5°C)	A dózis kihagyása	A kezelés újrakezdése csökkentett dózissal	A dózis kihagyása	A kezelés újrakezdése ugyanazzal a dózissal

3. vagy 4. fokozatú neutropeniás esemény esetén az orvosnak mérlegelnie kell növekedési faktorok (pl. G-CSF) alkalmazását a helyi ajánlások szerint. Ha a neutropenia a dózismódosítások és/vagy a granulocytá-kolónia-stimuláló faktorról végzett kezelés helyi gyógyszerelési gyakorlat és kezelési irányelvek szerint történő adása ellenére sem javul, és/vagy súlyos szekunder infekciók esetén a kezelés abbahagyása mérlegelhető.

QTc-megnyúlás

Abban az esetben, ha a QT-távolság a kezelés megkezdése előtt hosszú (a kiindulási QTcF ≥ 480 ms), a kezelés elkezdését halasztani kell addig, amíg a dózis beadása előtti átlagos QTcF 480 ms alá nem csökken. Emellett minden kóros kálium-, magnézium- vagy foszfor-szérumszint-értéket korrigálni kell a Farydak-kezelés elkezdése előtt (lásd 4.4 pont). A QT-távolság kezelés alatti megnyúlása esetén:

- Az adagot ki kell hagyni, ha a QTcF ≥ 480 ms vagy a kiindulási értékhez képest 60 ms-mal több.
- Ha a QT-megnyúlás 7 napon belül megszűnik, az első előfordulás esetén a kezelést a korábbi dózissal, ha a QT-megnyúlás visszatérő, akkor csökkentett dózissal kell újrakezdeni.
- Ha a QT-megnyúlás nem szűnik meg 7 napon belül, a kezelést abba kell hagyni.
- Ha bármelyik QTcF-érték nagyobb, mint 500 ms, a Farydak-kezelést végleg abba kell hagyni.

Egyéb, gyógyszer okozta mellékhatások

A thrombocytopenián, gastrointestinalis toxicitáson, neutropenián vagy QTc-megnyúláson kívül más, súlyos, gyógyszer okozta mellékhatást észlelő betegeknél az ajánlás a következő:

- CTC 2. fokozatú toxicitás visszatérése vagy CTC 3.-4. fokozatú toxicitás – az adagolás abbahagyása, amíg CTC ≤ 1 fokozatúra nem javul, és a kezelést csökkentett dózissal kell újra kezdeni.
- CTC 3.-4. fokozatú toxicitás visszatérése – további dóziscsökkentés mérlegelhető, amikor a nemkívánatos reakció CTC ≤ 1 fokozatúra javult.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A panobinosztát plazmaexpozíciója az enyhétől súlyosig terjedő mértékű vesekárosodásban szenvedő daganatos betegeknél nem változik meg. Ezért a kezdő adag módosítása nem szükséges. A panobinosztátot a végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegeknél vagy dialízist kapó betegeknél nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek

A májkárosodásban szenvedő daganatos betegekkel végzett klinikai vizsgálat azt mutatta, hogy a panobinosztát plazmaexpozíciója az enyhe és a közepes mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknél sorrendben 43%-kal (1,4-szeresére) és 105%-kal (2-szeresére) növekedett. Az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél az első terápiás ciklus alatt a panobinosztát adagolását csökkentett, 15 mg-os dózissal kell elkezdni. A dózis 15 mg-ról 20 mg-ra történő eszkalációja a beteg tolerabilitása alapján mérlegelhető. A közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az első terápiás ciklus alatt a panobinosztátot csökkentett, 10 mg-os dózissal kell elkezdni. A dózis 10 mg-ról 15 mg-ra történő emelése a beteg tolerabilitása alapján mérlegelhető. Ezeknél a betegeknél a monitorozás gyakoriságát növelni kell a panobinosztát-kezelés alatt, különösen a dózis-eszkalációs fázis idején. A panobinosztátot a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a tapasztalat és a biztonságossági adatok hiánya miatt nem szabad alkalmazni. A bortezumib dózisának módosítását szintén mérlegelni kell (lásd a bortezumib Alkalmazási előírását és a 6. táblázatot).

6. táblázat A kezdő dózis javasolt módosítása a májkárosodásban szenvedő betegeknél

A májkárosodás fokozata*	Bilirubinszint	SGOT (AST) -szint	A panobinosztát kezdő adagjának módosítása	A bortezumib kezdő adagjának módosítása
Enyhe	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	A panobinosztát dózisének az első terápiás ciklusban 15 mg-ra kell csökkenteni. A későbbi ciklusokban a dózis legfeljebb 20 mg-ra történő eszkalációja a beteg tolerabilitása alapján mérlegelendő.	Nincs
	$> 1,0 \times \text{ULN}$ és $\leq 1,5 \times \text{ULN}$	Bármilyen		
Közepesen súlyos	$> 1,5 \times \text{ULN}$ és $\leq 3,0 \times \text{ULN}$	Bármilyen	A panobinosztát dózisének az első terápiás ciklusban 10 mg-ra kell csökkenteni. A későbbi ciklusokban a dózis legfeljebb 15 mg-ra történő emelése a beteg tolerabilitása alapján mérlegelendő.	A bortezumib dózisének az első terápiás ciklusban $0,7 \text{ mg/m}^2$ -re kell csökkenteni. A későbbi ciklusokban a dózis $1,0 \text{ mg/m}^2$ -re történő eszkalációja vagy a dózis $0,5 \text{ mg/m}^2$ -re történő csökkentése a beteg tolerabilitása alapján mérlegelendő.

SGOT = szérumban glutamát-oxalacetát-transzamináz;
AST = aszpartát-aminotranszferáz
ULN = a normálérték felső határa
*Az NCI-CTEP (National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program) klasszifikáció alapján

Idősek

A 65 éves kor feletti betegeknél magasabb volt egyes kiválasztott nemkívánatos reakciók, valamint a kezelés nemkívánatos reakciók miatti abbahagyásának a gyakorisága. A 65 éves kor feletti betegek gyakoribb monitorozása javasolt, különösen a thrombocytopenia és a gastrointestinalis toxicitás irányában (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A 75 éves kor feletti betegeknél, a betegek általános állapotától és a kísérőbetegségektől függően a kezdő adag vagy a kombinált protokoll összetevői adagolási rendjének módosítása mérlegelhető. A panobinosztát 15 mg-os dózissal kezdhető, és ha a beteg az első ciklusban tolerálja, a második ciklusban 20 mg-ra emelhető. A bortezumib elkezdhető hetente egyszer 1,3 mg/m²-rel az 1. és a 8. napon, és a dexametazon 20 mg-mal az 1. és a 8. napon.

Gyermekek és serdülők

A panobinosztátnak 18 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegeknél myeloma multiplex javallata esetén nincs releváns alkalmazása (lásd 5.2 pont).

Erős CYP3A4-inhibitorok

Azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg erős CYP3A- és/vagy P-gp-inhibitorokat alkalmaznak, beleértve a ketokonazolt, itrakonazolt, vorikonazolt, ritonavirt, szakvinavirt, telitromicint, pozakonazolt és nefazodont, de nem kizárólag csak ezeket, a panobinosztát dózisát 10 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.5 pont). Ha egy erős CYP3A4-inhibitorral végzett folyamatos kezelés szükséges, a panobinosztát dózisának 10 mg-ról 15 mg-ra történő emelése a beteg tolerabilitása alapján mérlegelhető.

Az egyidejűleg erős CYP3A4-inhibitorokat kapó, májkárosodásban szenvedő betegeknél az ebben a betegpopulációban hiányzó tapasztalat és biztonságossági adatok miatt a panobinosztát-kezelés kerülendő.

Az erős CYP3A-inhibitorok adását nem szabad elkezdni az olyan betegeknél, akik nemkívánatos reakciók miatt már csökkentett panobinosztát-dózist kaptak. Ha ez elkerülhetetlen, a betegeket szorosan monitorozni kell, és ha az klinikailag indokolt, a dózis további csökkentése vagy a kezelés abbahagyása mérlegelhető (lásd 4.5 pont).

Az alkalmazás módja

A Farydak-ot szájon át kell adni, naponta egyszer, kizárólag a tervezett napokon, minden nap ugyanabban az időben. A kapszulát egészben, vízzel, étkezéssel vagy attól függetlenül kell bevenni (lásd 5.2 pont), és nem szabad felnyitni, összetörni vagy szétrágni. Ha egy adag kimarad, az a meghatározott adagolási időt követő legfeljebb 12 órában bevehető. Ha hányás jelentkezik, a betegnek nem szabad egy pótlólagos adagot bevennie, csak a következő előírt adagot.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A panobinosztát kombinált kezelésben kerül alkalmazásra, ezért a panobinosztát-kezelés elkezdése előtt el kell olvasni a bortezumib és a dexametazon Alkalmazási előírását.

A vérszétszám csökkenése

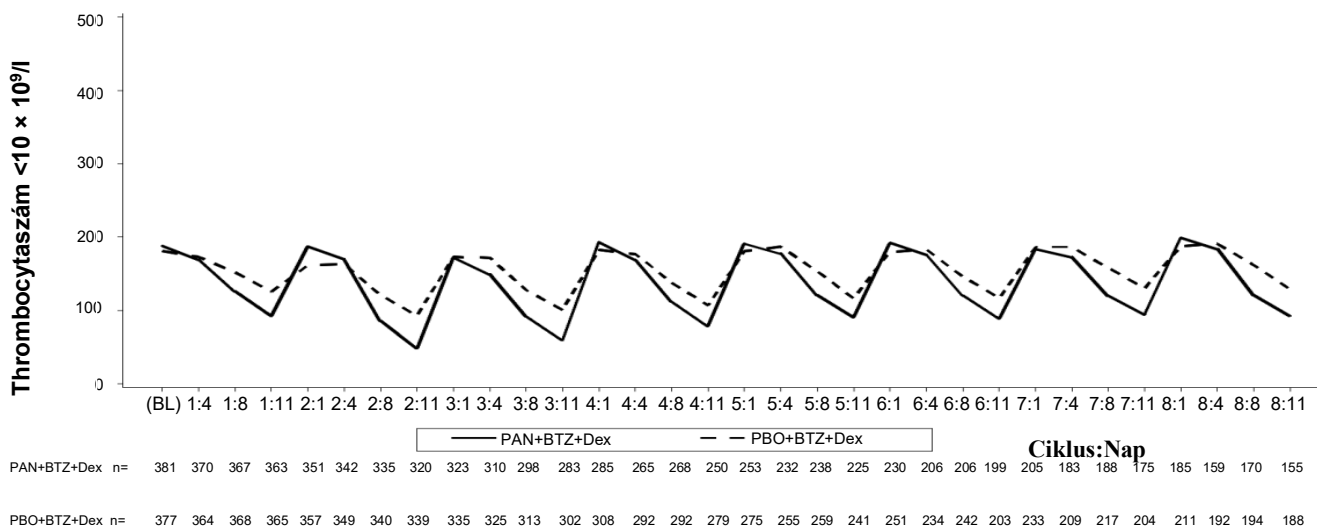
A panobinosztáttal kezelt betegeknél haematológiai, gyógyszer okozta mellékhatásokról számoltak be, beleértve a súlyos thrombocytopeniát, neutropeniát és anaemiát is (CTC 3–4. fokozatú). Ezért a panobinosztát-kezelés elkezdése előtt teljes vérvizsgálatot kell végezni, és azt a kezelés alatt gyakran monitorozni kell (különösen minden bortezumib-injekció előtt, ahogy azt a bortezumib Alkalmazási előírása írja).

