

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Farydak 10 mg kietosios kapsulės
Farydak 15 mg kietosios kapsulės
Farydak 20 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Farydak 10 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra bevandenio panobinostato laktato, atitinkančio 10 mg panobinostato (*panobinostatum*).

Farydak 15 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra bevandenio panobinostato laktato, atitinkančio 15 mg panobinostato (*panobinostatum*).

Farydak 20 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra bevandenio panobinostato laktato, atitinkančio 20 mg panobinostato (*panobinostatum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė).

Farydak 10 mg kietosios kapsulės

Šviesiai žalios spalvos nepermatoma kietoji želatinos kapsulė (15,6–16,2 mm), kurios viduje yra baltų ar beveik baltų miltelių; ant jos dangtelio juodu rašalu apskritimu užrašyta „LBH 10 mg“, o ant korpuso juodu rašalu apskritimu nupieštos dvi juostos.

Farydak 15 mg kietosios kapsulės

Oranžinės spalvos nepermatoma kietoji želatinos kapsulė (19,1–19,7 mm), kurios viduje yra baltų ar beveik baltų miltelių; ir ant jos dangtelio juodu rašalu apskritimu užrašyta „LBH 15 mg“, o ant korpuso juodu rašalu apskritimu nupieštos dvi juostos.

Farydak 20 mg kietosios kapsulės

Raudonos spalvos nepermatoma kietoji želatinos kapsulė (19,1–19,7 mm), kurios viduje yra baltų ar beveik baltų miltelių; ant jos dangtelio juodu rašalu apskritimu užrašyta „LBH 20 mg“, o ant korpuso juodu rašalu apskritimu nupieštos dvi juostos.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Farydak, derinyje su bortezomibu ir deksametazonu yra skirtas gydyti pasikartojančia ir/arba gydymui

atsparia daugine mieloma sergančius pacientus, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas ne mažiau kaip dviem režimais, įskaitant bortezomibu ir imuninę sistemą moduliuojančiu preparatu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Farydak turi paskirti gydytojas, turintis gydymo nuo vėžio patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė panobinostato dozė yra 20 mg, vaistinio preparato vartojama per burną kartą per parą 1-ąją, 3-iąją, 5-ąją, 8-ąją, 10-ąją ir 12-ąją dienomis 21 dienos trukmės ciklais. Pacientams iš pradžių reikia skirti aštuonis gydymo ciklus. Pacientams, kuriems pasireiškia klinikinė nauda, rekomenduojama tęsti gydymą skiriant papildomus aštuonis ciklus. Viso gydymo trukmė yra iki 16 ciklų (48 savaitių).

Panobinostato skiriama kartu su bortezomibu ir deksametazonu, kaip nurodyta 1 ir 2 lentelėse. Prieš pradedant gydymą šiuo deriniu reikia patikslinti bortezomibo ir deksametazono preparato charakteristikų santraukas (PCS) ir įvertinti, ar nereikėtų mažinti šių vaistinių preparatų dozių.

Rekomenduojama bortezomibo dozė yra 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto, ji skiriama injekcijos būdu. Rekomenduojama deksametazono dozė yra 20 mg, ji vartojama per burną gerai pavalgus.

1 lentelė. Rekomenduojama panobinostato dozavimo schema derinyje su bortezomibu ir deksametazonu (1-8 ciklai)

1-8 ciklai (3 savaitių trukmės ciklai)	1-oji savaitė Dienos						2-oji savaitė Dienos						3-ioji savaitė
Farydak	1		3		5		8		10		12		Pertraukos laikotarpis
Bortezomibas	1			4			8			11			Pertraukos laikotarpis
Deksametazonas	1	2		4	5		8	9		11	12		Pertraukos laikotarpis

2 lentelė. Rekomenduojama panobinostato dozavimo schema derinyje su bortezomibu ir deksametazonu (9-16 ciklai)

9-16 ciklai (3 savaitių trukmės ciklai)	1-oji savaitė Dienos						2-oji savaitė Dienos						3-ioji savaitė
Farydak	1		3		5		8		10		12		Pertraukos laikotarpis
Bortezomibas	1						8						Pertraukos laikotarpis
Deksametazonas	1	2					8	9					Pertraukos laikotarpis

Būklės stebėjimo rekomendacijos

Bendrasis kraujo tyrimas

Prieš pradedant gydymą panobinostatu būtina atlikti bendrąjį kraujo tyrimą. Prieš pradedant gydymą trombocitų skaičius turi būti $\geq 100 \times 10^9/l$, o absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) $\geq 1,0 \times 10^9/l$.

Gydymo metu reikia dažnai kartoti bendrąjį kraujo tyrimą (ypač prieš kiekvieną bortezomibo injekciją, t. y., 1-ąją, 4-ąją, 8-ąją ir 11-ąją dienomis 1-8-ojo ciklo metu bei 1-ąją ir 8-ąją dienomis 9-16-ojo ciklo metu), ypatingai stebint dėl trombocitopenijos pasireiškimo (žr. 4.4 skyrių). Prieš pradedant skirti bet kurį gydymo panobinostatu derinį su bortezomibu ir deksametazonu ciklą,

trombocitų skaičius turi būti bent $\geq 100 \times 10^9/l$ (žr. 4.4 skyrių). Reikėtų apsvarstyti papildomų bendrųjų kraujo tyrimų atlikimo galimybę „pertraukos laikotarpiu“ (pvz., 15-ąją ir (arba) 18-ąją dienomis), ypač pacientams ≥ 65 metų ir tiems pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą trombocitų skaičius buvo mažesnis kaip $150 \times 10^9/l$.

EKG

Vartojant panobinostato gali pailgėti QTc intervalas (žr. 4.4 skyrių). Todėl prieš pradedant gydymą ir vėliau periodiškai prieš kiekvieną gydymo ciklą reikia užregistruoti EKG. Prieš pradedant gydymą panobinostatu QTcF intervalas turi būti <480 ms (žr. toliau poskyrį apie dozės koregavimą ir 4.4 skyrių).

Elektrolitų kiekis kraujyje

Prieš pradedant gydymą ir vėliau periodiškai, kai bus kliniškai reikalinga, reikia ištirti elektrolitų, ypač kalio, magnio ir fosfatų, kiekius kraujyje, ypač viduriuojantiems pacientams. Pakitusius elektrolitų kiekius reikia koreguoti, kaip kliniškai reikalinga (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų funkcijos tyrimų rodmenys

Prieš pradedant gydymą ir vėliau periodiškai, kai kliniškai reikalinga, reikia ištirti kepenų funkciją, ypač tiems pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi (žr. 4.4 skyrių).

Skydliaukės funkcijos tyrimų rodmenys

D2308 tyrimo metu pacientams, kuriems buvo skirta panobinostato, borteomibo ir deksametazono, pasireiškė nesunki hipotirozė; kai kuriems pacientams prireikė skirti gydymą (žr. 4.4 skyrių). Pacientams reikia stebėti skydliaukės ir posmegeninės liaukos funkcijas, tiriant jų hormonų (pvz., laisvojo T4 ir TTH) koncentracijas, kai kliniškai reikalinga.

Dozės koregavimas

Atsižvelgiant į individualų vaistinio preparato toleravimą, gali reikėti koreguoti dozę ir (arba) dozavimo schemą. Pacientui patyrus nepageidaujamų reakcijų, remiantis klinikine situacija reikia priimti sprendimą, kaip toliau tęsti gydymą.

Jeigu prireiks mažinti vaistinio preparato dozę, panobinostato dozę reikia mažinti laipsniškai po 5 mg (t. y., nuo 20 mg iki 15 mg arba nuo 15 mg iki 10 mg). Dozės negalima sumažinti iki mažiau kaip 10 mg, taip pat reikia išlaikyti tokią pat gydymo schemą (3 savaitių trukmės gydymo ciklus).

Trombocitopenija

Prieš kiekvienos borteomibo dozės vartojimą reikia ištirti trombocitų skaičių (t. y., 1-ąją, 4-ąją, 8-ąją ir 11-ąją dienomis 1-8-ojo ciklo metu, žr. 1 lentelę, bei 1-ąją ir 8-ąją dienomis 9-16-ojo ciklo metu, žr. 2 lentelę). Jeigu pacientui pasireiškia trombocitopenija, gali prireikti laikinai nutraukti panobinostato vartojimą ir sumažinti kitą jo dozę (žr. 3 lentelę). Jeigu paciento trombocitų skaičius $<50 \times 10^9/l$ (besikomplikuojantis kraujavimu) arba $<25 \times 10^9/l$, gydymą Farydak reikia laikinai nutraukti; gydymą galima atnaujinti sumažinus vaistinio preparato dozę, kai trombocitopenija sumažėja iki $\geq 50 \times 10^9/l$ trombocitų skaičiaus. Trombocitų skaičių reikia tirti bent du kartus per savaitę, kol jis tampa $\geq 50 \times 10^9/l$. Gali prireikti trombocitų perpylimo, jei bus kliniškai reikalinga (žr. 4.4 skyrių). Gali tekti apsvarstyti gydymo nutraukimo visam laikui klausimą, jeigu trombocitopenija neatsistato, nepaisant toliau aprašyto gydymo modifikavimo ir (arba) jeigu pacientui reikia kartotinių trombocitų perpylimų. Be to, gali reikėti apsvarstyti borteomibo dozės koregavimo klausimą (žr. borteomibo PCS ir 3 lentelę).

3 lentelė. Rekomenduojamas dozės keitimas pasireiškus trombocitopenijai

Trombocitopenijos laipsnis vaistinio preparato vartojimo dieną	Pradinės panobinostato dozės keitimas	Panobinostato dozė būklei pagerėjus iki 2-ojo laipsnio trombocitopenijos ($\geq 50 \times 10^9/l$)	Pradinės bortezomibo dozės keitimas	Bortezomibo dozė būklei pagerėjus iki 2-ojo laipsnio trombocitopenijos ($\geq 50 \times 10^9/l$)	
				Praleista 1 dozė	Praleista daugiau kaip 1 dozė
3-iojo laipsnio trombocitų $< 50 \times 10^9/l$ su kraujavimu	Praleisti dozės vartojimą	Vartojimą atnaujinti skiriant mažesnę dozę	Praleisti dozės vartojimą	Vartojimą atnaujinti skiriant tokią pat dozę	Vartojimą atnaujinti skiriant mažesnę dozę
4-ojo laipsnio trombocitų $< 25 \times 10^9/l$	Praleisti dozės vartojimą	Vartojimą atnaujinti skiriant mažesnę dozę	Praleisti dozės vartojimą	Vartojimą atnaujinti skiriant tokią pat dozę	Vartojimą atnaujinti skiriant mažesnę dozę

Toksinis poveikis virškinimo traktui

Panobinostato vartojantiems pacientams labai dažnai pasireiškia toksinis poveikis virškinimo traktui. Pacientams, kuriems pasireiškia viduriavimas ir pykinimas ar vėmimas, gali reikėti laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą ar sumažinti jo dozę, kaip nurodyta 4 lentelėje.