A kezelés elkezdés előtt a thrombocytaszámnak $\geq 100 \times 10^9/l$ -nek és az abszolút neutrophilszámnak $\geq 1,0 \times 10^9/l$ -nek kell lennie. A kezelés bármelyik ciklusának elkezdése előtt a thrombocytaszámnak

legalább $\geq 100 \times 10^9/l$ -nek kell lennie (lásd 4.2 pont).

A III. fázisú vizsgálatban a thrombocytopenia általában a kiindulási szintre javult a következő 21 napos ciklus kezdetére (lásd 1. ábra). A 3–4. fokozatú thrombocytopenia megjelenéséig eltelt medián időtartam 1 hónap, a javulásig eltelt medián időtartam 12 nap volt.

1. ábra A medián thrombocytaszám időbeli változása (D2308 vizsgálat, biztonságossági halmaz, 1–8. ciklus)



PAN = panobinosztát
BTZ = bortezomib
Dex = dexametazon

A CTC 3. fokozatú (thrombocytaszám $< 50 \times 10^9/l$, vérzéssel) thrombocytopeniás betegeknél a panobinosztát alkalmazásának átmeneti felfüggesztésére lehet szükség, és/vagy lehet, hogy a következő dózist csökkenteni kell. Thrombocyt-transzfúzió adására lehet szükség, ahogy az klinikailag indokolt (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Vérzés

A betegeknél a panobinosztát-kezelés alatt vérzést jelentettek. CTC 3. vagy 4. fokozatú vérzésről számoltak be a betegek 4,2%-ánál, beleértve a halálos kimenetelű gastrointestinalis és pulmonalis vérzéses eseteket is. Ezért az orvosoknak és a betegeknél is tisztában kell lenniük a thrombocytopenia emelkedett kockázatával és a vérzés lehetőségével, különösen a véralvadási zavarban szenvedő betegeknél, vagy azoknál, akik tartós antikoaguláns-kezelést kapnak.

Fertőzés

Lokális és szisztémás fertőzéseket, köztük pneumóniát, más bakteriális fertőzéseket, invazív gombafertőzéseket, például aspergillost vagy candidiasist, valamint vírusfertőzéseket, köztük hepatitis B-vírus- és herpes simplex-fertőzéseket jelentettek panobinosztátot szedő betegeknél. Ezek közül a fertőzések közül néhány (pl. pneumonia) súlyos (pl. sepsishez vagy légzési vagy többszervi elégtelenséghez vezetett), és halálos kimenetelű volt (lásd 4.8 pont). Megjegyzendő, hogy amíg 3. fokozatú és 4. fokozatú neutropeniát sorrendben a betegek 28%-ánál és 7%-ánál észleltek, lázas neutropeniát a betegek 1%-ánál figyeltek meg (lásd 4.8 pont). Az orvosoknak és a betegeknél tisztában kell lenniük azzal, hogy a panobinosztát szedése mellett fokozott a fertőzések kockázata.

A Farydak-kezelést nem szabad elkezdni azoknál a betegeknél, akiknek aktív fertőzésük van. A terápia elkezdése előtt a már meglévő fertőzéseket kezelni kell. A betegeket a panobinosztát-kezelés alatt monitorozni kell a fertőzésekre utaló jelek és tünetek tekintetében. Ha fertőzés diagnózisát állították fel, azonnal megfelelő antiinfektív kezelést kell kezdeni, és mérlegelni kell a Farydak-kezelés megszakítását vagy abbahagyását.

Ha invazív szisztémás gombafertőzés diagnózisát állították fel, a panobinosztát alkalmazását abba kell hagyni, és gombaellenes kezelést kell kezdeni.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A Farydak-kal kezelt betegeknél olykor hányáscsillapító és hasmenés elleni gyógyszerek alkalmazását igénylő erős hányingerről, hasmenésről, székrekedésről és hányásról számoltak be (lásd 4.8 pont). A kezelés alatt a potenciális dehydratio és elektrolitzavarok megelőzése érdekében a folyadék- és elektrolit-vérszinteket, különösen a káliumot, a magnéziumot és a foszfort rendszeres időközönként, ahogy az klinikailag indokolt, monitorozni és korrigálni kell.

Az orvos megítélésének és a helyi gyógyszerelési gyakorlatnak megfelelően profilaktikus hányáscsillapítók (pl. proklórperazin) adása mérlegelhető. A QT-megnyúlás ismert kockázatával bíró hányáscsillapító gyógyszerek, mint például a dolaszetron, a graniszetron, az ondanszetron és a tropisetron, csak kellő körültekintéssel alkalmazhatók (lásd 4.5 pont).

Hasi görcs, laza széklet vagy hasmenés első tünetének megjelenésekor javasolt, hogy a beteget egy hasmenés elleni gyógyszerrel (pl. loperamid) vagy a helyi kezelési irányelveknek megfelelő, bármilyen kiegészítő kezeléssel kezeljék. Szükség szerint intravénás folyadék- és elektrolitpótlás alkalmazható. A diarrhoea exacerbációjának lehetősége miatt a laxatív tulajdonságokkal rendelkező gyógyszereket csak kellő körültekintéssel alkalmazhatók. A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy forduljanak kezelőorvosukhoz, és beszéljék meg minden laxatív készítmény alkalmazását.

Elektrokardiográfiás változások

A panobinosztát megnyújthatja a szívkamrák repolarizációját (QT-távolság).

A III. fázisú klinikai vizsgálatban, a borteomibbal és dexametazonnal kombinált 20 mg-os Farydak-dózis mellett a QTcF > 500 ms-os megnyúlásával járó epizódokról nem számoltak be. A panobinosztát-monoterápiával különböző indikációkban és különböző dózisszintekkel kezelt, több mint 500 beteg összesített klinikai adatai azt mutatták, hogy a CTC 3. fokozatú QTc-megnyúlás (QTcF > 500 ms) előfordulási gyakorisága összesen megközelítőleg 1%, és a 60 mg-os vagy magasabb dózisok mellett 5% vagy több volt. *Torsades de pointes*-epizódokat nem észleltek.

A további elemzések arra utalnak, hogy a QTc-megnyúlás kockázata nem növekszik az idővel (lásd 4.2 pont).

A Farydak-kezelés előtt a QTcF-nek < 480 ms-nak kell lennie.

A vizsgálat megkezdésekor és a kezelés ideje alatt rendszeres időközönként az elektrolitok (pl. kálium, magnézium és foszfor) megfelelő monitorozását és EKG-vizsgálatot kell végezni, különösen azoknál a betegeknél, akiknek súlyos gastrointestinalis, gyógyszer okozta mellékhatásuk van (lásd 4.2 pont).

A Farydak csak kellő körültekintéssel alkalmazható azoknál a betegeknél, akiknél fennáll, vagy akiket veszélyeztet a QTc-megnyúlás kialakulásának jelentős kockázata. Ezek közé a betegek közé tartoznak:

- a hosszú QT-szindrómások.
- a nem kezelt vagy komoly szívbetegségben szenvedők, beleértve a nemrégiben lezajlott myocardialis infarctust, a pangásos szívelégtelenséget, az instabil anginát vagy a klinikailag jelentős bradycardiát.

Az ismert QTc-megnyúlást okozó gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor kellő körültekintéssel kell

eljárni (lásd 4.5 pont).

Az olyan szerek egyidejű alkalmazásakor, amelyek növelhetik a panobinosztát plazmakoncentrációját, mint például az erős CYP3A4-inhibitorok, a dózis módosítása szükséges (lásd 4.5 és 4.2 pont).

Hepatotoxicitás

Panobinosztát-kezelés alatt májműködési zavarról, az aminoszferáz-aktivitás és az összbilirubinszint elsősorban enyhe és átmeneti emelkedéséről számoltak be.

A májfunkciót a kezelés előtt és a kezelés alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell. Ha a májfunkciós vizsgálatok az NCI-CTEP klasszifikáció szerinti kóros értékeket mutatnak, akkor az enyhe és a közepes mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása javasolt, és a betegeket ellenőrizni kell, amíg az értékek nem normalizálódnak, vagy vissza nem térnek a kezelés előtti szintekre. A panobinosztátot a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a tapasztalat és a biztonságossági adatok hiánya miatt nem szabad alkalmazni. A bortezomib dózisának módosítását szintén mérlegelni kell (lásd a bortezomib Alkalmazási előírását és a 6. táblázatot).

Idősek

A 65 éves kor feletti betegek gyakoribb monitorozása javasolt, különösen a thrombocytopenia és a gastrointestinalis toxicitás irányában (lásd 4.8 és 4.2 pont).

A 75 éves kor feletti betegeknél, a beteg általános állapotától és a kísérőbetegségektől függően a kezdő adag vagy a kombinált protokoll összetevői adagolásának módosítása mérlegelhető (lásd 4.2 pont).

Erős CYP3A4-induktorok

Az erős induktorok csökkenthetik a panobinosztát hatásosságát, ezért az erős CYP3A4-induktorok, többek között, de nem kizárólag a karbamazepin, a fenobarbitál, a fenitoin, a rifabutín, a rifampicin és a közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) egyidejű alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont).

Fogamzóképes nők

A bortezomibbal és dexametazonnal kombinált panobinosztátot szedő, fogamzóképes nőknek a kezelés leállítását után három hónapig nagyon hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk (lásd 4.5 és 4.6 pont és a bortezomib és a dexametazon Alkalmazási előírása). A hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek kiegészítésként egy mechanikus fogamzásgátló módszert is alkalmazniuk kell.

Hypothyreosis

A D2308 számú vizsgálatban részt vevő, panobinosztát + bortezomib + dexametazon kombinációval kezelt 381 beteg közül 8-nál jelentettek hypothyreosist, akik közül 2 igényelt kezelést. A pajzsmirigy- és hipofízisfunkciót hormonszintmérésekkel (pl. szabad T4 és TSH) kell monitorozni, a klinikai javallatnak megfelelően (lásd 4.2 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Farydak metabolizmusa nem-CYP- és CYP- mediált útvonalakon keresztül egyaránt zajlik. A panobinosztát megközelítőleg 40%-a a CYP3A4-en keresztül metabolizálódik. A CYP2D6 és 2C19 útján zajló metabolizmus kisebb jelentőségű. Ezért azok a gyógyszerek, amelyek befolyásolhatják a CYP3A4 enzim aktivitását, megváltoztathatják a panobinosztát farmakokinetikai tulajdonságait. A panobinosztát egy P-gp-szubsztrát.

Hatóanyagok, amelyek növelhetik a panobinosztát plazmakoncentrációját

A panobinosztát önmagában történő alkalmazásához képest egyszeri 20 mg-os panobinosztát adag és

az erős CYP3A-inhibitor ketokonazol egyidejű alkalmazása sorrendben 1,6-szeresére és 1,8-szeresére emelte a panobinosztát C_{max} - és AUC-értékét.

Azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg erős CYP3A- és/vagy P-gp-inhibitorokat alkalmaznak, beleértve a ketokonazolt, itrakonazolt, vorikonazolt, ritonavirt, szakvinavirt, telitromicint, pozakonazolt és nefazodont, de nem kizárólag csak ezeket, a panobinosztát dózisát csökkenteni kell (lásd 4.2 pont).

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy kerüljék a csillaggyümölcsöt, a grépfrútot, a grépfrútlevet, a gránátalmát és a gránátalmalevet, mert ezek ismertén gátolják a citokróm P450 3A enzimeket, és növelhetik a panobinosztát biohasznosulását.

Hatóanyagok, amelyek előre láthatóan csökkentik a panobinosztát-koncentrációkat

A CYP3A4-en keresztül metabolizálódó panobinosztát-frakció megközelítőleg 40%. A myeloma multiplexben végzett klinikai vizsgálatokban a dózisfüggő enyhe/közepesen erős CYP3A4-induktor dexametazon egyidejű alkalmazásakor a panobinosztát-expozíció megközelítőleg 20%-kal csökkent. Az erős induktoroknak várhatóan nagyobb a hatásuk, és csökkenthetik a panobinosztát hatásosságát, ezért az erős CYP3A-induktorok, köztük a karbamazepin, a fenobarbitál, a fenitoin, a rifabutin, a rifampicin és a közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) egyidejű alkalmazását kerülni kell, de nem csak ezeket.

Hatóanyagok, melyek plazmakoncentrációját emelheti a panobinosztát

A panobinosztát sorrendben 1,8-szeresére és 1,6-szeresére növelte a dextrometorfán (egy CYP2D6-szubsztrát) C_{max} - és AUC-értékét, és nem zárható ki, hogy az érzékenyebb CYP2D6-szubsztrátra gyakorolt hatás nagyobb lehet. A panobinosztát alkalmazása kerülendő azoknál a betegeknél, akik kis terápiás indexű CYP2D6-szubsztrátokat szednek (köztük, de nem csak a pimozid). Amikor a Farydak-ot szenzitív CYP2D6-szubsztrátokkal (pl. atomoxetin, dextrometorfán, metoprolol, nebivolol, perfenazin és pimozid) adják együtt, az adott CYP2D6-szubsztrát dózisának titrálása a tolerabilitáson alapul, és a betegeknél gyakran kell monitorozni a mellékhatásokat.

Hatóanyagok, melyek plazmaexpozícióját csökkentheti a panobinosztát

Hormonális fogamzásgátlók

Jelenleg nem ismert, hogy a panobinosztát csökkentheti-e a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát. Emellett a panobinosztát együttes adásakor dexametazonnal, ami a CYP3A4- és más enzimek és transzporterek ismertén gyenge vagy közepesen erős induktora, a fogamzásgátlók csökkent hatásosságának kockázatát mérlegelni kell. A hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek kiegészítésként egy mechanikus fogamzásgátló módszert is alkalmazniuk kell.

Nem áll rendelkezésre olyan adat, amellyel ki lehetne zárni, hogy a panobinosztát a gastrointestinalis traktusban a CYP3A4 enzim gyenge induktora lehet. Ez potenciálisan a szenzitív CYP3A4-szubsztrátok enyhén csökkent expozíciójához vezethet.

Várható farmakodinámiai kölcsönhatások

A QT-távolság megnyúlása

Preklinikai és klinikai adatok alapján a panobinosztát QT-távolságot megnyújtó potenciállal rendelkezik. Az antiarrhythmias gyógyszerek (köztük az amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin és szotalol, de nem csak ezek), valamint más, a QT-távolságot ismertén megnyújtó hatóanyagok (köztük a klorokin, halofantrin, klaritromicin, metadon, moxifloxacin, bepridil és pimozid, de nem csak ezek) egyidejű alkalmazása nem javasolt. A QT-megnyúlás ismert kockázatával bíró hányáscsillapító gyógyszerek, mint például a dolaszetron, a granizetron, az ondanszetron és a tropisetron, csak kellő körültekintéssel alkalmazhatók (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők/Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Állatkísérletek eredményei alapján várhatóan magas annak a valószínűsége, hogy a panobinosztát növeli mind a magzati halálozás, mind a csontvázfejlődési rendellenességek kockázatát, amikor terhes nőknek adják. A Farydak-ot szedő fogamzóképes nőknek a Farydak-kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezniük, és a kezelés alatt és az utolsó adag után három hónapig nagyon hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk. A hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek kiegészítésként egy mechanikus fogamzásgátló módszert is alkalmazniuk kell.

Citosztatikus/citotoxikus hatásmechanizmusa miatt a panobinosztát a kezelés alatt befolyásolhatja a képződött spermiumok minőségét. A Farydak-ot szedő, szexuálisan aktív férfiaknak és nő partnereiknek a férfi kezelése alatt és a Farydak utolsó adagja után hat hónapig nagyon hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

A panobinosztát együttes adásakor dexametazonnal, ami a CYP3A4, illetve más enzimek és transzporterek ismertén gyenge vagy közepesen erős induktora, a hormonális fogamzásgátlók csökkent hatásosságának kockázatát mérlegelni kell. Emellett az jelenleg nem ismert, hogy a panobinosztát csökkentheti-e a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát, és ezért a hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek kiegészítésként egy mechanikus fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Terhesség

A Farydak terhes betegeknél történő alkalmazására nem végeztek klinikai vizsgálatokat. Állatkísérletek során reprodukciós és embrio-foetális toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Tekintettel a panobinosztát citosztatikus/citotoxikus hatásmechanizmusára, a magzatot érintő potenciális kockázat magas. A Farydak csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha a várható előny meghaladja a magzatot érintő potenciális kockázatot. Ha terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg az alkalmazása alatt esik teherbe, a beteget tájékoztatni kell a magzatot érintő potenciális kockázatról.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a panobinosztát kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Citosztatikus/citotoxikus hatásmechanizmusára való tekintettel a szoptatás a Farydak-kezelés alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Termékenység

A nem klinikai eredmények alapján a Farydak-kezelés csökkentheti a férfiak fertilitását (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Farydak kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Farydak alkalmazása után szédülés előfordulhat (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A panobinosztát biztonságossági adatait összesen 451, bortezomibbal és dexametazonnal kombinált panobinosztáttal kezelt, myeloma multiplexes, valamint 278, panobinosztát-monoterápiával kezelt beteg adataiból értékelték.

Az alábbi biztonságossági adatok 381, bortezomibbal és dexametazonnal kombinált, hetente három alkalommal, naponta egyszer 20 mg panobinosztáttal, kéthetes kezelést tartalmazó, egyhetes

kezelésmentes adagolási renddel kezelt, myeloma multiplexben szenvedő beteg III. fázisú klinikai vizsgálatán (Panorama 1) alapulnak. Az expozíció medián időtartama ebben a vizsgálatban 5,0 hónap volt. A betegek 15,7%-a ≥ 48 hétig kapta a vizsgálati kezelést.

A leggyakoribb nem haematologiai mellékhatás a hasmenés, a fáradtság, a hányinger és a hányás volt.

A kezelés következtében kialakult haematologiai toxicitások közé tartozott a thrombocytopenia, az anaemia, a neutropenia és a lymphopenia.

A betegek 1,3%-ánál észlelték, hogy a QTcF > 480 ms és < 500 ms, és a vizsgálat megkezdésétől számított, > 60 ms-os változást a betegek 0,8%-ánál figyeltek meg. Egyetlen betegnél sem volt az abszolút QTcF > 500 ms.

Cardialis eseményeket (leggyakrabban pitvarfibrillációt, tachycardiát, palpitatiót és sinus tachycardiát) jelentettek a panobinosztát + bortezomib + dexametazon kezelést kapó betegek 17,6%-ánál, szemben a placebo + bortezomib + dexametazon kezelést kapó betegek 9,8%-ával, és syncopéval járó eseményeket sorrendben a betegek 6,0%-ánál, illetve 2,4%-ánál jelentettek.

A kezelés nemkívánatos események miatti abbahagyását, tekintet nélkül az oki összefüggésre, a betegek 36,2%-ánál figyelték meg. A kezelés abbahagyásához vezető, leggyakoribb nemkívánatos esemény a diarrhoea (4,5%), a gyengeség és a fáradtság (mindkettő 2,9%) és a pneumonia volt (1,3%).

Nem a vizsgálat indikációja (myeloma multiplex) miatti, kezelés közbeni halálozást a panobinosztát + bortezomib + dexametazon-kezelést kapó betegek 6,8%-ánál, míg a placebo + bortezomib + dexametazon-kezelést kapó betegek 3,2%-ánál jelentettek.

A klinikai vizsgálatokból származó, gyógyszer okozta mellékhatások táblázatos felsorolása

A III. fázisú vizsgálatból (Panorama 1) származó, gyógyszer okozta mellékhatásokat a 7. táblázat mutatja. A gyógyszer okozta mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategóriánként vannak felsorolva. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb reakció az első. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Emellett minden egyes gyógyszer okozta mellékhatás esetén a megfelelő gyakorisági kategória az alábbi megegyezés szerint (CIOMS III) kerül megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A 7. táblázat olyan gyógyszer-mellékhatásokat tartalmaz, amelyek a panobinosztátnak a bortezomib és dexametazon kombinációhoz való hozzáadása miatt alakultak ki. A gyakorisági kategóriák az összes gyógyszert (azaz panobinosztátot+bortezomibot+dexametazont) magában foglaló kombinációra vonatkoznak. A bortezomib-, illetve a dexametazon-kezeléssel kapcsolatos gyógyszer-mellékhatások vonatkozásában kérjük, olvassa el a megfelelő Alkalmazási előírást.