4 lentelė. Rekomenduojamas dozės keitimas pasireiškus toksiniam poveikiui virškinimo traktui

Nepageidaujama reakcija	Sunkumo laipsnis vaistinio preparato vartojimo dieną	Pradinės panobinostato dozės keitimas	Panobinostato dozė būklei pagerėjus iki ≤ 1-ojo laipsnio	Pradinės bortezomibo dozės keitimas	Bortezomibo dozė būklei pagerėjus iki ≤ 1-ojo laipsnio
Viduriavimas	2-ojo laipsnio, nepaisant vaistinių preparatų nuo viduriavimo vartojimo	Praleisti dozės vartojimą	Vartojimą atnaujinti skiriant tokią pat dozę	Praleisti dozės vartojimą	Vartojimą atnaujinti skiriant mažesnę dozę arba skirti kartą per savaitę
	3-iojo laipsnio, nepaisant vaistinių preparatų nuo viduriavimo vartojimo	Praleisti dozės vartojimą	Vartojimą atnaujinti skiriant mažesnę dozę	Praleisti dozės vartojimą	Vartojimą atnaujinti skiriant mažesnę dozę arba skirti tokią pat dozę, bet kartą per savaitę
	4-ojo laipsnio, nepaisant vaistinių preparatų nuo viduriavimo vartojimo	Visam laikui nutraukti vaistinio preparato vartojimą		Visam laikui nutraukti vaistinio preparato vartojimą	

Pasireiškus pirmiesiems pilvo spazmų, skystų išmatų požymiams ar prasidėjus viduriavimui, pacientui rekomenduojama paskirti vaistinių preparatų nuo viduriavimo (pvz., loperamido).

Pasireiškus 3-iojo laipsnio pykinimui arba 3-iojo ar 4-ojo laipsnių vėmimui, nepaisant skiriamų vaistinių preparatų nuo pykinimo, panobinostato vartojimą reikia laikinai nutraukti; gydymą galima atnaujinti skiriant mažesnę vaistinio preparato dozę, kai būklė pagerėja iki 1-ojo laipsnio.

Gydytojo pasirinkimu ir vadovaujantis vietine medicinos praktika, reikia skirti profilaktinį gydymą vaistiniais preparatais nuo pykinimo (žr. 4.4 skyrių).

Neutropenija

Pasireiškus neutropenijai gali reikėti laikinai ar visam laikui sumažinti vaistinio preparato dozę. Nurodymai apie tai, kaip laikinai nutraukti panobinostato vartojimą ar sumažinti jo dozę, pateikti 5 lentelėje.

5 lentelė. Rekomenduojamas dozės keitimas pasireiškus neutropenijai

Neutropenijos laipsnis vaistinio preparato vartojimo dieną	Pradinės panobinostato dozės keitimas	Panobinostato dozė neutropenijai palengvėjus iki ≤ 2-ojo laipsnio ($<1,5-1,0 \times 10^9/l$)	Pradinės bortezomibo dozės keitimas	Bortezomibo dozė neutropenijai palengvėjus iki ≤ 2-ojo laipsnio ($<1,5-1,0 \times 10^9/l$)
3-iojo laipsnio neutropenija ($<1,0-0,5 \times 10^9/l$)	Praleisti dozės vartojimą	Vartojimą atnaujinti skiriant tokią pat dozę	Praleisti dozės vartojimą	Vartojimą atnaujinti skiriant tokią pat dozę
4-ojo laipsnio neutropenija ($<0,5 \times 10^9/l$) arba febrili neutropenija ($<1,0 \times 10^9/l$ ir karščiavimas $\geq 38,5^\circ C$)	Praleisti dozės vartojimą	Vartojimą atnaujinti skiriant mažesnę dozę	Praleisti dozės vartojimą	Vartojimą atnaujinti skiriant tokią pat dozę

Pasireiškus 3-iojo ar 4-ojo laipsnių neutropenijai, gydytojai turėtų apsvarstyti augimo faktorių (pvz., G-CSF) paskyrimo klausimą, remdamiesi vietinėmis gairėmis. Gali tekti apsvarstyti gydymo nutraukimo visam laikui klausimą, jeigu neutropenija nesumažėja, nepaisant dozės koregavimo ir (arba) nepaisant gydymo granulocitų kolonijas stimuliuojančiuoju faktoriu paskyrimo pagal vietinės medicinos praktikos bei gydymo gaires, ir (arba) pasireiškus sunkioms antrinėms infekcijoms.

QTc intervalo pailgėjimas

Prieš pradėdant gydymą panobinostatu nustatčius ilgą QT intervalą ($QTcF \geq 480$ ms), vaistinio preparato vartojimą reikia atidėti, kol vidutinis $QTcF$ intervalas iki dozės vartojimo taps <480 ms. Be to, prieš pradėdant skirti gydymą Farydak, reikia koreguoti bet kokius kalio, magnio ar fosfatų kiekių serume nuokrypius (žr. 4.4 skyrių). Nustatčius pailgėjusį QT intervalą gydymo metu:

- reikia praleisti dozės vartojimą, jeigu $QTcF$ intervalas yra ≥ 480 ms arba daugiau kaip 60 ms viršija prieš pradėdant gydymą nustatytas reikšmes;
- jeigu QT intervalo pailgėjimas išnyksta per 7 dienas, gydymą reikia atnaujinti skiriant ankstesnę dozę (kai QT intervalo pailgėjimas nustatytas pirmą kartą) arba skiriant mažesnę dozę (kai QT intervalo pailgėjimas nustatytas pakartotinai);
- jeigu QT intervalo pailgėjimas neišnyksta per 7 dienas, gydymą reikia visam laikui nutraukti;
- jeigu bet kuri nustatyta $QTcF$ intervalo reikšmė yra didesnė kaip 500 ms, gydymą Farydak reikia visam laikui nutraukti.

Kitos nepageidaujamos vaistinio preparato sukeltos nepageidaujamos reakcijos

Pacientams, kuriems pasireiškia sunkių nepageidaujamų vaistinio preparato sukeltų nepageidaujamų reakcijų, kitokių nei trombocitopenija, toksinis poveikis virškinimo traktui, neutropenija ar QTc intervalo pailgėjimas, reikia laikytis toliau pateiktų rekomendacijų:

- pakartotinai pasireiškus 2-ojo laipsnio pagal CTC toksiniam poveikiui arba pasireiškus 3-iojo ar 4-ojo laipsnių pagal CTC reiškiniui – praleisti dozės vartojimą, kol būklė pagerės iki ≤ 1 -ojo laipsnio pagal CTC, ir gydymą atnaujinti skiriant mažesnę dozę;
- pakartotinai pasireiškus 3-iojo ar 4-ojo laipsnių pagal CTC toksiniam poveikiui – galima apsvarstyti tolesnį dozės mažinimą, kai nepageidaujama reakcija palengvėjo iki ≤ 1 -ojo laipsnio pagal CTC.

Specialios pacientų grupės

Pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi

Vėžiu sergantiems pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų veiklos sutrikimas, panobinostato ekspozicija plazmoje nepakinta. Todėl pradinės vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia. Panobinostato vartojimas nebuvo tirtas pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), ir pacientams, kuriems atliekamos dializės (žr. 5.2 skyrių).

Pacientai, kurių kepenų veikla sutrikusi

Klinikinio tyrimo su vėžiu sergančiais pacientais, kurių kepenų veikla buvo sutrikusi, metu nustatyta, kad panobinostato ekspozicija plazmoje padidėjo 43 % (1,4 karto) ir 105 % (2 kartais), atitinkamai, tiems pacientams, kuriems buvo nesunkus ir vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas.

Pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų veiklos sutrikimas, gydymą reikia pradėti skiriant mažesnę 15 mg panobinostato dozę pirmojo gydymo ciklo metu. Atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja vaistinį preparatą, galima apsvarstyti dozės didinimo nuo 15 mg iki 20 mg klausimą. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, gydymą reikia pradėti skiriant mažesnę 10 mg panobinostato dozę pirmojo gydymo ciklo metu. Atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja vaistinį preparatą, galima apsvarstyti dozės didinimo nuo 10 mg iki 15 mg klausimą. Gydymo panobinostato metu reikia dažniau stebėti šių pacientų būklę, ypatingai dozės didinimo laikotarpiu. Panobinostato negalima skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas, kadangi vaistinio preparato vartojimo patirties šiems pacientams ir saugumo duomenų nėra. Taip pat reikia apsvarstyti bortezomibo dozės keitimo klausimą (žr. bortezomibo PCS ir 6 lentelę).

6 lentelė. Rekomenduojamas pradinės dozės keitimas pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi

Kepenų veiklos sutrikimo laipsnis*	Bilirubino kiekis	SGOT (AST) aktyvumas	Pradinės panobinostato dozės keitimas	Pradinės bortezomibo dozės keitimas
Nesunkus	$\leq 1,0 \times \text{VNR}$	$> \text{VNR}$	Panobinostato dozę reikia sumažinti iki 15 mg pirmojo gydymo ciklo metu. Atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja vaistinį preparatą, apsvarstyti dozės didinimą iki 20 mg kitų ciklų metu.	Nereikia
	$> 1,0 \times \text{VNR}$ ir $\leq 1,5 \times \text{VNR}$	Bet koks		
Vidutinio sunkumo	$> 1,5 \times \text{VNR}$ ir $\leq 3,0 \times \text{VNR}$	Bet koks	Panobinostato dozę reikia sumažinti iki 10 mg pirmojo gydymo ciklo metu. Atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja vaistinį preparatą, apsvarstyti dozės didinimą iki 15 mg kitų ciklų metu.	Bortezomibo dozę reikia sumažinti iki $0,7 \text{ mg/m}^2$ pirmojo gydymo ciklo metu. Atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja vaistinį preparatą, apsvarstyti dozės didinimą iki $1,0 \text{ mg/m}^2$ ar tolesnį dozės mažinimą iki $0,5 \text{ mg/m}^2$ kitų ciklų metu.
SGOT – serumo glutamo oksaloacetato transaminazė; AST – aspartato aminotransferazė; VNR – viršutinė normos reikšmė; * Remiantis NCI-CTEP klasifikacija				

Senyviems pacientams

Vyresniems kaip 65 metų pacientams dažniau pasireiškė tam tikrų nepageidaujamų reakcijų ir jiems prireikė dažniau nutraukti vaistinio preparato vartojimą dėl pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų.

Rekomenduojama dažniau stebėti vyresnių kaip 65 metų pacientų būklę, ypačiai dėl trombocitopenijos ir toksinio poveikio virškinimo traktui pasireiškimo (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Vyresniems kaip 75 metų pacientams, priklausomai nuo jų bendrosios sveikatos būklės ir gretutinių ligų, gali reikėti apsvaistinti pradinių dozių arba derinyje vartojamų vaistinių preparatų dozavimo schemos keitimo klausimą. Panobinostato vartojimą galima pradėti nuo 15 mg dozės ir tuomet, jei ši dozė buvo gerai toleruojama pirmojo gydymo ciklo metu, ją galima didinti iki 20 mg antrojo ciklo metu. Bortezomibo vartojimą galima pradėti nuo 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozės, kuri skiriama kartą per savaitę 1-ąją ir 8-ąją dienomis, o deksametazono vartojimą – nuo 20 mg dozės, kuri skiriama 1-ąją ir 8-ąją dienomis.