7. táblázat A myeloma multiplexes betegeknél a III. fázisú vizsgálatban észlelt, panobinosztát okozta mellékhatások

Szervrendszeri kategóriák	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	Nagyon gyakori	Felső légúti fertőzések, pneumonia
	Gyakori	Septicus shock, húgyúti fertőzés, vírusfertőzés, orális herpes, <i>Clostridium difficile</i> -colitis, otitis media, cellulitis, sepsis, gastroenteritis, alsó légúti fertőzés, candidiasis
	Nem gyakori	Gombás pneumonia, hepatitis B, aspergillosis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri	Nagyon gyakori	Pancytopenia, thrombocytopenia, anaemia, leukopenia, neutropenia, lymphopenia

betegségek és tünetek ^a		
Endokrin betegségek és tünetek	Gyakori	Hypothyreosis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Csökkent étvágy, hypophosphataemia ^a , hyponatraemia ^a , hypokalaemia ^a
	Gyakori	Hyperglykaemia, dehydratio, hypalbuminaemia, folyadékretenció, hyperuricaemia, hypocalcaemia, hypomagnesaemia
Pszichiátriai kórképek	Nagyon gyakori	Insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Szédülés, fejfájás
	Gyakori	Intracranialis vérzés, ájulás, tremor, dysgeusia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Conjunctivális vérzés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	Bradycardia, pitvarfibrilláció, sinus tachycardia, tachycardia, palpitatio
	Nem gyakori	Infarctus myocardii
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hypotensio
	Gyakori	Hypertensio, haematoma, orthostaticus hypotensio
	Nem gyakori	Haemorrhagiás shock
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Köhögés, dyspnoe
	Gyakori	Légzési elégtelenség, szörtyzörej, sípoló légzés, epistaxis
	Nem gyakori	Pulmonalis vérzés, haemoptoe
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés, hányinger, hányás, hasi fájdalom, dyspepsia
	Gyakori	Gastrointestinalis vérzés, haematochezia, gastritis, cheilitis, hasi distensio, szájszárazság, flatulencia
	Nem gyakori	Colitis, haematemesis, gastrointestinalis fájdalom
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	Kóros májfunkció, hyperbilirubinaemia ^a
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Bőrléziók, bőrkiütés, erythema
	Nem gyakori	Petechiák
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Ízületi duzzanat
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Veseelégtelenség, haematuria, vizelet-inkontinencia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtság, perifériás oedema, láz, gyengeség
	Gyakori	Hidegrázás, rossz közérzet
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	Testtömegcsökkenés
	Gyakori	Emelkedett karbamidszint a vérben, csökkent glomerulusfiltrációs ráta, emelkedett alkalikusfoszfataz-szint a vérben, megnyúlt QT az elektrokardiogramon, emelkedett kreatininszint a vérben ^a , emelkedett SGPT-szint (alanin-transzamináz [ALT]) ^a , emelkedett SGOT-szint (aszpartát-transzamináz [AST]) ^a

^a A gyakoriság a laboratóriumi értékeken alapul

Egyes kiválasztott, gyógyszer okozta mellékhatások leírása

Gastrointestinalis

A gastrointestinalis toxicitás, elsősorban a hasmenés, hányinger és hányás a leggyakrabban jelentett mellékhatások között van. Ugyanakkor a kezelés ezek miatt a reakciók miatt történő abbahagyásáról a betegek viszonylag kis arányánál számoltak be, a hasmenés esetén ez 4,5% és a hányinger és hányás mindegyike esetén 0,5% volt. A betegeknek azt kell javasolni, hogy forduljanak kezelőorvosukhoz, ha súlyos gastrointestinalis toxicitás jelentkezik, és a dózis módosítására vagy a kezelés abbahagyására lehet szükség (lásd 4.4 pont).

Thrombocytopenia

A myeloma multiplex természete és a panobinosztát, valamint a vele kombinált szer, a bortezomib ismert haematotoxicitása miatt thrombocytopeniát, ami gyakran súlyos volt, gyakran észleltek. CTC 3. vagy 4. fokozatú thrombocytopenia 256 betegnél fordult elő, a megjelenés medián időtartama egy hónap volt. Ugyanakkor a thrombocytopenia reverzibilis (a megszűnéséig eltelt medián időtartam 12 nap), és rendszerint kezelhető a dózis módosításával vagy az adagolás megszakításával, thrombocyta-transzfúzióval vagy anélkül (lásd 4.4 pont). A panobinosztát + bortezomib + dexametazon-kar betegeinek 33,3%-a és a placebo + bortezomib + dexametazon-kar betegeinek 10,3%-a kapott a kezelés alatt thrombocyta-transzfúziót.

A thrombocytopenia ritkán vezet a kezelés abbahagyásához (a betegek 1,6%-a). A legtöbb thrombocytopeniás betegnél nem tapasztaltak vérzést. A betegek 20,7%-ánál tapasztaltak vérzést, a leggyakrabban epistaxist (4,7%), haematómát (2,6%) és conjunctivális vérzést (2,1%). CTC 3. vagy 4. fokozatú vérzésről a betegek 4,2%-ánál számoltak be, a leggyakoribb a gastrointestinalis vérzés volt. Öt beteg (1,3%) halt meg vérzéssel járó eseményben. Azok közül a betegek közül, akik vérzés miatt haltak meg, egy betegnek volt 4. fokozatú thrombocytopeniája, három betegnek volt 3. fokozatú thrombocytopeniája, és egy betegnek volt 1. fokozatú thrombocytopeniája.

Neutropenia

Neutropeniáról gyakran számoltak be a vizsgálat alatt elvégzett laboratóriumi vizsgálatok eredményei alapján (összes előfordulás: 75%). Az újonnan kialakuló neutropeniák többsége 3. fokozatú volt (28%), és lényegesen kevesebb eset volt 4. fokozatú (6,6%). Miközben sok betegnél alakult ki neutropenia, lázas neutropenia a kezelt betegek töredékénél fordult elő (1,0%, mind a CTC összes előfordulása, mind a 3. és 4. fokozatok esetén). A neutropeniás betegek hajlamosak a fertőzésre, főként felső légúti fertőzésre vagy pneumoniára. A betegeknek mindössze 0,3%-ánál hagyták abba a kezelést neutropenia miatt.

Fáradtság és gyengeség

Fáradtságot és gyengeséget sorrendben a betegek 41,2%-ánál, illetve 22,0%-ánál jelentettek. CTC 3. fokozatú fáradtságot a betegek 15,7%-ánál és 4. fokozatút a betegek 1,3%-ánál jelentettek. CTC 3. fokozatú gyengeséget a betegek 9,4%-ánál jelentettek, és CTC 4. fokozatú gyengeséget tapasztaló betegről nem számoltak be. A kezelést a betegek 2,9%-ánál hagyták abba fáradtság és gyengeség miatt.

Fertőzések

A relabáló vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegeket veszélyeztetik a fertőzések. A lehetséges elősegítő tényezők közé tartozhat a korábbi anamnézisben szereplő kemoterápia, az összejt-transzplantáció, a betegség természete, valamint a Farydak-kezeléssel járó neutropenia vagy lymphopenia. A leggyakrabban jelentett fertőzések közé tartozik a felső légúti fertőzés, a pneumonia és a nasopharyngitis. Mind pneumoniával, mind sepsissel járó halálos eseteket jelentettek. A kezelés fertőzések miatti abbahagyásáról a betegek 5%-ánál számoltak be.

QT-megnyúlás és EKG eltérések

A QTc megnyúlását figyelték meg, és az főként enyhe fokozatú volt: a betegek 10,8%-ánál számoltak be arról, hogy a QTcF > 450 ms és ≤ 480 ms, és a vizsgálat megkezdésétől számított, > 30 ms és ≤ 60 ms közé eső növekedést a betegek 14,5%-ánál jelentettek. Egyetlen betegnél sem jelentették, hogy a QTcF > 500 ms.

A panobinosztát + bortezomib + dexametazon-kezelést kapó betegeknél EKG (elektrokardiogram) eltérésekről számoltak be, ami elsősorban ST-T-depressziót (21,7%) és T-hullám-eltéréseket jelentett (39,6%). Tekintet nélkül az események időrendiségére, az ST-T-depressziós betegek 9%-ánál, a T-hullám-eltéréseket mutató betegek 7,2%-ánál, és az ezeknek az EKG-eltéréseknek egyikét sem mutató betegek 4,9%-ánál számoltak be újulásról. Ehhez hasonlóan, az ST-T-depressziós betegek 4,5%-ánál, a T-hullám-eltéréseket mutató betegek 4,8%-ánál, és az ezeknek az EKG-eltéréseknek egyikét sem mutató betegek 2,7%-ánál számoltak ischaemiás szívbetegségről (beleértve a myocardialis infarctust és az ischaemiát is).

Különleges betegcsoportok

Idősek

A vizsgált indikációval nem összefüggő halálozás előfordulási gyakorisága 8,8% volt a ≥ 65 éves betegeknél, szemben a < 65 éves betegeknél észlelt 5,4%-kal.

A kezelés végleges abbahagyásához vezető mellékhatás a < 65 éves, 65-75 éves és ≥ 75 éves betegek sorrendben 30%-ánál, 44%-ánál és 47%-ánál fordult elő. 3.-4. fokozatú eseményeket gyakrabban figyeltek meg a betegeknél, köztük a következőket (a < 65 éves, 65-75 éves és ≥ 75 éves betegeknél sorrendben bemutatott százalékarányok): thrombocytopenia (60%, 74% és 91%), anaemia (16%, 17% és 29%), diarrhoea (21%, 27% és 47%) és fáradtság (18%, 28% és 47%).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatok alatt korlátozott mennyiségű, túladagolással kapcsolatos tapasztalatról számoltak be. Az észlelt mellékhatások konzisztensek voltak a biztonságossági profillal, és az események elsősorban haematológiai és emésztőrendszeri betegségek és tünetek voltak, mint például a thrombocytopenia, a pancytopenia, a hasmenés, a hányinger, a hányás és az étvágytalanság. Túladagolás esetén cardialis monitorozás és az elektrolitok és a thrombocytaszám vizsgálata végzendő, és szükség szerint szupportív kezelés adandó. Nem ismert, hogy a panobinosztát dializálható-e.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb daganatellenes szerek, ATC kód: L01XX42

Hatásmechanizmus

A Farydak egy hiszton-deacetiláz (HDAC) -inhibitor, ami nanomól/dm³-es koncentrációkban gátolja a HDAC-ok enzimaktivitását. A HDAC-ok katalizálják a hisztonok lizin-reziduumairól és bizonyos nem hiszton proteinekről az acetyl-csoportok eltávolítását. A HDAC-aktivitás gátlása a hisztonfehérjék fokozott acetylálódását, egy epigenetikus megváltozást eredményez, ami a kromatin fellazulását okozza, ami a transzkripció aktiválódásához vezet. *In vitro*, a panobinosztát az acetylált hisztonok és egyéb proteinek akkumulációját idézte elő, ezzel bizonyos transzformálódott sejtek sejtciklusának leállítását és/vagy apoptózisát indukálva. Az acetylált hisztonok emelkedett szintjét észlelték panobinosztáttal kezelt egerekből származó xenograftokban. Kimutatták, hogy a

panobinosztát citotoxikusabb a daganatsejteken, mint az egészséges sejteken.

Farmakodinámiás hatások

A daganatsejtek panobinosztáttal történő kezelése a H3 és H4 hisztonok acetilálódásának dózisfüggő növekedését eredményezte mind *in vitro*, mind a xenograft preklínikai állatmodellekben, ami a célpont gátlását mutatja. Emellett a panobinosztát-expozíció a p21CDKN1A (ciklin-dependens kináz-inhibitor 1/p21) tumorszuppresszor gén fokozott expresszióját váltotta ki, ami a sejtciklus G1 fázisban történő leállításának és a differenciálódásnak egy kulcsfontosságú mediátor génje.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Klinikai hatásosság a relabált és a relabált és refrakter myeloma multiplexes betegeknél (D2308 vizsgálat – Panorama 1)

A bortezomibbal és dexametazonnal kombinált panobinosztát hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus III. fázisú vizsgálatban, olyan relabált vagy relabált és refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegeknél értékelték, akik korábban már 1-3 kezelési protokollt kaptak.