Vaikų populiacija

Panobinostatas nėra skirtas vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams dauginės mielomos indikacijai (žr. 5.2 skyrių).

Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai

Pacientams, kurie kartu vartoja vaistinių preparatų, stipriai slopinančių CYP3A ir (arba) P-gp, įskaitant, tačiau neapsiribojant toliau išvardytais (ketokonazolo, itrakonazolo, vorikonazolo, ritonaviro, sakvinaviro, telitromicino, pozakonazolo ir nefazodono), panobinostato dozę reikia sumažinti iki 10 mg (žr. 4.5 skyrių). Jeigu reikia skirti ilgalaikį gydymą stipriu CYP3A4 inhibitoriumi, panobinostato dozę galima bandyti didinti nuo 10 mg iki 15 mg, atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja vaistinį preparatą.

Pacientams, kuriems yra kepenų veiklos sutrikimas ir kurie kartu vartoja stiprių CYP3A4 inhibitorių, reikėtų vengti skirti gydymą panobinostatu, kadangi neturima šių pacientų gydymo patirties ir saugumo duomenų šioje populiacijoje.

Stiprių CYP3A4 inhibitorių nereikėtų pradėti skirti pacientams, kurie jau vartoja mažesnę panobinostato dozę dėl pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų. Jeigu šių preparatų skyrimas neišvengiamas, pacientų būklę reikia atidžiai stebėti ir svarstyti tolesnio dozės mažinimo ar panobinostato vartojimo nutraukimo klausimą, kai kliniškai reikalinga (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimo metodas

Farydak reikia vartoti per burną kartą per parą tik suplanuotomis dienomis, vaistinio preparatokiekvieną kartą reikia vartoti tuo pačiu dienos metu. Kapsules reikia nuryti nepažeistas, užgeriant vandeniu, valgio metu ar nevalgius (žr. 5.2 skyrių); jų negalima atidarinti, traiškyti ar kramtyti. Praleidus dozės vartojimą, ją galima suvartoti praėjus ne ilgiau kaip 12 valandų nuo suplanuoto vartojimo laiko. Jeigu pavartojus vaistinio preparatopasireiškia vėmimas, pacientui nereikia gerti papildomos dozės, jis turi vartoti kitą dozę įprastu laiku.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Panobinostato vartojama derinyje su kitais vaistiniais preparatais, todėl prieš pradedant gydymą panobinostatu reikia pasitikslinti bortezomibo ir deksametazono preparato charakteristikų santraukas.

Sumažėjęs kraujo ląstelių skaičius

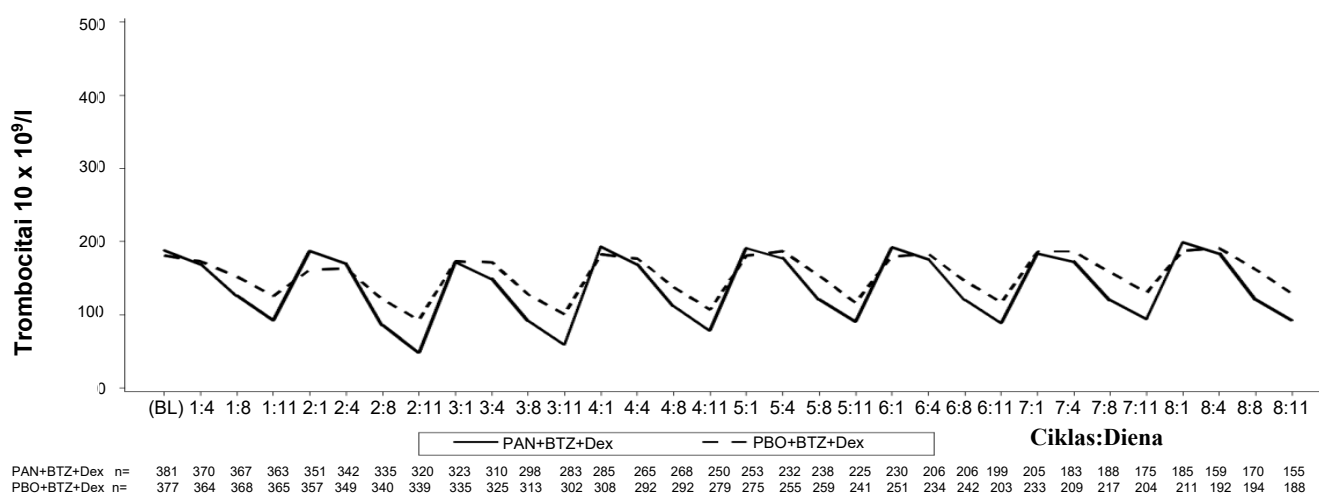
Panobinostato vartojusiems pacientams nustatyta nepageidaujamų kraujodaros sutrikimų, įskaitant sunkios trombocitopenijos, neutropenijos ir anemijos (3-iojo ar 4-ojo laipsnių pagal CTC) atvejus. Todėl būtina atlikti bendrąjį kraujo tyrimą prieš pradedant skirti gydymą panobinostatu ir vėliau gydymo metu šį tyrimą dažnai kartoti (ypač prieš kiekvieną bortezomibo injekciją, kaip nurodyta

bortezomibo PCS).

Prieš pradedant gydymą trombocitų skaičius turi būti $\geq 100 \times 10^9/l$, o absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Prieš pradedant skirti bet kurį gydymo ciklą, trombocitų skaičius turi būti $\geq 100 \times 10^9/l$ (žr. 4.2 skyrių).

III fazės tyrimo metu trombocitopenija paprastai atsistatydavo iki prieš pradedant gydymą buvusių reikšmių iki kito 21 dienos trukmės ciklo pradžios (žr. 1 pav.). 3-iojo ar 4-ojo laipsnio trombocitopenijos pasireiškimo pradžios laiko mediana buvo vienas mėnuo, o atsistatymo laiko mediana buvo 12 dienų.

1 pav. Trombocitų skaičiaus medianos priklausomybės nuo laiko kreivė (D2308 tyrimas, saugumo duomenys, 1-8-asis ciklai)



PAN – panobinostatas;
BTZ – bortezomibas
Dex – deksametazonas

Pacientams, kuriems pasireiškia 3-iojo laipsnio pagal CTC trombocitopenija (trombocitų skaičius $< 50 \times 10^9/l$ kartu su kraujavimu), gali reikėti laikinai nutraukti panobinostato vartojimą ir (arba) sumažinti kitą vaistinio preparatodozę. Gali prireikti trombocitų perpylimo, jei bus kliniškai reikalinga (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Kraujavimas

Panobinostato vartojusiems pacientams nustatyta kraujavimo atvejų. 3-iojo ar 4-ojo laipsnių pagal CTC kraujavimo atvejų pasireiškė 4,2 % pacientų, įskaitant kraujavimo iš virškinimo trakto ir plaučių atvejus, kurie lėmė mirtį. Todėl gydytojai ir pacientai turi būti informuoti apie padidėjusią trombocitopenijos pasireiškimo riziką ir galimus kraujavimo atvejus, ypač tiems pacientams, kuriems sutrikęs kraujo krešėjimas, ir tiems, kurie ilgą laiką vartoja antikoagulantų.

Infekcija

Panobinostato vartojusiems pacientams nustatyta vietinių ir sisteminių infekcijų, įskaitant pneumonijos, kitų bakterinių infekcijų, invazinių grybelinių infekcijų, pavyzdžiui, aspergiliozės ar kandidozės, ir virusinių infekcijų, įskaitant sukeltų hepatito B viruso ir *herpes simplex* viruso, atvejus. Kai kurie šių infekcijų atvejai (pvz., pneumonija) buvo sunkūs (pvz., komplikavęsi sepsiu arba kvėpavimo ar dauginių organų nepakankamumu) ir lėmė mirtį (žr. 4.8 skyrių). Pažymėtina, kad nors 3-iojo ir 4-ojo laipsnių neutropenija nustatyta atitinkamai 28 % ir 7 % pacientų, febrili neutropenija pasireiškė 1 % pacientų (žr. 4.8 skyrių). Gydytojai ir pacientai turi būti informuoti apie padidėjusią infekcijų pasireiškimo riziką vartojant panobinostato.

Gydymo Farydak negalima pradėti pacientams, kuriems nustatyta aktyvios eigos infekcija. Prieš pradėdant vaistinio preparatavartojimą reikia išgydyti esančias infekcijas. Panobinostato vartojimo metu pacientų būklę reikia stebėti dėl infekcijų pasireiškimo požymių ir simptomų; jeigu patvirtinama infekcijos diagnozė, reikia nedelsiant paskirti tinkamą priešinfekcinį gydymą ir apsvarstyti, ar nereikėtų laikinai ar visam laikui nutraukti Farydak vartojimą.

Jeigu patvirtinama invazinės sisteminės grybelinės infekcijos diagnozė, panobinostato vartojimą reikia visam laikui nutraukti ir paskirti tinkamą priešgrybelinį gydymą.

Toksinis poveikis virškinimo traktui

Farydak vartojusiems pacientams nustatyta sunkių pykinimo, viduriavimo, vidurių užkietėjimo ir vėmimo atvejų, kuriems pasireiškus kai kada reikėjo paskirti vaistinių preparatų nuo pykinimo ar viduriavimo (žr. 4.8 skyrių). Gydymo metu periodiškai reikia tirti skysčių apykaitą bei elektrolitų, ypač kalio, magnio ir fosfatų, kiekius kraujyje ir prireikus juos koreguoti, kaip kliniškai reikalinga, kad būtų išvengta galimos dehidracijos bei elektrolitų pusiausvyros sutrikimo (žr. 4.2 skyrių).

Gydytojo pasirinkimu ir vadovaujantis vietine medicinos praktika, galima apsvarstyti profilaktinio gydymo vaistiniais preparatais nuo pykinimo (pvz., prochlorperazinu) skyrimo klausimą. Vaistinių preparatų nuo pykinimo, kurie gali sukelti QT intervalo pailgėjimą, pavyzdžiui, dolasetrono, granisetrono, ondansetrono ir tropisetrono, reikėtų vartoti atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Pasireiškus pirmiesiems pilvo spazmų, skystų išmatų požymiams ar prasidėjus viduriavimui, pacientui rekomenduojama paskirti vaistinių preparatų nuo viduriavimo (pvz., loperamido) ar kitokių papildomų vaistinių preparatų, laikantis vietinių gydymo gairių. Prireikus galima skirti intraveninių skysčių ir elektrolitų tirpalų. Vaistinių preparatų, kurie pasižymi vidurius laisvinančiomis savybėmis, reikėtų vartoti atsargiai, kadangi gali pasunkėti viduriavimas. Pacientams reikėtų nurodyti kreiptis į gydytoją ir aptarti bet kokių vidurius laisvinančių preparatų vartojimą.

Elektrokardiografiniai pokyčiai

Vartojant panobinostato gali pailgėti širdies skilvelių repoliarizacija (QT intervalas).

III fazės klinikinio tyrimo metu skiriant 20 mg Farydak dozę kartu su borteomibu ir deksametazonu, nenustatyta jokių QTcF intervalo pailgėjimo >500 ms epizodų. Apibendrinti klinikiniai duomenys apie vien panobinostato vartojimą įvairioms indikacijoms ir skiriant skirtingas dozes daugiau kaip 500 pacientų rodo, kad 3-iojo laipsnio pagal CTC QTc intervalo pailgėjimo (QTcF >500 ms) atvejų dažnis buvo maždaug 1 % iš viso ir 5 % ar didesnis skiriant 60 mg ar didesnę dozę; nepastebėta nė vieno polimorfinės paroksizminės tachikardijos (*torsades de pointes*) epizodo.

Papildoma analizė rodo, kad ilgainiui vartojant vaistinio preparato QTc intervalo pailgėjimo rizika nedidėja (žr. 4.2 skyrių).

Prieš pradėdant skirti gydymą Farydak QTcF intervalas turi būti <480 ms.

Prieš pradėdant gydymą ir vėliau periodiškai gydymo metu reikia tinkamai ištirti elektrolitų (pvz., kalio, magnio ir fosfatų) kiekius kraujyje ir užregistruoti EKG, ypač tiems pacientams, kuriems yra sunkus nepageidaujamas virškinimo trakto sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

Farydak reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems jau yra pailgėjęs QTc intervalas arba kuriems yra reikšmingai padidėjusi tokio sutrikimo rizika. Įskaitant šiuos pacientus:

- kuriems yra ilgo QT intervalo sindromas;
- kuriems yra nekontroliuojama ar reikšminga širdies liga, įskaitant neseniai persirgtą miokardo infarktą, stazinį širdies nepakankamumą, nestabilią krūtinės anginą ar kliniškai reikšmingą bradikardiją.

Vaistinių preparatų, kurie gali sukelti QTc intervalo pailgėjimą, skirti kartu reikia atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Prereikūs kartu skirti preparatų, kurie gali didinti panobinostato koncentraciją plazmoje, pavyzdžiui, stiprių CYP3A4 inhibitorių, reikia koreguoti vaistinio preparato dozę (žr. 4.5 ir 4.2 skyrius).

Toksinis poveikis kepenims

Panobinostato vartojimo metu pacientams nustatyta kepenų veiklos sutrikimo, pirmiausia nedaug ir laikinai padidėjusių aminotransferazių aktyvumo ir bendrojo bilirubino koncentracijos, atvejų.

Prieš pradedant gydymą ir vėliau reguliariai gydymo metu reikia tirti kepenų funkciją. Jeigu kepenų funkcijos tyrimų rezultatai pagal NCI-CTEP klasifikaciją yra pakitę, tiems pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, rekomenduojama koreguoti vaistinio preparato dozę, o pacientų būklę reikia stebėti, kol kepenų funkcijos rodmenys grįžta iki normos ribų arba sumažėja iki prieš pradedant gydymą buvusių reikšmių. Panobinostato negalima skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas, kadangi vaistinio preparato vartojimo patirties šiems pacientams ir saugumo duomenų nėra. Taip pat reikia apsvarstyti bortezomibo dozės keitimo klausimą (žr. bortezomibo PCS ir 6 lentelę).

Senyviems pacientams

Rekomenduojama dažniau stebėti vyresnių kaip 65 metų pacientų būklę, ypač dėl trombocitopenijos ir toksinio poveikio virškinimo traktui pasireiškimo (žr. 4.8 ir 4.2 skyrius).

Vyresniems kaip 75 metų pacientams, priklausomai nuo jų bendrosios sveikatos būklės ir gretutinių ligų, gali reikėti apsvarstyti pradinių dozių arba derinyje vartojamų vaistinių preparatų dozavimo schemos keitimo klausimą (žr. 4.2 skyrių).

Stiprūs CYP3A4 induktoriai

Stiprūs CYP3A4 induktoriai gali mažinti panobinostato veiksmingumą, todėl kartu su juo reikėtų vengti skirti stiprių CYP3A4 induktorių, įskaitant, tačiau neapsiribojant toliau išvardytais (karbamazepino, fenobarbitalio, fenitoino, rifabutino, rifampicino ir jonažolės [*Hypericum perforatum*] preparatų) (žr. 4.5 skyrių).

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo mažiaus moterys, vartojančios panobinostato kartu su bortezomibu ir deksametazonu, privalo naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones dar tris mėnesius po gydymo pabaigos (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius bei bortezomibo ir deksametazono PCS). Hormoninių kontraceptikų vartojančios moterys papildomai turi naudoti barjerinį kontracepcijos metodą.

Hipotirozė

Buvo pranešta apie hipotirozės atvejus 8 iš 381 gydytų pacientų, vartojusių panobinostato kartu su bortezomibu ir deksametazonu D2308 klinikinio tyrimo metu, iš kurių 2 buvo reikalingas gydymas. Skydliaukės ir hipofizės funkcija turi būti stebima matuojant hormonų (pvz., laisvojo T4 ir TSH) kieki, jei kliniškai indikuotina (žr. 4.2 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farydak metabolizme dalyvauja tiek ne-CYP, tiek CYP fermentinės sistemos. Maždaug 40 % panobinostato metabolizuoja CYP3A4 izofermentas. Metabolizmas, kuriame dalyvauja CYP2D6 ir 2C19 izofermentai, yra nereikšmingas. Todėl vaistiniai preparatai, kurie gali įtakoti CYP3A4 fermento aktyvumą, taip pat gali keisti panobinostato farmakokinetiką. Panobinostatas yra P-gp substratas.

Preparatai, kurie gali didinti panobinostato koncentraciją plazmoje

Vienkartinę 20 mg panobinostato dozę paskyrus kartu su ketokonazolu, stipriu CYP3A inhibitoriumi, panobinostato $C_{\max}$ ir AUC rodikliai padidėjo, atitinkamai, 1,6 karto ir 1,8 karto, lyginant su šiais rodikliais, kai panobinostato buvo skiriama vieno.

Pacientams panobinostato dozę reikia sumažinti iki 10 mg, kai jie kartu vartoja vaistinių preparatų, kurie yra stiprūs CYP3A ir (arba) P-gp inhibitoriai, įskaitant, tačiau neapsiribojant toliau išvardytais: ketokonazolu, itraconazolu, vorikonazolu, ritonaviru, sakvinaviru, telitromicinu, pozakonazolu ir nefazodonu. Jeigu reikia skirti ilgalaikį gydymą stipriu CYP3A4 inhibitoriumi, panobinostato dozę galima bandyti didinti (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams reikia nurodyti, kad jie vengtų vartoti karambolos vaisių, greipfrutų, greipfrutų sulčių, granatų ir granatų sulčių, kadangi žinoma, jog šie vaisiai slopina citochromo P450 3A fermentus ir gali didinti biologinį panobinostato prieinamumą.

Preparatai, kurie, kaip tikimasi, gali mažinti panobinostato koncentraciją

Panobinostato dalis, kurią metabolizuoja CYP3A4 izofermentas, yra maždaug 40 %. Klinikinių tyrimų metu daugine mieloma sergantiems pacientams nustatyta, kad panobinostato ekspozicija sumažėjo maždaug 20 %, kai jo buvo skiriama kartu su deksametazonu, kuris yra nuo dozės priklausomas nestiprus ar vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorius. Tikėtina, kad vartojant stiprių induktorių šis poveikis bus didesnis ir panobinostato veiksmingumas gali sumažėti, todėl reikėtų vengti kartu vartoti stiprių CYP3A4 induktorių, įskaitant, tačiau neapsiribojant toliau išvardytais: karbamazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu, rifabutinu, rifampicinu ir jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatais.

Preparatai, kurių koncentracijos plazmoje gali padidėti skiriant panobinostato

Skiriant panobinostato, kartu vartojamo dekstrometorfano (CYP2D6 substrato) $C_{\max}$ ir AUC rodikliai padidėjo, atitinkamai, 1,8 karto ir 1,6 karto, todėl negalima atmesti, kad toks poveikis jautresniems CYP2D6 substratams gali būti stipresnis. Reikia vengti panobinostato skirti pacientams, kurie vartoja siauro terapinio poveikio indekso CYP2D6 substratų (įskaitant, tačiau neapsiribojant pimozidu). Kai Farydak skiriama kartu su jautriais CYP2D6 substratais (pvz., atomoksetinu, dekstrometorfanu, metoprololiu, nebivololiu, perfenazinu ir pimozidu), reikia individualiai titruoti CYP2D6 substratų dozę, atsižvelgiant į preparato toleravimą, bei dažnai stebėti pacientų būklę dėl galimo nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo.

Preparatai, kurių koncentracijos plazmoje gali sumažėti skiriant panobinostato

Hormoniniai kontraceptikai

Šiuo metu nėra žinoma, ar vartojant panobinostato gali sumažėti hormoninių kontraceptikų veiksmingumas. Be to, panobinostato skiriant kartu su deksametazonu, kuris yra nestiprus ar vidutinio stiprumo CYP3A4 bei kitų fermentų ir pernašos sistemų induktorius, reikia apsvarstyti galimą kontraceptikų veiksmingumo sumažėjimo riziką. Hormoninių kontraceptikų vartojančios moterys papildomai turi naudoti barjerinį kontracepcijos metodą.

Neturima duomenų, kurie galėtų paneigti riziką, jog panobinostatas gali būti nestiprus CYP3A4 fermento induktorius virškinimo trakte. Toks poveikis galėtų nedaug mažinti jautrių CYP3A4 substratų ekspoziciją.

Numatoma farmakodinaminė sąveika

QT intervalo pailgėjimas

Remiantis ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų duomenimis nustatyta, kad vartojant panobinostato gali pailgėti QT intervalas. Nerekomenduojama kartu skirti vaistinių preparatų nuo aritmijų (įskaitant, tačiau neapsiribojant toliau išvardytais: amjodaronu, dizopiramidu, prokainamidu, chinidinu ir sotaloliu) bei kitų medžiagų, kurios gali ilginti QT intervalą (įskaitant, tačiau neapsiribojant toliau

išvardytomis: chlorokvinu, halofantrinu, klaritromicinu, metadonu, moksifloksacinu, bepridiliu ir pimozidu). Vaistinių preparatų nuo pykinimo, kurie gali sukelti QT intervalo pailgėjimą, pavyzdžiui, dolasetrono, granisetrono, ondansetrono ir tropisetrono, reikėtų vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys bei vyrų ir moterų kontracepcija

Remiantis su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis manoma, kad yra didelė tikimybė, jog panobinostato paskyrus nėštumo metu padidės tiek vaisiaus žūties, tiek skeleto vystymosi sutrikimų pasireiškimo rizika. Prieš pradėdant gydymą Farydak, vaisingo amžiaus moterims reikia atlikti nėštumo testą ir būtina naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą gydymosi metu ir dar bent tris mėnesius po paskutiniosios Farydak dozės vartojimo. Hormoninių kontraceptikų vartojančios moterys papildomai turi naudoti barjerinį kontracepcijos metodą.