A betegek bortezomibbal (1,3 mg/m², intravénásan alkalmazva) és dexametazonnal (20 mg) kombinált panobinosztátot kaptak (naponta egyszer 20 mg, szájon át bevéve, hetente három alkalommal, kéthetes kezelést tartalmazó, egyhetes kezelésmentes adagolási renddel). A kezelést maximum 16 cikluson keresztül adták (lásd 1. és 2. táblázat).

Összesen 768 beteget randomizáltak 1:1 arányban vagy a panobinosztát + bortezomib + dexametazon (n = 387) vagy a placebo + bortezomib + dexametazon (n = 381) karra, a bortezomib korábbi alkalmazása szerint [Igen (n = 336 (43,8%)), Nem (n = 432 (56,3%))] és a korábbi myeloma-elleni kezelési protokollok száma szerint [1 korábbi protokoll (n = 352 (45,8%)), 2–3 korábbi protokoll (n = 416 (54,2%))] stratifikálva. A demográfiai jellemzők és a betegség kiindulási jellegzetességei egyensúlyban voltak, és hasonlóak voltak a két vizsgálati kar között.

A medián életkor 63 év volt, tartomány: 28-84 év, a betegek 42,1%-a 65 évnél idősebb volt. A betegek összesen 53,0%-a volt férfi. A vizsgálati populáció 65,0%-a volt fehér bőrű, 30,2%-a ázsiai, és 2,9%-a fekete bőrű. A betegek 93%-ánál az ECOG-teljesítménystatusz 0-1 volt. A korábbi kezelések medián száma 1,0 volt. A betegek több mint fele (57,2%) esett át korábban összejt-transzplantáción, és a betegek 62,8%-a relabált a korábbi daganatellenes kezeléseket után (pl. melfalán 79,6%, dexametazon 81,1%, talidomid 51,2%, ciklofoszfamid 45,3%, bortezomib 43,0%, kombinált bortezomib és dexametazon 37,8%, lenalidomid 20,4%). A betegek több mint egyharmada (35,8%) relabált és refrakter volt a korábbi kezelésre.

A követés medián időtartama 28,75 hónap volt a panobinosztát + bortezomib + dexametazon karon, és 29,04 hónap volt a placebo + bortezomib + dexametazon karon.

Az elsődleges végpont az európai csontvelő-transzplantációs csoport módosított kritériumai (modified European Bone Marrow Transplant Group criteria – mEBMT) szerinti és a vizsgáló által értékelt progressziómentes túlélés (progression free survival – PFS) volt. A teljes betegpopuláció teljes analízisen (full analysis set – FAS) alapuló progressziómentes túlélése statisztikailag szignifikáns módon különbözött a két terápiás kar között (stratifikált log-rang-próba $p < 0,0001$, 37%-os becsült kockázatsökkenés mellett a panobinosztát + bortezomib + dexametazon-karon, szemben a placebo + bortezomib + dexametazon-karral (relatív házárd: 0,63 (95%-os CI: 0,52, 0,76)). A medián progressziómentes túlélés (95%-os CI) sorrendben 12,0 hónap (10,3, 12,9) és 8,1 hónap volt (7,6, 9,2).

A teljes túlélés (overall survival – OS) volt a legfontosabb másodlagos végpont. A teljes túlélés nem volt statisztikailag szignifikánsan eltérő a két kezelési csoport között. A panobinosztát + bortezomib + dexametazon-karon a medián teljes túlélés 40,3 hónap, a placebo + bortezomib + dexametazon-karon pedig 35,8 hónap volt (relatív házárd: 0,94 (95%-os CI: 0,78, 1,14)).

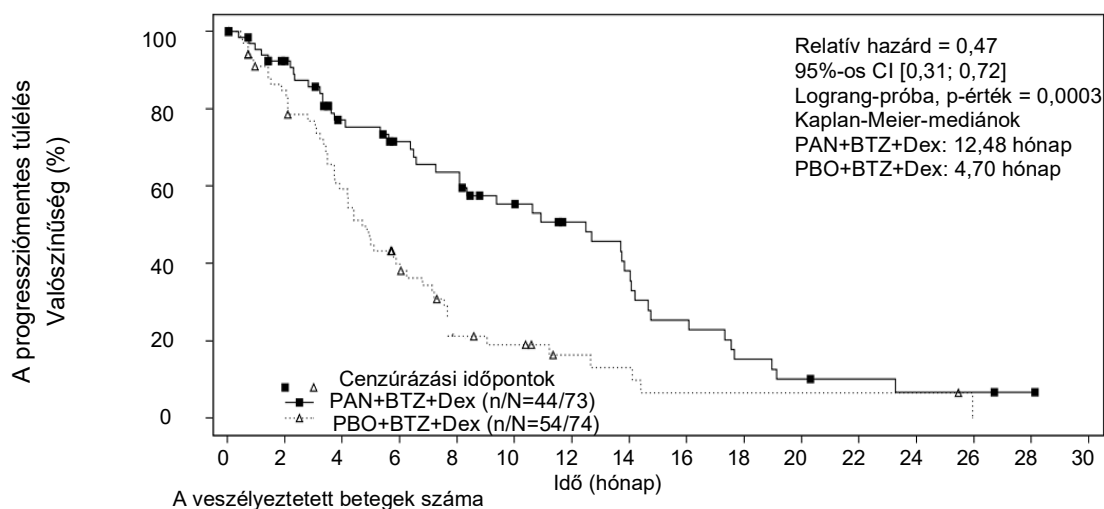
A korábban bortezomibbal és egy immunmoduláló szerrel végzett kezelést kapó betegek előre meghatározott alcsoportjából (N = 193) a betegek 73%-a kapott előzőleg legalább két kezelést. A betegek ezen alcsoportjában (N = 147) a kezelés medián időtartama 4,5 hónap volt a panobinosztát + bortezomib + dexametazon-karon és 4,8 hónap a placebo + bortezomib + dexametazon-karon. A progressziómentes túlélés medián időtartama (95%-os CI) 12,5 hónap (7,26, 14,03) volt a panobinosztát + bortezomib + dexametazon-karon, és 4,7 hónap (3,71, 6,05) a placebo + bortezomib + dexametazon-karon [relatív hazárd: 0,47 (0,31, 0,72)]. Ezeknél a betegeknél a korábbi kezelésekre medián száma 3 volt. A hatásossági eredményeket a 8. táblázat foglalja össze, és a progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéit a 2. ábra mutatja.

8. táblázat Progressziómentes túlélés a korábban legalább két, bortezomibot és egy immunmoduláló szert tartalmazó kezelést kapó betegeknél

	Farydak, bortezomib és dexametazon N = 73	Placebo, bortezomib és dexametazon N = 74
Progressziómentes túlélés		
Medián, hónapok [95%-os CI]	12,5 [7,26, 14,03]	4,7 [3,71, 6,05]
Relatív hazárd [95%-os CI] ¹	0,47 (0,31, 0,72)	

¹ A relatív hazárd a stratifikált Cox-modelből került kiszámításra

2. ábra A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle pontdiagramja a korábban legalább két, bortezomibot és egy immunmoduláló szert tartalmazó kezelést kapó, myeloma multiplexben szenvedő betegeknél



Idő (hónap)	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 = panobinosztát
PBO = placebo
BTZ = bortezomib
Dex = dexametazon

A korábban legalább két, bortezomibot és egy immunmoduláló szert tartalmazó kezelést kapó betegek (n = 147) alcsoportjában az EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) módosított kritériumai alkalmazásával számított teljes terápiás válaszarány 59% volt a panobinosztát + bortezomib + dexametazon karon, és 39% volt a placebo + bortezomib + dexametazon karon. A terápiás válaszarányok a 9. táblázatban kerülnek összefoglalásra.

9. táblázat A terápiás válaszarányok a korábban legalább két, bortezomibot és egy immunmoduláló szert tartalmazó kezelést kapó, myeloma multiplexben szenvedő betegeknél

	Farydak, bortezomib és dexametazon N = 73	Placebo, bortezomib és dexametazon N = 74
Teljes terápiás válaszarány [95%-os CI]	43 (59%) (46,8, 70,3)	29 (39%) (28, 51,2)
Teljes remisszió	6 (8%)	0
Közel teljes remisszió	10 (14%)	6 (8%)
Részleges remisszió	27 (37%)	23 (31%)

Klinikai hatásosság a bortezomib-refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegeknél (DUS71 vizsgálat – Panorama 2)

A DUS71 vizsgálat egy kétszakaszos, egykaros, nyílt elrendezésű, multicentrikus, II. fázisú vizsgálat volt, amelyben 55, olyan relabáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegnek adtak szájon át panobinosztátot (20 mg) – bortezomibbal (1,3 mg/m²) és dexametazonnal (20 mg) kombinálva – akik refrakterek voltak a bortezomibra, és korábban legalább 2 kezelési protokollt kaptak. A betegeknél egy immunmodulátor gyógyszert (lenalidomid vagy talidomid) kellett kapniuk. A bortezomib-refrakteritás definíciója a betegség bortezomib-tartalmú kezelés alatti, vagy az utolsó kezelést követő 60 napon belüli progressziója volt.

A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes terápiás válaszarány (overall response rate – ORR) 8 ciklusból álló kezelés utáni, mEBMT kritériumok szerinti értékelése volt.

A betegek korábban már erőteljes kezelést és több, korábbi protokollt kaptak (medián: 4; tartomány: 2-11). Mind az 55 beteget kezelték már korábban bortezomibbal, és legalább 1 immunmodulátor gyógyszert kaptak (lenalidomid: 98,2%, talidomid: 69,1%). A betegek többsége korábban transzplantációban részesült (63,6%).

A vizsgálati kezeléssel való expozíció medián időtartama 4,6 hónap volt (tartomány: 0,1-24,1 hónap). A betegek 34,5%-os teljes terápiás válaszarányt értek el (overall response rate, ORR, azaz \geq PR (részleges remisszió)) és 52,7%-uk ért el legalább minimális remissziót (\geq MR). A válaszreakció megjelenéséig eltelt medián időtartam 1,4 hónap volt, és a válaszreakció medián időtartam 6,0 hónap volt. A medián teljes túlélés 17,5 hónap volt.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Farydak vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől myeloma multiplexben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az előrehaladott daganatos betegeknél a panobinosztát gyorsan, és majdnem teljesen felszívódott, és 2 órán belül elérte a t_{max} -ot a szájon át történő alkalmazás után. A panobinosztát teljes orális biohasznosulása megközelítőleg 21% volt. Szájon át történő alkalmazás után a panobinosztát farmakokinetikai tulajdonságai a 10-30 mg-os dózistartományban lineárisnak tűnnek, de a magasabb dózisok mellett az AUC a dózissal arányosnál kisebb mértékben növekszik.

A teljes panobinosztát-expozíció és a betegek közötti variabilitás az étellel vagy anélkül történő bevétel mellett változatlan maradt, miközben étkezés mellett a $C_{max} < 45\%$ -kal csökkent, és a t_{max}

1-2,5 órával megnyúlt (pl. mind a normál, mind a magas zsírtartalmú reggeli mellett). Mivel az étel nem változtatta meg a teljes biohasznosulást (AUC), a panobinosztát a táplálkozásra való tekintet nélkül adható a daganatos betegeknek.