Dėl savo citostatinio ir citotoksinio veikimo mechanizmo panobinostatas gali įtakoti gydymosi metu susidariusios spermos kokybę. Farydak vartojantys lytiškai aktyvūs vyrai ir jų partnerės turėtų naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą vyro gydymosi metu ir dar bent šešis mėnesius po paskutiniosios Farydak dozės vartojimo.

Kai panobinostato skiriama kartu su deksametazonu, kuris yra nestiprus ar vidutinio stiprumo CYP3A4 bei kitų fermentų ir pernašos sistemų induktorius, reikia apsvarstyti sumažėjusio hormoninių kontraceptikų veiksmingumo riziką. Be to, šiuo metu nėra žinoma, ar vartojant panobinostato gali sumažėti hormoninių kontraceptikų veiksmingumas, todėl hormoninių kontraceptikų vartojančios moterys papildomai turi naudoti barjerinį kontracepcijos metodą.

Nėštumas

Klinikinių tyrimų, kurių metu būtų tirtas Farydak vartojimas nėščioms moterims, neatlikta. Tyrimai su gyvūnais parodė kenksmingą toksinį poveikį reprodukcijai ir embrionui bei vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Kadangi panobinostatui būdingas citostatinis ir citotoksinis veikimo mechanizmas, galima rizika vaisiui yra didelė. Farydak nėštumo metu turėtų būti vartojamas tik tuomet, kai tikėtina nauda viršija galimą riziką vaisiui. Jeigu vaistinio preparato vartojama nėštumo metu arba jeigu gydymosi metu pacientė pastoja, ją būtina informuoti apie galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar panobinostatas išsiskiria į motinos pieną. Dėl citostatinio ir citotoksinio Farydak veikimo mechanizmo, šio vaistinio preparato vartojimo metu draudžiama žindyti (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis nustatyta, kad gydymas Farydak gali pažeisti vyrų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Farydak gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pavartojus Farydak gali pasireikšti galvos svaigimas (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Panobinostato saugumo duomenys įvertinti išanalizavus iš viso 451 pacientą, kuris sirgo daugine mieloma ir kuriam panobinostato buvo skirta derinyje su bortezomibu bei deksametazonu, ir iš viso 278 pacientus, kuriems buvo skirta vien panobinostato.

Toliau nurodyti saugumo duomenys buvo surinkti atlikus III fazės klinikinį tyrimą (Panorama 1) su 381 pacientu, kuris sirgo daugine mieloma ir kuriam buvo skirta 20 mg panobinostato paros dozė tris kartus per savaitę 2 savaites, vėliau darant 1 savaitės trukmės pertrauką, derinyje su bortezomibu ir deksametazonu.

Šio tyrimo metu vaistinio preparatoekspozicijos trukmės mediana buvo 5,0 mėnesiai. 15,7 % pacientų tiriamojo vaistinio preparato vartojo ≥ 48 savaites.

Dažniausios nehematologinės nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas, nuovargis, pykinimas ir vėmimas.

Pasireiškė toliau nurodytas toksinis poveikis kraujodarai, dėl kurio prireikė skirti gydymą: trombocitopenija, anemija, neutropenija ir limfopenija.

QTcF intervalas >480 ms ir <500 ms nustatytas 1,3 % pacientų, o šio intervalo pokytis >60 ms nuo iki pradedant gydymą nustatytų reikšmių pastebėtas 0,8 % pacientų. Nė vienam pacientui nebuvo nustatyta absoliuti QTcF intervalo reikšmė, didesnė kaip 500 ms.

Nepageidaujamų širdies sutrikimų (dažniausiai prieširdžių virpėjimo, tachikardijos, širdies plakimo pojūčio ir sinusinės tachikardijos atveju) nustatyta 17,6 % pacientų, vartojusių panobinostato, bortezomibo ir deksametazono, bei 9,8 % vartojusiųjų placebo, bortezomibo ir deksametazono, o sinkopių atveju pasireiškė, atitinkamai, 6,0 % ir 2,4 % pacientų.

Dėl pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių, nepriklausomai nuo priežastinio ryšio, vaistinio preparato vartojimą nutraukė 36,2 % pacientų. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai, dėl kurių pasireiškimo reikėjo nutraukti vaistinio preparato vartojimą, buvo viduriavimas (4,5 %), astenija ir nuovargis (kiekvienas po 2,9 %) bei pneumonija (1,3 %).

Tiriamąjo vaistinio preparato vartojimo metu mirė (ne dėl tiriamosios indikacijos – dauginės mielomos – sukeltų priežasčių) 6,8 % pacientų panobinostato + bortezomibo + deksametazono vartojusiųjų grupėje, palyginus su 3,2 % pacientų placebo + bortezomibo + deksametazono grupėje.

Klinikinių tyrimų metu pastebėtų nepageidaujamų vaistinio preparato sukeltų reakcijų sąrašas lentelėje

III fazės tyrimo (Panorama 1) metu pasireiškusių nepageidaujamos vaistinio preparato sukeltos reakcijos nurodytos 7 lentelėje. Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases. Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos išdėstytos pagal pasireiškimo dažnį, pirmiausia nurodant dažniausias. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos nurodytos mažėjančio sunkumo tvarka. Be to, pateikta atitinkama kiekvienos nepageidaujamos reakcijos pasireiškimo dažnio kategorija pagrįsta tokiu apibūdinimu (CIOMS III): labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $<1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $<1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $<1/1\,000$); labai reti ($<1/10\,000$); ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

7 lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusių paskyrus panobinostato prie bortezomibo ir deksametazono derinio. Dažnio kategorija atspindi nepageidaujamų reakcijų pasireiškimą dėl visų kartu vartojamų vaistinių preparatų, t.y. panobinostato + bortezomibo + deksametazono, poveikio. Nepageidaujamos reakcijos, susijusios tik su bortezomibo ar deksametazono vartojimu, pateiktos atitinkamose šių preparatų PCS.

7 lentelė. Nepageidaujamos panobinostato sukeltos reakcijos, pastebėtos daugine mieloma sergantiems pacientams III fazės tyrimo metu

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažni	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, pneumonija
	Dažni	Sepsinis šokas, šlapimo takų infekcija, virusinė infekcija, lūpų pūslelinė, <i>Clostridium difficile</i> sukeltas kolitas, vidurinės ausies uždegimas, celiulitas, sepsis, gastroenteritas, apatinių kvėpavimo takų infekcija, kandidozė
	Nedažni	Grybelinė pneumonija, hepatitas B, aspergiliozė
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai ^a	Labai dažni	Pancitopenija, trombocitopenija, anemija, leukopenija, neutropenija, limfopenija
Endokrininiai sutrikimai	Dažni	Hipotirozė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažni	Sumažėjęs apetitas, hipofosfatemija ^a , hiponatremija ^a , hipokalemija ^a
	Dažni	Hiperglikemija, dehidracija, hipoalbuminemija, skysčių susilaikymas organizme, hiperurikemija, hipokalcemija, hipomagnezemija
Psichikos sutrikimai	Labai dažni	Nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni	Galvos svaigimas, galvos skausmas
	Dažni	Kraujavimas į kaukolės ertmę, sinkopė, tremoras, pakitęs skonio pojūtis
Akių sutrikimai	Dažni	Kraujavimas į junginę
Širdies sutrikimai	Dažni	Bradikardija, prieširdžių virpėjimas, sinusinė tachikardija, tachikardija, širdies plakimas
	Nedažni	Miokardo infarktas
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažni	Hipotenzija
	Dažni	Hipertenzija, kraujosruva, ortostatinė hipotenzija
	Nedažni	Hemoraginis šokas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažni	Kosulys, dusulys
	Dažni	Kvėpavimo nepakankamumas, karkalai, švokštimas, kraujavimas iš nosies
	Nedažni	Kraujavimas iš plaučių, atkosėjimas krauju
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni	Viduriavimas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, dispepsija
	Dažni	Kraujavimas iš virškinimo trakto, kraujas išmatose, gastritas, cheilitas, pilvo pūtimas, burnos sausmė, dujų susikaupimas žarnyne
	Nedažni	Kolitas, vėmimas krauju, virškinimo trakto skausmas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai	Dažni	Pakitusi kepenų funkcija, hiperbilirubinemija ^a
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažni	Odos pažeidimai, bėrimas, eritema
	Nedažni	Petechijos
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažni	Sąnarių patinimas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažni	Inkstų nepakankamumas, hematurija, šlapimo nelaikymas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Nuovargis, periferinė edema, karščiavimas, astenija
	Dažni	Šaltkrėtis, bendrasis negalavimas

Tyrimai	Labai dažni	Sumažėjęs kūno svoris
	Dažni	Padidėjęs karbamido kiekis kraujyje, sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje, pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje ^a , padidėjęs SGPT alanino transaminazės (ALT) aktyvumas ^a , padidėjęs SGOT aspartato transaminazės (AST) aktyvumas ^a

^a Dažnis pagrįstas laboratorinių tyrimų reikšmėmis

Atrinktų nepageidaujamų vaistinio preparato sukeltų reakcijų apibūdinimas

Virškinimo trakto sutrikimai

Toksinis poveikis virškinimo traktui, pirmiausia viduriavimas, pykinimas ir vėmimas, yra vieni iš dažniausiai pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų. Tačiau dėl šių reakcijų pasireiškimo gydymą nutraukė santykinai nedidelė pacientų dalis: dėl viduriavimo – 4,5 % pacientų, o dėl pykinimo ir vėmimo – po 0,5 % pacientų. Pacientams reikia nurodyti, kad pasireiškus sunkiam toksiniam poveikiui virškinimo traktui kreiptųsi į gydytoją, nes gali reikėti koreguoti vaistinio preparato dozę ar nutraukti jo vartojimą (žr. 4.4 skyrių).

Trombocitopenija

Dėl pačios dauginės mielomos pobūdžio ir žinomo panobinostato bei derinyje vartojamo preparato bortezomibo toksinio poveikio kraujodarai, pacientams dažnai pastebėta trombocitopenijos (dažnai sunkios) atvejų. 3-iojo ar 4-ojo laipsnių pagal CTC trombocitopenija pasireiškė 256 pacientams, o jos atsiradimo pradžios laiko mediana buvo vienas mėnuo. Tačiau trombocitopenija yra grįžtama (atsistatymo laiko mediana buvo 12 dienų) ir ją paprastai galima koreguoti pakeitus vaistinio preparato dozę ir laikinai nutraukus jo vartojimą, kartu perpilant trombocitų ar jų neperpilant (žr. 4.4 skyrių). 33,3 % pacientų panobinostato + bortezomibo + deksametazono vartojusiųjų grupėje ir 10,3 % pacientų placebo + bortezomibo + deksametazono grupėje gydymo metu buvo perpilta trombocitų.

Dėl pasireiškusios trombocitopenijos gydymą nutraukti reikėjo retai (1,6 % pacientų). Daugeliui pacientų, kuriems buvo trombocitopenija, kraujavimas nepasireiškė. 20,7 % pacientų pasireiškė kraujavimas, dažniausiai kraujavimas iš nosies (4,7 %), kraujosruvos (2,6 %) ir kraujavimas į junginę (2,1 %). 3-iojo ar 4-ojo laipsnių pagal CTC kraujavimas nustatytas 4,2 % pacientų, dažniausiai tai buvo kraujavimas iš virškinimo trakto. Penki pacientai (1,3 %) mirė dėl su kraujavimu susijusių priežasčių. Tarp šių nuo kraujavimo mirusių pacientų, vienam pacientui pasireiškė 4-ojo laipsnio trombocitopenija, trimis pacientams pasireiškė 3-iojo laipsnio trombocitopenija, o 1 pacientui nustatyta 1-ojo laipsnio trombocitopenija.

Neutropenija

Remiantis tyrimo metu atliktų laboratorinių tyrimų rodikliais, neutropenijos atvejų nustatyta dažnai (visų laipsnių reiškinį pasireiškė 75 % pacientų). Daugelis naujai pasireiškusios sunkios neutropenijos buvo 3-iojo laipsnio (28 %), o 4-ojo laipsnio atvejų buvo reikšmingai mažiau (6,6 %). Nepaisant to, kad neutropenija išsivystė daugeliui pacientų, febrili neutropenija pasireiškė tik daliai gydytų pacientų (po 1,0 %, tiek visų laipsnių, tiek 3-iojo ar 4-ojo laipsnių pagal CTC). Pacientai, kuriems nustatyta neutropenija, yra labiau linkę susirgti infekcijomis, daugiausia viršutinių kvėpavimo takų infekcijomis ar pneumonija. Tik 0,3 % pacientų gydymas buvo nutrauktas dėl pasireiškusios neutropenijos.

Nuovargis ir astenija

Nuovargis ir astenija pasireiškė, atitinkamai, 41,2 % ir 22,0 % pacientų. 3-iojo laipsnio pagal CTC nuovargis nustatytas 15,7 % pacientų, o 4-ojo laipsnio – 1,3 %. 3-iojo laipsnio astenija pastebėta 9,4 % pacientų, tačiau nė vienam pacientui nepasireiškė 4-ojo laipsnio pagal CTC astenija. 2,9 % pacientų gydymas buvo nutrauktas dėl pasireiškusio nuovargio ir astenijos.

Infekcijos

Recidyvavusia ar atsparia daugine mieloma sergantiems pacientams yra padidėjusi infekcijų pasireiškimo rizika. Infekcijas skatinančiais veiksniais gali būti anksčiau skirta chemoterapija, kamieninių ląstelių transplantacija, ligos pobūdis ir su gydymu Farydak susijusios neutropenija ar limfopenija. Dažniausiai pasireiškė šios infekcijos: viršutinių kvėpavimo takų infekcija, pneumonija ir nazofaringitas. Nustatyta mirčių dėl pneumonijos ar sepsio atvejų. Dėl pasireiškusių infekcijų gydymą nutraukė 5 % pacientų.

QT intervalo pailgėjimas ir EKG pokyčiai

Pastebėta QTc intervalo pailgėjimo atvejų, kurie daugiausia buvo nesunkaus laipsnio: QTcF intervalo >450 ms ir ≤480 ms atvejų nustatyta 10,8 % pacientų, o didžiausias pailgėjimas nuo prieš pradedant gydymą buvusių reikšmių (>30 ms ir ≤60 ms ribose) nustatytas 14,5 % pacientų. QTcF intervalo >500 ms atvejų nenustatyta nė vienam pacientui.

Gauta pranešimų apie panobinostato, bortezumibo ir deksametazono vartojusiems pacientams nustatytus EKG (elektrokardiogramos) pokyčius, daugiausia susijusius su ST-T depresija (21,7 %) ir T bangos pokyčiais (39,6 %). Nepriklausomai nuo reiškinio pasireiškimo chronologijos, sinkopė pastebėta 9 % pacientų, kuriems nustatyta ST-T depresija, 7,2 % pacientų, kuriems nustatyta T bangos pokyčių, ir 4,9 % pacientų, kuriems šių EKG pakitimų nebuvo nustatyta. Panašiai, išeminės širdies ligos (įskaitant miokardo infarktą ir išemiją) atvejų pastebėta 4,5 % pacientų, kuriems nustatyta ST-T depresija, 4,8 % pacientų, kuriems nustatyta T bangos pokyčių, ir 2,7 % pacientų, kuriems šių EKG pakitimų nebuvo nustatyta.

Specialios pacientų grupės

Senyvi pacientai

Su tiriamąja indikacija nesusijusių mirčių dažnis ≥65 metų pacientų tarpe buvo 8,8 %, palyginus su 5,4 % dažniu jaunesniems kaip 65 metų pacientams.

Nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių reikėjo visam laikui nutraukti vaistinio preparato vartojimą, pasireiškė, atitinkamai, 30 %, 44 % ir 47 % pacientų, kurių amžius buvo <65 metų, 65-75 metai ir ≥75 metų. 3-4-ojo laipsnių reiškiniai, kurių dažniau pastebėta senyviems pacientams, buvo tokie (nurodytos atitinkamos <65 metų, 65-75 metų ir ≥75 metų pacientų procentinės dalys): trombocitopenija (60 %, 74 % ir 91 %), anemija (16 %, 17 % ir 29 %), viduriavimas (21 %, 27 % ir 47 %) bei nuovargis (18 %, 28 % ir 47 %).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu perdozavimo atvejų buvo nedaug. Pastebėtos nepageidaujamos reakcijos atitiko vaistinio preparato saugumo pobūdį, pasireiškę reiškiniai pirmiausia buvo hematologiniai ir virškinimo trakto sutrikimai, pavyzdžiui, trombocitopenija, pancitopenija, viduriavimas, pykinimas, vėmimas ir anoreksija. Perdozavus vaistinio preparato reikia stebėti širdies veiklą ir tirti elektrolitų kiekius bei trombocitų skaičių, taip pat prireikus taikyti palaikomąsias priemones. Nėra žinoma, ar panobinostatas gali būti pašalinamas dializų būdu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti priešvėžiniai preparatai, histonų deacetilazės (HDAC) inhibitoriai; ATC kodas – L01XH03

Veikimo mechanizmas

Farydak yra histonų deacetilazės (HDAC) inhibitorius, kurio nanomolinės koncentracijos slopina HDAC fermentinį aktyvumą. HDAC katalizuoja acetilo grupių atskyrimą nuo histonų ir kai kurių ne histonų tipo baltymų lizino grupių. Nuslopinus HDAC aktyvumą, didėja histonų baltymų acetilinimo laipsnis, o šis epigenetinis pokytis sukelia chromatinio atsipalaidavimą ir dėl to pasireiškiantį transkripcinį aktyvinimą. *In vitro* panobinostatas sukėlė acetilintų histonų ir kitų baltymų akumuliaciją, dėl to buvo sustabdomas ląstelės ciklas ir (arba) sukelia kai kurių transformuotų ląstelių apoptozę. Padidėjęs acetilintų histonų kiekis pastebėtas pelių, kurioms buvo skirta panobinostato, ksenotransplantatuose. Panobinostatui būdingas stipresnis citotoksinis poveikis auglio ląstelėms nei normalioms organizmo ląstelėms.

Farmakodinaminis poveikis

Panobinostatui veikiant vėžines ląsteles, nustatytas nuo dozės priklausomas histonų H3 ir H4 acetilinimo padidėjimas tiek tyrimų *in vitro* metu, tiek ikiklinikiniuose ksenotransplantatų modeliuose gyvūnams, o tai rodo tikslinį slopinamąjį poveikį. Be to, veikiant panobinostatui padidėjo auglio supresoriaus p21CDKN1A (nuo ciklino priklausomo kinazės inhibitoriaus 1/p21, angl. *cyclin dependent kinase inhibitor 1/p21*) geno, svarbiausiojo diferenciacijos slopinimo G1 fazėje mediatoriaus, ekspresija.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikinis veiksmingumas recidyvavusia ir recidyvavusia bei atsparia daugine mieloma sergantiems pacientams (Tyrimas D2308 – Panorama I)

Panobinostato veiksmingumas ir saugumas, skiriant derinyje su bortezomibu ir deksametazonu, buvo įvertinti atlikus atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą, daugiacentrį, III fazės tyrimą, kuriame dalyvavo recidyvavusia arba recidyvavusia ir atsparia daugine mieloma sirgę pacientai, kai jiems anksčiau buvo skirtos 1-3 gydymo schemas.

Pacientams buvo skiriama panobinostato (per burną po 20 mg per parą, tris kartus per savaitę, skiriant 2 savaites ir darant 1 savaitės trukmės pertrauką) derinyje su bortezomibu (po 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto švirkščiant į veną) ir deksametazonu (po 20 mg). Buvo skiriama daugiausia 16 gydymo ciklų (žr. 1 ir 2 lenteles).

Iš viso į tyrimą buvo įtraukta 768 pacientų, kurie atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo suskirstyti į dvi grupes ir jiems buvo paskirta panobinostato + bortezomibo + deksametazono (n = 387) arba placebo + bortezomibo + deksametazono (n = 381); pacientai taip pat buvo stratifikuoti pagal tai, ar anksčiau vartojo bortezomibo [Taip (n = 336 (43,8 %)), Ne (n = 432 (56,3 %))], ir pagal anksčiau skirto gydymo nuo mielomos schemų skaičių [1 ankstesnė schema (n = 352 (45,8 %)), 2-3 ankstesnės schemas (n = 416 (54,2 %))]. Abejose tiriamosiose grupėse demografiniai pacientų duomenys ir pradinės ligos ypatybės buvo panašios.

Pacientų amžiaus mediana buvo 63 metai, amžius svyravo nuo 28 iki 84 metų; 42,1 % pacientų buvo vyresnis kaip 65 metų. Iš viso 53,0 % pacientų buvo vyriškosios lyties. Baltaodžiai sudarė 65,0 % tyrime dalyvavusiųjų populiacijos, azijiečiai – 30,2 %, o juodaodžiai – 2,9 %. 93 % pacientų būklė pagal ECOG skalę buvo įvertinta 0-1 balais. Anksčiau skirto gydymo schemų skaičiaus mediana buvo 1,0. Daugiau kaip pusė (57,2 %) pacientų anksčiau buvo atlikta kamieninių ląstelių transplantacija, o 62,8 % pacientų nustatytas recidyvas po anksčiau skirto priešvėžinio gydymo (pvz., po gydymo melfalanu 79,6 %, deksametazonu 81,1 %, talidomidu 51,2 %, ciklofosfamidu 45,3 %, bortezomibu

43,0 %, bortezomibo ir deksametazono deriniu 37,8 %, lenalidomidu 20,4 %). Daugiau kaip trečdaliui (35,8 %) pacientų nustatytas recidyvas ir atsparumas anksčiau skirtam gydymui.