Eloszlás

A panobinosztát közepes mértékben (megközelítőleg 90%) kötődik a humán plazmafehérjékhez. Frakciója az erythrocytákban 0,60 *in vitro*, és a koncentrációtól független. A populációs farmakokinetikai analízis végső becslései alapján a panobinosztát eloszlási térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban (V_{dss}) megközelítőleg 1000 liter.

Biotranszformáció

A panobinosztát nagymértékben metabolizálódik, és a dózis nagy része azelőtt metabolizálódik, hogy elérné a szisztémás keringést. A panobinosztát biotranszformációjában érintett metabolikus útvonalak a redukció, a hidrolízis, az oxidáció és a glükuronidációs folyamatok. A panobinosztát oxidatív metabolizmusa kisebb jelentőségű szerepet játszik, és a dózis megközelítőleg 40%-a eliminálódik ezen az úton. A citokróm P450 3A4 (CYP3A4) a fő oxidációs enzim, a CYP2D6 és 2C19 potenciális, kisebb jelentőségű részvételével.

A panobinosztát képviseli a plazmában a gyógyszerrel összefüggő expozíció 6%–9%-át. A panobinosztát teljes farmakológiai aktivitásáért az anyavegyületet tartják felelősnek.

Elimináció

A [^{14}C]-panobinosztát egyetlen *per os* adagja után a betegeknél a beadott radioaktivitás 29–51%-a választódik ki a vizeletbe, és 44–77%-a a székletbe. A változatlan panobinosztát teszi ki a vizeletben lévő dózis < 2,5%-át, és a székletben lévő dózis < 3,5%-át, a fennmaradó részt metabolitok adják. A panobinosztát látszólagos renális clearance-e ($\text{CL}_{\text{R/F}}$) a 2,4–5,5 l/órás tartományba esett. A populációs farmakokinetikai analízis végső paraméterbecslései alapján a panobinosztát terminális felezési ideje megközelítőleg 37 óra.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek

A panobinosztátot 18 évesnél fiatalabb, myeloma multiplexben szenvedő betegeknél nem értékelték.

Idősek

A III. fázisú klinikai vizsgálatban a 387 beteg közül 162 volt 65 éves vagy idősebb. A panobinosztát plazmaexpozíciója a monoterápiában adott panobinosztáttal végzett vizsgálatok összesített adatai szerint, a 10 mg és 80 mg közé eső dózistartományban a 65 éves vagy fiatalabb betegeknél hasonló volt a 65 évnél idősebbekéhez.

Májkárosodásban szenvedő betegek

A májkárosodásnak a panobinosztát farmakokinetikai tulajdonságaira gyakorolt hatását egy I. fázisú vizsgálatban, 24, szolid tumoros, különböző mértékű májkárosodásban szenvedő betegnél értékelték. Az NCI-CTEP klasszifikáció szerinti enyhe és közepesen súlyos májkárosodás sorrendben 43%-kal és 105%-kal emelte a panobinosztát plazmaexpozícióját. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A vesekárosodásnak a panobinosztát farmakokinetikai tulajdonságaira gyakorolt hatását egy I. fázisú vizsgálatban, 37, előrehaladott szolid tumoros, különböző vesefunkciójú betegnél értékelték. A kiindulási vizelet-kreatinin-clearance alapján megállapított enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodás az enyhe, a közepesen súlyos vagy súlyos csoportokban nem emelte a panobinosztát plazmaexpozícióját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt dózistoxicitási vizsgálatok

A panobinosztát alkalmazása után patkányoknál és kutyáknál elsődleges toxicitási célszervekként az eritropoeticus, a myelopoeticus és a lymphaticus rendszert azonosították. A klinikumban megfigyelt humán AUC 0,07–2,2-szeresének megfelelő expozíciók mellett pajzsmirigy-, köztük hormonszintváltozásokat figyeltek meg kutyáknál (csökkent trijód-thyronin (T3)) és patkányoknál (csökkent trijód-thyronin (T3), tetrajód-thyronin (T4) (hímeknél) és pajzsmirigyserkentő hormon (TSH)).

Karcinogenezis és mutagenezis

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek a panobinosztáttal. A panobinosztátnál Ames-tesztel mutagén potenciált (Ames-tesztel), valamint a humán perifériás vér lymphocytákban endo-reduplikációs hatásokat (*in vitro* vizsgálatokban) igazoltak, továbbá *in vivo* DNS-károsító hatást figyeltek meg egy, egér-lymphoma-L5178Y-sejteken végzett COMET vizsgálatban és egy, egér-csontvelősejteken végzett dóziszfüggő molekuláris mechanizmus vizsgálatban. Az *in vitro* és az *in vivo* eredmények a farmakológiai hatásmechanizmusnak tulajdoníthatók.

Reprodukciós toxicitás

Nőstény patkányoknál a korai felszívódás növekedését észlelték (≥ 30 mg/kg-os dózisok). A klinikumban megfigyelt humán AUC 0,41–0,69-szorosának megfelelő expozíciók mellett kutyáknál a szekréciós granulomok csökkenése által kísért prostataatrophiát, valamint testicularis degeneratiót, oligospermiát és megnövekedett mennyiségű epididymalis debrist észleltek, ami egy 4 hetes regenerációs időszak után nem volt teljes egészében reverzibilis.

Állatkísérletek adatai alapján annak valószínűsége, hogy a panobinosztát növeli mind a magzati halálozás, mind a csontvázfejlődési rendellenességek kockázatát, várhatóan magas. A klinikumban megfigyelt humán AUC 0,25-szorosának megfelelőnél magasabb expozíciók mellett embrio-foetális letalitást és a csontvázrendellenességek növekedését (számfeletti sternum-szegmentumok, számfeletti bordák, a minor skeletalis variációk gyakoribbá válása, késői elcsontosodás és a sternum-szegmentumok variációi) észlelték.

A panobinosztátnak a vajúdsra, a posztnatális növekedésre és érésre gyakorolt hatásait állatkísérletekben nem vizsgálták.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulatartalom

magnézium-sztearát
mannit
mikrokristályos cellulóz
hidegen duzzadó keményítő (kukorica)

Kapszulahéj

Farydak 10 mg kemény kapszula

zselatin
titán-dioxid (E171)
brillantkék FCF (E133)
sárga vas-oxid (E172)

Farydak 15 mg kemény kapszula

zselatin
titán-dioxid (E171)
sárga vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)

Farydak 20 mg kemény kapszula

zselatin
titán-dioxid (E171)
vörös vas-oxid (E172)

Jelölőfesték

fekete vas-oxid (E172)
propilénglikol (E1520)
sellak máz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

6 kapszulát tartalmazó, PVC/PCTFE/Alu buborékcsomagolás.

6, 12 vagy 24 kapszulát tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Farydak 10 mg kemény kapszula

EU/1/15/1023/001-003

Farydak 15 mg kemény kapszula

EU/1/15/1023/004-006

Farydak 20 mg kemény kapszula

EU/1/15/1023/007-009

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. augusztus 28.

A forgalomba hozatali engedély megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Farydak forgalomba hozatala előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagállamban meg kell egyeznie a nemzeti hatósággal az oktatóprogram tartalmáról és formájáról, beleértve a kommunikációs médiát, az elosztás módját és a program minden egyéb aspektusát.

Az oktatóprogramnak a gyógyszerelési hiba kockázatára is fel kell hívni a figyelmet.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja biztosítja, hogy minden, a Farydak-ot forgalmazó tagállamban minden a Farydak-ot várhatóan alkalmazó beteg/gonozó hozzáférést kap az alábbi

oktatócsomaghoz/megkapja az alábbi oktatócsomagot:

- Beteg információs csomag

A beteg információs csomagnak az alábbiakat kell tartalmaznia:

- Betegtájékoztató
- Beteg „compliance” kártya
- **A beteg „compliance” kártyának** az alábbi kulcsfontosságú információkat kell tartalmaznia:
 - Hogyan ismerjük meg a „compliance” kártyát: ez a szakasz általánosságban mutatja be a „compliance” kártyát és annak célját.
 - Hogyan alkalmazzuk a „compliance” kártyát: ez a szakasz általánosságnak mutatja be a „compliance” kártya alkalmazását.
 - Hogyan alkalmazzuk a gyógyszert az előírásoknak megfelelően: ez a szakasz a „compliance” kártya kitöltéséhez ad útmutatást.
 - Arra vonatkozó ajánlás, hogy a „compliance” kártyát minden vizsgálatra hozza magával: ez a szakasz arra emlékezteti a beteget, hogy a „compliance” kártyát minden orvosi vizsgálatra hozza magával.
 - Egy olyan táblázat, amely a ciklus minden napjának gyógyszerelését leírja, beleértve a szünetet is, hogy a beteg lejegyezze az alkalmazott gyógyszerelést.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Farydak 10 mg kemény kapszula
panobinosztát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg panobinosztátnak megfelelő vízmentes panobinosztát-laktátot tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

6 kapszula
12 kapszula
24 kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus: óvatosan kezelendő.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Farydak 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Farydak 10 mg kapszula
panobinosztát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Secura Bio Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

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

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Farydak 15 mg kemény kapszula
panobinosztát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg panobinosztátnak megfelelő vízmentes panobinosztát-laktátot tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

6 kapszula
12 kapszula
24 kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus: óvatosan kezelendő.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Farydak 15 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Farydak 15 mg kapszula
panobinosztát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Secura Bio Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

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

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Farydak 20 mg kemény kapszula
panobinosztát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg panobinosztátnak megfelelő vízmentes panobinosztát-laktátot tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

6 kapszula
12 kapszula
24 kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus: óvatosan kezelendő.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Farydak 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Farydak 20 mg kapszula
panobinosztát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Secura Bio Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

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

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Farydak 10 mg kemény kapszula
Farydak 15 mg kemény kapszula
Farydak 20 mg kemény kapszula
panobinosztát

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Farydak és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Farydak szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Farydak-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Farydak-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Farydak és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Farydak?

A Farydak egy daganatellenes gyógyszer, hatóanyaga a panobinosztát, ami az úgynevezett pán-deacetiláz-gátló gyógyszerek csoportjába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Farydak?

A Farydak-ot a mielóma multiplexnek nevezett, a vérrák ritka típusában szenvedő felnőtt betegek kezelésére alkalmazzák. A mielóma multiplex a plazmasejtek (a vörsejtek egyik típusa) betegsége, amelyek ellenőrizetlenül növekednek a csontvelőben.

A Farydak gátolja a daganatos plazmasejtek szaporodását, és csökkenti a daganatsejtek számát.

A Farydak-ot mindig két másik gyógyszerrel, a bortezomibbal és a dexametazonnal együtt alkalmazzák.

Ha bármilyen további kérdése van a Farydak működésével vagy azzal kapcsolatban, hogy miért adták ezt Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

2. Tudnivalók a Farydak szedése előtt

Ne szedje a Farydak-ot:

- ha allergiás a panobinosztátra vagy a gyógyszer (6. Pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Gondosan kövesse kezelőorvosa összes utasítását.