Stebėjimo trukmės mediana buvo 28,75 mėnesių panobinostato + bortezomibo + deksametazono vartojusiųjų grupėje bei 29,04 mėnesių placebo + bortezomibo + deksametazono grupėje.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo išgyvenimo be ligos progresavimo (IBLP) rodiklis, apskaičiuotas remiantis modifikuotais Europos kaulų čiulpų transplantacijos grupės (angl. *European Bone Marrow Transplant Group – mEBMT*) kriterijais ir įvertintas tyrėjo. Bendroje pacientų populiacijoje IBLP rodiklis, apskaičiuotas remiantis išsamia analize, buvo statistiškai reikšmingai skirtingas lyginant tiriamąsias grupes (stratifikuoto *Log-rank* testo $p < 0,0001$, o apskaičiuotasis rizikos sumažėjimas buvo 37 % panobinostato + bortezomibo + deksametazono vartojusiųjų grupėje, palyginus su placebo + bortezomibo + deksametazono grupe (Rizikos santykis – 0,63 (95 % PI: 0,52, 0,76)). IBLP reikšmės mediana (95 % PI) buvo, atitinkamai, 12,0 mėnesių (10,3, 12,9) ir 8,1 mėnesio (7,6, 9,2).

Svarbiausioji antrinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenimas (BI). BI nebuvo statistiškai reikšmingai skirtingas lyginant dvi tiriamąsias grupes. BI rodiklio mediana buvo 40,3 mėnesių panobinostato + bortezomibo + deksametazono vartojusiųjų grupėje ir 35,8 mėnesių placebo + bortezomibo + deksametazono grupėje (Rizikos santykis – 0,94 (95 % PI: 0,78, 1,14)).

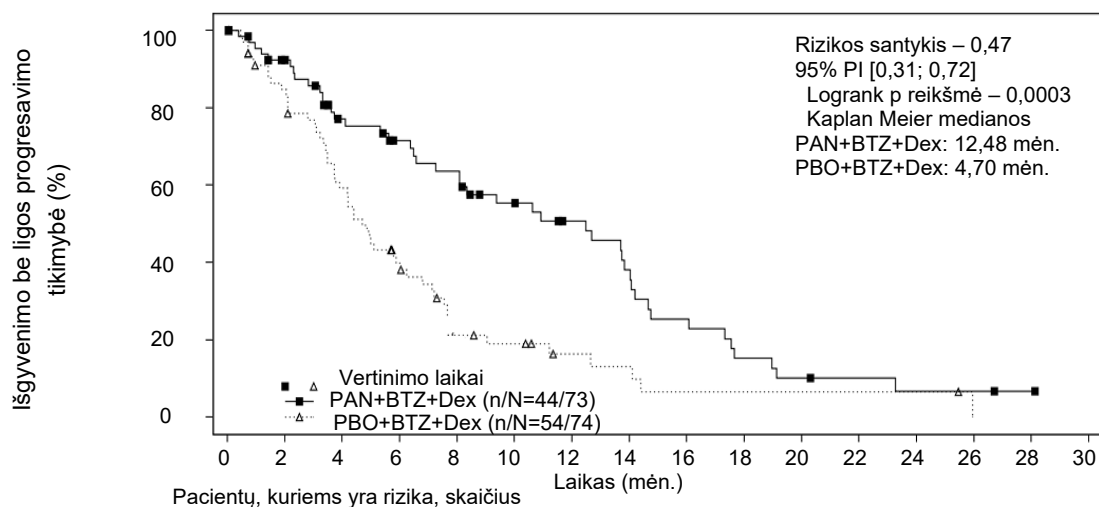
Iš anksto nustatytame pacientų pogrupyje, kuriame prieš gydymą bortezomibu ir imunomoduliuojančiuoju preparatu (N=193), 76 % pacientų buvo skirti bent du gydymo ciklai. Šiame pacientų pogrupyje (N=147), gydymo trukmės mediana panobinostato, bortezomibo ir deksametazono grupėje buvo 4,5 mėnesio, o placebo, bortezomibo ir deksametazono grupėje – 4,8 mėnesio. IBLP mediana (95 % PI) buvo 12,5 mėnesių (7,26, 14,03) panobinostato + bortezomibo + deksametazono vartojusiųjų grupėje ir 4,7 mėnesio (3,71, 6,05) placebo + bortezomibo + deksametazono grupėje [RS: 0,47 (0,31, 0,72)]. Šiems pacientams anksčiau skirto gydymo kursų mediana buvo 3. Veiksmingumo rezultatai apibendrinti 8 lentelėje, o IBLP rodiklio Kaplan-Meier kreivė pateikta 2 pav.

8 lentelė. Išgyvenimas be ligos progresavimo pacientams, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas ne mažiau kaip dviem režimais, įskaitant bortezomibu ir imunomoduliuojančiuoju preparatu

	Farydak bortezomibas ir deksametazonas N=73	Placebas bortezomibas ir deksametazonas N=74
Išgyvenimas be ligos progresavimo		
Mediana, mėn. [95 % PI]	12,5 [7,26, 14,03]	4,7 [3,71, 6,05]
Rizikos santykis [95 % PI] ¹	0,47 (0,31, 0,72)	

¹ Rizikos santykis apskaičiuojamas remiantis stratifikuotu Cox modeliu.

2 pav. Kaplan-Meier išgyvenimo be ligos progresavimo kreivės daugine mieloma sergantiems pacientams, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas ne mažiau kaip dviem režimais, įskaitant bortezomibu ir imunomoduliuojančiųjų preparatų



Laikas (mėn.)	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 – panobinostatas
PBO – placebo
BTZ – bortezomibas
Dex – deksametazonas

Pacientų, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas ne mažiau kaip dviem režimais, įskaitant bortezomibu ir imunomoduliuojančiųjų preparatų, pogrupyje (n = 147), remiantis modifikuotais EBMT kriterijais nustatytas bendrasis atsako dažnis buvo 59 % panobinostato + bortezomibo + deksametazono vartojusiųjų grupėje ir 39 % placebo + bortezomibo + deksametazono grupėje. Atsako dažniai apibendrinti 9 lentelėje.

9 lentelė. Atsako dažniai daugine mieloma sergantiems pacientams, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas ne mažiau kaip dviem režimais, įskaitant bortezomibu ir imunomoduliuojančiųjų preparatų

	Farydak bortezomibas ir deksametazonas N=73	Placebas bortezomibas ir deksametazonas N=74
Bendrasis atsakas [95 % PI]	43 (59%) (46,8, 70,3)	29 (39%) (28, 51,2)
Visiškas atsakas	6 (8%)	0
Beveik visiškas atsakas	10 (14%)	6 (8%)
Dalinis atsakas	27 (37%)	23 (31%)

Klinikinis veiksmingumas pacientams, sergantiems bortezomibui atsparia daugine mieloma (Tyrimas DUS71 – Panorama 2)

Atliktas tyrimas DUS71, t. y., dviejų etapų, vienos šakos, atvirasis, daugiacentris, II fazės tyrimas, kurio metu geriamojo panobinostato (20 mg dozė) derinyje su bortezomibu (po 1,3 mg/m²) ir deksametazonu (20 mg) buvo skiriama 55 pacientams, sirgusiems recidyvavusia ir atsparia daugine mieloma, kai liga buvo atspari gydymui bortezomibu ir kai anksčiau buvo skirtos bent dvi gydymo schemas. Pacientams anksčiau turėjo būti skirtas gydymas imunomoduliuojančiais vaistais preparatais [IMiD] (lenalidomidu ar talidomidu). Atsparumas bortezomibui buvo apibrėžiamas kaip nustatytas ligos progresavimas per 60 dienų nuo paskutiniosios gydymo schemas, kurios sudėtyje

buvo bortezomibo, vartojimo.

Pirminė šio tyrimo vertinamoji baigtis buvo bendrojo atsako dažnio (BAD) įvertinimas po 8 gydymo ciklą, remiantis mEBMT kriterijais.

Pacientai anksčiau buvo intensyviai gydyti ir jiems buvo skirta daug gydymo schemų (jų skaičiaus mediana buvo 4; svyravo nuo 2 iki 11 schemų). Visiems 55 pacientams anksčiau buvo skirtas gydymas bortezomibu ir bent vienu IMiD (lenalidomidu: 98,2 %, talidomidu: 69,1 %). Daugeliui pacientų anksčiau buvo atlikta transplantacija (63,6 %).

Tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo trukmės mediana buvo 4,6 mėnesio (svyravimo ribos: 0,1-24,1 mėnesių). Pacientų, kuriems pasiektas BAD, dalis buvo ($\geq$ DA (dalinis atsakas)) 34,5 % ir 52,7 % ($\geq$ MA (minimalus atsakas)). Laikotarpio iki pasiekiant atsaką mediana buvo 1,4 mėnesio, o atsako trukmės mediana buvo 6,0 mėnesiai. BI rodiklio mediana buvo 17,5 mėnesių.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Farydak tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis dauginės mielomos atveju (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išplitusiu vėžiu sergantiems pacientams paskyrus geriamojo panobinostato, jis greitai ir beveik visiškai rezorbuojamas, o T_{max} rodiklis pasiekiamas per 2 valandas nuo vartojimo. Absoliutus per burną pavartoto panobinostato biologinis prieinamumas buvo maždaug 21 %. Nustatyta, kad per burną pavartoto panobinostato farmakokinetika yra tiesinė, kai vartotos dozės buvo 10-30 mg ribose, tačiau AUC rodiklis didėjo mažiau nei būtų proporcinga dozei, kai buvo skirtos didesnės dozės.

Bendroji panobinostato ekspozicija ir kintamumo rodikliai skirtingiems pacientams išliko nepakitę, kai vaistinio preparato buvo skiriama valgio metu ar nevalgius, tuo tarpu skiriant valgio metu (t.y., po įprastų ar riebaus maisto turinčių pusryčių) C_{max} rodiklis sumažėjo <45 %, o T_{max} rodiklis pailgėjo 1-2,5 valandos. Kadangi maistas neturėjo įtakos bendrajam biologiniam prieinamumui (AUC rodikliui), vėžiu sergantiems pacientams panobinostato galima vartoti neatsižvelgiant į valgymą.

Pasiskirstymas

Panobinostatas vidutiniškai (maždaug 90 %) prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų. Eritrocituose esanti jo dalis, tyrimų *in vitro* duomenimis, yra 0,60, nepriklausomai nuo koncentracijos. Panobinostato pasiskirstymo tūris nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai (V_{ss}) yra maždaug 1 000 litrų, šis rodiklis apskaičiuotas populiacijų farmakokinetikos analizės metu.