A Farydak szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha májbetegsége van, vagy valaha májbetegsége volt.
- ha szívbetegsége van, vagy probléma van a szívverésével, mint például a szívritmuszavar vagy egy hosszú QT-szindrómának nevezett betegség.
- ha baktériumok, vírusok vagy gombák okozta fertőzése van.
- ha emésztőrendszeri problémája van, mint például a hasmenés, hányinger vagy hányás.
- ha véralvadási zavara van.

Azonnal mondja el kezelőorvosának a Farydak-kezelés alatt:

- ha emésztőrendszeri probléma bármilyen tünetét észleli.
- ha májbetegség bármilyen tünetét észleli.
- ha egy fertőzés bármilyen tünetét észleli.
- ha szívbetegség bármilyen tünetét észleli.

A kísérő tünetek felsorolását a 4. „Lehetséges mellékhatások” pont tartalmazza.

Lehet, hogy kezelőorvosának változtatnia kell az Ön adagján, átmenetileg le kell állítania vagy végleg le kell állítania az Ön Farydak-kezelését abban az esetben, ha mellékhatásokat észlel.

A Farydak-kezelés alatti ellenőrzés

Rendszeresen vérvizsgálatokon kell átesnie a Farydak-kezelés alatt. Ezek célja, hogy:

- ellenőrizzék, milyen jól működik a mája (a bilirubin és a transzaminázok vérszintjének mérésével, ezeket az anyagokat a máj termeli).
- ellenőrizzék bizonyos sejtek számát az Ön vérében (fehérvérsejtek, vörösvértestek, vérlemezkék).
- ellenőrizzék a szervezetében lévő elektrolitok mennyiségét (mint például a kálium, a magnézium, foszfát).
- ellenőrizzék, mennyire működik jól a pajzsmirigye és az agyalapi mirigye (a pajzsmirigy hormonok vérszintjének mérésével).

A szívverésszámát is ellenőrizni fogják egy olyan készülékkel, ami a szív elektromos tevékenységét méri (EKG-nak nevezik).

Gyermekek és serdülők

A Farydak-ot gyermekeknél vagy 18 éves kor alatti serdülőknél nem alkalmazzák.

Egyéb gyógyszerek és a Farydak

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is, mint például a vitaminok vagy a gyógynövénykészítmények, mert ezek kölcsönhatásba léphetnek a Farydak-kal.

Különösképpen azt mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- a fertőzések, köztük a gombás fertőzések (mint például a ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol vagy pozakonazol) és bizonyos baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például az antibiotikumok, olyanok, mint a klaritromicin vagy telitromicin). A tüdőbaj kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például a rifabutin vagy a rifampicin.
- a görcsrohamok megszüntetésére alkalmazott gyógyszerek (epilepszia-ellenes szerek, mint például a karbamazepin, a ferfenazin, a fenobarbitál vagy a fenitoin).
- a HIV kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például a ritonavir, szakvinavir.
- a depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például a nefazodon.
- közönséges orbáncfű, egy, a depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövény-készítmény,
- a véralvadásgátló gyógyszerek, amiket antikoagulánsoknak is neveznek, mint például a warfarin vagy a heparin.
- a köhögés kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például a dextrometorfán.
- a szívritmuszavar kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például az amiodaron, dizopiramid,

- prokainamid, kinidin, propafenon vagy szotalol.
- gyógyszerek, amelyek nemkívánatos hatást gyakorolhatnak a szívre (úgynevezett QT-megnyúlás), mint például a klorokin, halofantrin, metadon, moxifloxacin, bepridil vagy pimozyd.
- a magas vérnyomás kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például a metoprolol vagy nebivolol.
- a súlyos, mentális betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például a riszperidon.
- az emlőrák kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például a tamoxifen.
- a hányinger és hányás kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például a dolaszetron, graniszetron, ondanszetron és tropiszetron. Ezek is nemkívánatos hatást gyakorolhatnak a szívre (QT-megnyúlás).
- a figyelemhiányos hiperaktivitás-zavar kezelésére alkalmazott gyógyszer, az atomoxetin.

Ezeket a gyógyszereket óvatosan kell alkalmazni, és előfordulhat, hogy a Farydak-kezelés alatt kerülnie kell ezeket. Ha ezeknek a gyógyszereknek bármelyikét szedi, lehet, hogy kezelőorvosa más gyógyszert rendel Önnek a Farydak-kezelés idejére.

Amennyiben nem biztos benne, hogy az Ön gyógyszerei a fent felsorolt gyógyszerek között vannak-e, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Farydak-kezelés alatt azt is el kell mondja kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha Önnek olyan egyéb gyógyszert írnak fel, amelyet még nem szedett.

A Farydak egyidejű bevétele étellel és itallal

Nem lehet csillaggyümölcsöt, gránátalmát vagy grépfrútot, vagy nem ihat gránátalmalevet vagy grépfrútlevet a Farydak-kezelése alatt, mivel ezek növelhetik a vérébe jutó gyógyszer mennyiségét.

Terhesség és szoptatás

A magzati elhalálózás vagy fejlődési rendellenesség kialakulásának lehetséges kockázata miatt a Farydak nem szedhető:

- Terhesség

A Farydak-ot nem szabad alkalmazni a terhesség ideje alatt, csak akkor, ha a lehetséges anyai előnyök felülmúlják a gyermekekre gyakorolt lehetséges kockázatokat. Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a Farydak terhesség alatti szedésének lehetséges kockázatait.

- Szoptatás

Ha Ön szoptat, tilos szednie a Farydak-ot.

Fogamzásgátlás nőknél és férfiaknál

A halál vagy fejlődési rendellenesség magzattal szemben fennálló potenciális kockázata miatt a Farydak szedése közben az alábbi fogamzásgátló módszereket kell alkalmaznia:

- Farydak-ot szedő nők esetén

Ha Ön szexuálisan aktív nő, a Farydak-kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végeznie, és a Farydak-kezelés alatt nagyon hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Ezt három hónapig az után is alkalmaznia kell, hogy abbahagyta a Farydak szedését. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, melyik a legjobb módszer az Ön számára. Ha egy hormonális fogamzásgátlót alkalmaz, kiegészítésként egy mechanikus fogamzásgátló módszert (például óvszert vagy méhszájsapkát) is alkalmaznia kell.

- Farydak-ot szedő férfiak esetén

Ha Ön szexuálisan aktív férfi, a Farydak-kezelés alatt óvszert kell alkalmaznia. Ezt hat hónapig az után is alkalmaznia kell, hogy abbahagyta a Farydak szedését. Ha az Ön partnere képes teherbe esni, neki is alkalmaznia kell egy nagyon hatásos fogamzásgátló módszert az Ön kezelése alatt, és még hat

hónapig azt követően. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha az Ön partnere teherbe esik, miközben Ön szedi a Farydak-ot, vagy az Ön Farydak-kezelését követő hat hónap alatt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Farydak kis mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha a gyógyszer szedése mellett szédülést érez, ne vezessen semmilyen járművet, és ne használjon semmilyen eszközt vagy gépet.

3. Hogyan kell szedni a Farydak-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szednie?

- A Farydak-ot 21 napon keresztül kell szedni (2 hétig szedni, 1 hét szünettel) – ezt nevezik terápiás ciklusnak.
- Nem kell szednie a gyógyszert minden nap!
- Kezelőorvosa javaslata alapján a Farydak adagja naponta egyszer szedett, vagy 20 mg, vagy 15 mg, vagy 10 mg, a 21 napos ciklus 1., 3., 5., 8., 10. és 12. napján.
- Ne szedje a Farydak-ot a 3. héten!
- A 3. hét után ismét egy új ciklust fog kezdeni, ahogy azt az alábbi 1. és 2. táblázat mutatja. Kérjük, az 1 - 8. ciklust az 1. táblázatban, a 9 - 16. ciklust a 2. táblázatban tanulmányozza át.

1. táblázat A Farydak szedésének javasolt adagolási rendje, bortezomibbal és dexametazonnal kombinálva (1 - 8. ciklus)

1 - 8. ciklus (3 hetes ciklusok)	1. hét Nap						2. hét Nap						3. hét
Farydak	1		3		5		8		10		12		Pihenő időszak
Bortezomib	1			4			8			11			Pihenő időszak
Dexametazon	1	2		4	5		8	9		11	12		Pihenő időszak

2. táblázat A Farydak szedésének javasolt adagolási rendje, bortezomibbal és dexametazonnal kombinálva (9-16. ciklus)

9 - 16. ciklus (3 hetes ciklusok)	1. hét Nap						2. hét Nap						3. hét
Farydak	1		3		5		8		10		12		Pihenő időszak
Bortezomib	1						8						Pihenő időszak
Dexametazon	1	2					8	9					Pihenő időszak

Kezelőorvosa pontosan meg fogja mondani Önnek, hogy hány Farydak kapszulát kell szednie. Ne változtasson az adagoláson anélkül, hogy nem beszélt kezelőorvosával.

A Farydak-ot naponta egyszer vegye be, minden nap ugyanabban az időpontban, de csak az előírt napokon!

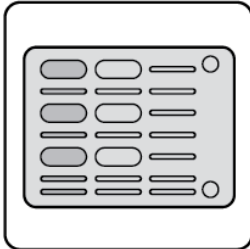
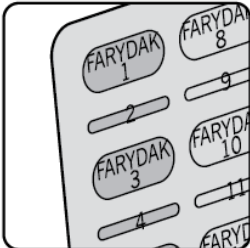
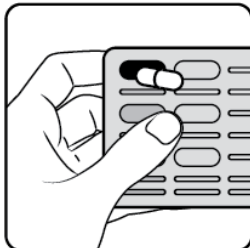
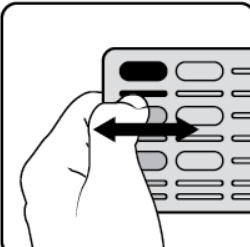
A gyógyszer szedése

- A kapszulákat egészben, egy pohár vízzel kell lenyelni.

- A gyógyszer bevehető étellel vagy anélkül is.
- A kapszulákat ne rágja össze, és ne törje össze.

Ha a Farydak kapszulák beszedése után hányás jelentkezik, a következő tervezett adagjáig ne vegyen be több kapszulát.

Hogyan kell alkalmazni a Farydak buborékcsoomagolást?

	<p>Egy Farydak buborékcsoomagolás = 3 hét = 1 ciklus</p>
	<p>A ciklus napjai számozva vannak a buborékcsoomagoláson. Vegyen be egy Farydak-ot az 1., 3. és 5., valamint a 8., 10. és 12. napon.</p>
	<p>Nyomja át a Farydak kapszulát a zseben az 1. hét 1., 3. és 5. napján, valamint a 2. hét 8., 10. és 12. napján.</p>
	<p>Azokon a napokon, amikor nem vesz be Farydak-ot, beleértve a 3. hét pihenő időszakát, karcolja meg a megfelelő üres üregeket a körmével, hogy nyomon tudja követni az Ön gyógyszereszedését.</p>

Mennyi ideig kell szedni a Farydak-ot?

Addig folytassa a Farydak szedését, amíg kezelőorvosa mondja Önnek. Ez egy 16 ciklusból álló (48 hetes) hosszan tartó kezelés. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön állapotát, hogy lássa, hogy a kezelés hatásos-e. Ha kérdése van azzal kapcsolatban, hogy mennyi ideig szedje a Farydak-ot, beszéljen kezelőorvosával vagy a gyógyszerészével.

Ha az előírtnál több Farydak-ot vett be

Ha véletlenül az előírtnál több kapszulát vett be, vagy véletlenül valaki más veszi be az Ön gyógyszerét, azonnal forduljon orvoshoz vagy menjen be egy kórházba! Vigye magával a csomagolást és ezt a betegájékoztatót. Gyógyszeres kezelésre lehet szüksége.

Ha elfelejtette bevenni a Farydak-ot

- Ha még nem telt el 12 óra azóta, hogy be kellett volna vennie a gyógyszert, vegye be az elfelejtett adagot, amint eszébe jut. Majd a szokásos módon folytassa a gyógyszer szedését.
- Ha több mint 12 óra telt el azóta, hogy be kellett volna vennie a gyógyszert, hagyja ki az elfelejtett adagot. Majd a szokásos módon folytassa a gyógyszer szedését.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Soha ne vegye be a Farydak elfelejtett adagját a „gyógyszermentes” napok egyikén, amikor nincs Farydak adag betervezve.

Számoljon be kezelőorvosának minden olyan adagról, amit elfelejtett bevenni bármelyik 21 napos kezelési ciklus alatt.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek

HAGYJA ABBA a Farydak szedését, és azonnal kérjen orvosi segítséget, ha az alábbiak bármelyikét észleli:

- nehézlégzés vagy nehezített nyelés, az arc, az ajkak, a nyelv vagy a garat feldagadása, erős bőrvizketés, vörös bőrkiütésekkel vagy kiemelkedő dudorokkal (egy allergiás reakció lehetséges tünetei).
- erős fejfájás, a végtagokon vagy az arcon kialakuló gyengeség vagy bénulás érzés, beszédzavar, hirtelen kialakuló tudatvesztés (idegrendszeri problémák lehetséges tünetei, mint például vérzés vagy vizenyő a koponyában vagy az agyban,
- gyorsult légzés, szédülés,
- hirtelen kialakuló vagy megsemmisítő erejű mellkasi fájdalom, fáradtság, szabálytalan szívverés (egy szívroham lehetőség tünetei),
- köhögés utáni véres köpet, vérzés folyadék szivárgása az orrból (a tüdőben lévő vérzés tünetei),
- vérhányás, fekete vagy véres széklet, friss vér ürülése a végbélnyíláson keresztül, rendszerint a székletben vagy a széklettel együtt (emésztőrendszeri vérzés tünetei),
- nehézlégzés, a száj körüli kékes elszíneződéssel, ami tudatvesztéshez vezethet (súlyos tüdőbetegség tünete),
- láz, mellkasi fájdalom, emelkedett szívverésszám, csökkent vérnyomás, légszomj vagy gyorsult légzés (vérmérgezés tünetei, ami szepszis néven is ismert),
- mellkasi fájdalom vagy kellemetlen érzés, a szívverésben bekövetkező változások (gyorsabb vagy lassabb), szívdobogásérzés, szédülés, ájulás, szédülés, az ajkak kékes elszíneződése, légszomj, az alsó végtagok vagy a bőr duzzanata (szívbetegségek tünetei),

Azonnal szóljon egy orvosnak vagy egy gyógyszerésznek, ha ezeknek a mellékhatásoknak bármelyikét észleli:

- gyomor- vagy hasi fájdalom, hányinger, hasmenés, hányás, fekete vagy véres széklet, székrekedés, gyomorégés, a has duzzanata vagy puffadása (emésztőrendszeri probléma tünetei),
- újonnan kialakuló vagy súlyosbodó tünetek, mint például a nyák felköhögésével járó vagy anélküli köhögés, láz, nehéz vagy fájdalmas légzés, sípoló légzés, légzéskor jelentkező mellkasi fájdalom, légszomj vagy nehézlégzés, vizelet közben jelentkező fájdalom vagy égő érzés, sürgető vizelet inger, véres vizelet (a tüdőben vagy a húgyutakban lévő fertőzés tünetei),
- fertőzések miatti láz, torokfájás vagy szájüregi fekélyek (az alacsony fehérvérsejtszám tünetei),
- a bőr alatt hirtelen kialakuló vérzés vagy véraláfutás (az alacsony vérlemezkesszám tünetei),
- hasmenés, hasi fájdalom, láz (a vastagbélgyulladás tünetei),
- szédülés, különösen a felálláskor (az alacsony vérnyomás tünete),
- szomjúság, csökkent vizeletmennyiség, fogyás, száraz, kipirult bőr, ingerlékenység (a kiszáradás tünetei),
- a bokák bedagadása (a vérben lévő alacsony albuminszint tünete, amit hipalbuminémiának is neveznek),

- fáradtság, viszketés, a bőr és a szemfehérje besárgulása, hányinger vagy hányás, étvágytalanság, fájdalom a has jobb oldalán, sötét vagy barna vizelet, a szokottnál könnyebben kialakuló vérzések vagy véraláfutások (májbetegség tünetei),
- erősen lecsökkent vizeletmennyiség, az alsó végtagok duzzanata (vesebetegség tünetei),
- izomgyengeség, izomgörcsök, szokatlan szívverés (a vér káliumszint megváltozásának tünetei).

További, lehetséges mellékhatások

Ha az alábbi mellékhatásoknak bármelyike súlyossá válik, szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének.

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- fáradtság, sápadt bőr. Ezek az alacsony vörösvértestszám tünetei lehetnek.
- csökkent étvágy vagy fogyás,
- elalvási vagy átalvási nehézség (álmatlanság),
- fejfájás,
- szédülés, fáradtság vagy gyengeség,
- hányás, hányinger, gyomorpanaszok, emésztési zavar,
- az alsó végtagok vagy a karok feldagadása,
- a foszfát vagy a nátrium csökkent vérszintje,

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- kis, folyadékkal telt hólyagokból álló kiütések, amelyek a kivörösödött bőrön, szájüregben vagy fogínyeken jelennek meg (egy potenciálisan súlyos vírusfertőzés tünetei),
- gyulladt fül, orrvérzés vagy a szemfehérje bevérvése, véraláfutás, fertőzés okozta bőrgyulladás (bőrkiütés, vörös bőr, ami eritéma néven is ismert),
- hasi fájdalom, hasmenés, a has duzzanata vagy puffadása (a gyomornyálkahártya-gyulladás tünetei),
- szájpenész (a szájüreg élesztőgombák okozta fertőzése),
- szomjúság, megnövekedett vizeletmennyiség, fokozott étvágy fogyással (a magas vércukorszint tünetei),
- gyors testtömeg-növekedés, a kezek, a bokák a lábak vagy az arc feldagadása (a vízvisszatartás tünetei),
- csökkent kalciumszint a vérben, ami néha görcsökhöz vezet,
- a test ellenőrizhetetlen remegése,
- szívdobogásérzés,
- a tüdők által légzésekort keltett kattogó, hörgő vagy ropogó zaj,
- berepedezett, kicserepesedett ajkak,
- szájszárazság vagy az ízérezékelés megváltozása,
- szélgörcs,
- ízületi fájdalom vagy gyulladás,
- véres vizelet (vesebetegség tünete),
- a húgyhólyag feletti gyenge irányítás vagy az irányítás elvesztése következtében a vizeletelfolyás megakadályozásának képtelensége,
- hidegrázás,
- testtömeg-növekedés, fáradtság, hajhullás, izomgyengeség, hidegség érzés (a pajzsmirigy alulműködésének tünetei, ami hipotireózis néven is ismert),
- általános rossz közérzet,
- emelkedett húgysavszint a vérben,
- csökkent magnézium vérszint.
- a kreatinin nevű salakanyag emelkedett szintje a vérben
- az alanin-aminotranszferáz (ALT), aszpartát-aminotranszferáz (AST) vagy alkalikus foszfatáz (ALP) nevű májenzimek emelkedett vérszintje.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- vörös vagy bíborszínű, lapos, gombostűfejnyi pontok a bőr alatt.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Farydak-ot tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a buborécsomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert.
- Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
- A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
- Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a csomagolás bármilyen sérülését észleli vagy az a megbontás bármilyen jelét mutatja.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Farydak?

- A Farydak hatóanyaga a panobinosztát.
- Minden Farydak 10 mg kemény kapszula 10 mg panobinosztáttal egyenértékű vízmentes panobinosztát-laktátot tartalmaz. Egyéb összetevők: magnézium-sztearát, mannit, mikrokristályos cellulóz, hidegduzzadó keményítő, zselatin, titán-dioxid (E171), brillantkék FCF (E133), sárga vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172), propilén-glikol (E1520), sellak máz.
- Minden Farydak 15 mg kemény kapszula 15 mg panobinosztáttal egyenértékű vízmentes panobinosztát-laktátot tartalmaz. Egyéb összetevők: magnézium-sztearát, mannit, mikrokristályos cellulóz, hidegduzzadó keményítő, zselatin, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172), propilén-glikol (E1520), sellak máz.
- Minden Farydak 20 mg kemény kapszula 20 mg panobinosztáttal egyenértékű vízmentes panobinosztát-laktátot tartalmaz. Egyéb összetevők: magnézium-sztearát, mannit, mikrokristályos cellulóz, hidegduzzadó keményítő, zselatin, titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172), propilén-glikol (E1520), sellak máz.

Milyen a Farydak külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Farydak 10 mg kemény kapszula világoszöld, nem átlátszó kapszula (15,6–16,2 mm), ami fehér vagy majdnem fehér port tartalmaz, a kapszula kupakon fekete tintával írt „LBH 10 mg” sugárirányú jelzéssel, és a kapszula testen két, fekete tintával írt, sugárirányú sávval, buborécsomagolásban. A Farydak 15 mg kemény kapszula narancssárga, nem átlátszó kapszula (19,1–19,7 mm), ami fehér vagy majdnem fehér port tartalmaz, a kapszula kupakon fekete tintával írt „LBH 15 mg” sugárirányú jelzéssel, és a kapszula testen két, fekete tintával írt, sugárirányú sávval, buborécsomagolásban. A Farydak 20 mg kemény kapszula vörös, nem átlátszó kapszula (19,1–19,7 mm), ami fehér vagy majdnem fehér port tartalmaz, a kapszula kupakon fekete tintával írt „LBH 20 mg” sugárirányú jelzéssel, és a kapszula testen két, fekete tintával írt, sugárirányú sávval, buborécsomagolásban.

Az alábbi kiserelések léteznek: 6, 12 vagy 24 kapszulát tartalmazó buborécsomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Írország

Gyártó

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

IV. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilanciái kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a panobinosztátra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e(t) (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

Tekintettel a szakirodalomban megtalálható, *in vivo* dózisfüggő molekuláris mechanizmus vizsgálatból származó adatokra, amely DNS-károsító hatást mutatott ki egerek csontvelősejtjeiben, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a panobinosztátot tartalmazó termékek alkalmazási előírásának 5.3 pontjában található meglévő megfogalmazást ki kell egészíteni ezen információval.

Az emberi használatra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A panobinosztátra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a panobinosztát hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.