Biotransformacija

Panobinostatas ekstensyviai metabolizuojamas, o didelė suvartotos dozės dalis metabolizuojama dar nepasiekus sisteminės kraujotakos. Panobinostato biotransformacija vyksta dalyvaujant šiems metabolizmo būdams: redukcijos, hidrolizės, oksidacijos ir gliukuronidacijos procesams. Panobinostato metabolizme oksidacijos procesas yra mažiau reikšmingas, šiuo būdu eliminuojama maždaug 40 % suvartotos dozės. Citochromas P450 3A4 (CYP3A4) yra svarbiausias oksidacijos fermentas, taip pat gali būti nedaug įtraukiami CYP2D6 ir 2C19 izofermentai.

Panobinostatas sudaro 6-9 % visos su vaistiniu preparatusijusios ekspozicijos plazmoje. Manoma, kad pirminė medžiaga atsakinga už visą panobinostato farmakologinį poveikį.

Eliminacija

Pacientams per burną paskyrus vienkartinę [^{14}C] žymėtojo panobinostato dozę, 29-51 % suvartoto radioaktyvaus izotopo pašalinama su šlapimu, o 44-77 % – su išmatomis. Nepakitęs panobinostato pavidalu šlapime aptinkama <2,5 % suvartotos dozės, o išmatose – <3,5 % dozės. Visą kitą dalį sudaro vaistinio preparato metabolitai. Nustatyta, kad tariamasis panobinostato inkstų klirensas (CL_R/F) svyruoja nuo 2,4 l/val. iki 5,5 l/val. Galutinės pusinės panobinostato eliminacijos laikotarpis yra maždaug 37 valandos, šis rodiklis apskaičiuotas populiacijų farmakokinetikos (FK) analizės metu.

Specialios pacientų grupės

Vaikų populiacija

Panobinostato poveikis nebuvo tirtas daugine mieloma sergantiems jaunesniems kaip 18 metų pacientams.

Senyvi pacientai

III fazės klinikiniame tyrime 162 iš 387 pacientų buvo 65 metų ar vyresni. Apibendrinus tyrimų, kurių metu buvo skiriama vien panobinostato, o jo dozės svyravo nuo 10 mg iki 80 mg, duomenis nustatyta, kad panobinostato ekspozicija plazmoje 65 metų ar jaunesnių pacientų organizmuose yra panaši į ekspoziciją vyresnių kaip 65 metų pacientų organizmuose.

Pacientai, kurių kepenų veikla sutrikusi

Kepenų veiklos sutrikimo įtaka panobinostato farmakokinetikai buvo ištirta atlikus I tyrimą, kuriame dalyvavo 24 pacientai, sirgę solidiniais navikais ir įvairaus laipsnio kepenų veiklos sutrikimu. Kai buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, nustatytas remiantis NCI-CTEP klasifikacija, panobinostato ekspozicija plazmoje padidėjo, atitinkamai, 43 % ir 105 %. Farmakokinetikos duomenų pacientų, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas, organizmuose neturima.

Pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi

Inkstų veiklos sutrikimo įtaka panobinostato farmakokinetikai buvo įvertinta atlikus I tyrimą, kuriame dalyvavo 37 pacientai, sirgę išplitusiais solidiniais navikais ir įvairaus laipsnio inkstų veiklos sutrikimu. Kai buvo nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų veiklos sutrikimas (remiantis tyrimo pradžioje apskaičiuotu kreatinino klirensu šlapime), panobinostato ekspozicija plazmoje nepadidėjo, vertinant nesunkios, vidutinio sunkumo ir sunkios būklės pacientų grupes.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimai

Nustatyta, kad pagrindiniai toksinio poveikio organai taikiniai panobinostato paskyrus žiurkėms ir šunims, buvo eritropoetinė, mielopoetinė ir limfinė sistemos. Pastebėta skydliaukės pokyčių, įskaitant hormonų koncentracijų pokyčius šunims (sumažėjusį trijodtironino (T3) kiekį) ir žiurkėms (sumažėjusius trijodtironino (T3), tetrajodtironino (T4) (patinams) ir tiotropinio hormono (TTH) kiekius), kai susidariusios preparato ekspozicijos atitiko 0,07-2,2 AUC rodiklius žmonėms, nustatytus klinikinių tyrimų metu.

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis

Kancerogeninio panobinostato poveikio tyrimų neatlikta. Nustatyta, kad panobinostatui būdingas mutageninis poveikis atliekant Ames mėginį, poveikis endo-reduplikacijai tiriant žmogaus periferinio kraujo limfocitus *in vitro*. Be to, nustatytas *in vivo* DNR pažeidimas sukeliantis poveikis atliekant COMET tyrimą su pelių limfomos L5178Y ląstelėmis ir nuo dozės priklausomų molekulinio mechanizmo tyrimą su pelių kaulų čiulpių ląstelėmis. Rezultatai *in vitro* ir *in vivo* priskiriami vaistinio preparato farmakologiniam veikimo mechanizmui.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Žiurkių patelėms pastebėta padaugėjusių ankstyvųjų rezorbcijų atvejų (kai buvo skirtos ≥ 30 mg/kg kūno svorio dozės). Tyrimų su šunimis metu pastebėta prostatos atrofijos bei dėl to sumažėjusio sekreto granulių skaičiaus, sėklidžių degeneracijos, oligospermijos bei padaugėjusių nuosėdų sėklidės prielipe atvejų, kai šunims susidariusios preparato ekspozicijos atitiko 0,41-0,69 klinikinio AUC rodiklio žmonėms. Šie poveikiai nebuvo visiškai grįžtami po 4 savaičių trukmės preparato nevartojimo laikotarpio.

Remiantis su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis manoma, kad yra didelė tikimybė, jog paskyrus panobinostato padidės vaisiaus žūtys bei skeleto vystymosi sutrikimų pasireiškimo rizika. Nustatytos embrionų ir vaisių žūtys bei padidėjęs skeleto anomalijų (papildomų krūtinkaulio narelių, papildomų šonkaulių, padažnėjusių smulkių skeleto nukrypimų, vėlyvo kaulėjimas ir krūtinkaulio narelių nukrypimų) dažnis, kai susidariusios preparato ekspozicijos viršijo atitinkančias 0,25 klinikinio AUC rodiklio žmonėms.

Tyrimų su gyvūnais metu nebuvo tirtas panobinostato poveikis atsivedimui ir postnataliniam augimui bei brendimui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Magnio stearatas
Manitolis
Mikrokristalinė celiuliozė
Pregelifikuotas (kukurūzų) krakmolos

Kapsulės dangalas

Farydak 10 mg kietosios kapsulės

Želatina
Titano dioksidas (E171)
Briliantinis mėlynasis FCF (E133)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

Farydak 15 mg kietosios kapsulės

Želatina
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Farydak 20 mg kietosios kapsulės

Želatina
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Užrašų rašalas

Juodasis geležies oksidas (E172)
Propilenglikolis (E1520)
Šelako glazūra

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PCTFE/Alu lizdinės plokštelės, kuriose yra po 6 kapsulės.

Pakuotėje yra 6, 12 arba 24 kapsulės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Farydak 10 mg kietosios kapsulės

EU/1/15/1023/001-003

Farydak 15 mg kietosios kapsulės

EU/1/15/1023/004-006

Farydak 20 mg kietosios kapsulės

EU/1/15/1023/007-009

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2015 m. rugpjūčio 28 d.

Perregistravimo data: 2020 m. balandžio 28 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Siegfried Barbera, S.L.
1 Ronda de Santa Marija, 158
08210 Barberà del Vallès
Barselona, Ispanija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas kiekvienoje valstybėje narėje, prieš pateikiant į rinką Farydak turi suderinti mokomosios programos turinį ir formą, įskaitant platinimo būdus ir kitus programos aspektus su šalies vaistų kontrolės tarnyba.

Mokomąją programą siekiama išspręsti gydymo vaistiniu preparatu klaidų riziką.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje Farydak parduodamas, visi pacientai/globėjai, kuriems paskirta vartoti Farydak turėtų galimybę gauti, ar, kuriems būtų pateikta tokia mokomoji medžiaga:

- Paciento informavimo rinkinys

Paciento informavimo rinkinyje turi būti:

- Pakuotės lapelis
- Informacinė paciento kortelė

- **Informacinėje paciento kortelėje** turi būti šių pranešimų instrukcijos:
 - Kaip susipažinti su informacine kortele: šiame skyriuje pateikiama bendra apžvalga apie informacinę kortelę ir jos paskirtį.
 - Kaip naudotis informacine kortele: šiame skyriuje pateikiama bendra apžvalga apie tai, kaip naudotis informacine kortele.
 - Kaip vartoti vaistinius preparatus pagal receptą: šiame skyriuje pateikiamos rekomendacijos, kaip užpildyti informacinę kortelę.
 - Rekomendacijos atsinešti informacinę paciento kortelę į kiekvieną apsilankymą pas gydytoją: šis skyrius primena pacientui atsinešti informacinę paciento kortelę į kiekvieną vizitą pas gydytoją.
 - Lentelė, kurioje aprašoma gydymo schema kiekvienai ciklo dienai, kurioje yra vieta pacientui pažymėti suvartotą vaistinį preparatą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Farydak 10 mg kietosios kapsulės
panobinostatium

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra bevandenio panobinostato laktato, atitinkančio 10 mg panobinostato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

6 kapsulės

12 kapsulių

24 kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas: elgtis atsargiai

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1023/001	6 kapsulės
EU/1/15/1023/002	12 kapsulių
EU/1/15/1023/003	24 kapsulės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Farydak 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Farydak 10 mg kapsulės
panobinostatam

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

pharmaand GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

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

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Farydak 15 mg kietosios kapsulės
panobinostatium

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra bevandenio panobinostato laktato, atitinkančio 15 mg panobinostato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

6 kapsulės
12 kapsulių
24 kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas: elgtis atsargiai

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1023/004	6 kapsulės
EU/1/15/1023/005	12 kapsulių
EU/1/15/1023/006	24 kapsulės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Farydak 15 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Farydak 15 mg kapsulės
panobinostatam

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

pharmaand GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

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

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Farydak 20 mg kietosios kapsulės
panobinostatium

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra bevandenio panobinostato laktato, atitinkančio 20 mg panobinostato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

6 kapsulės

12 kapsulių

24 kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas: elgtis atsargiai

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1023/007	6 kapsulės
EU/1/15/1023/008	12 kapsulių
EU/1/15/1023/009	24 kapsulės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Farydak 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Farydak 20 mg kapsulės
panobinostatam

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

pharmaand GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

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

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Farydak 10 mg kietosios kapsulės

Farydak 15 mg kietosios kapsulės

Farydak 20 mg kietosios kapsulės

panobinostatas (*panobinostatum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Farydak ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Farydak
3. Kaip vartoti Farydak
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Farydak
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Farydak ir kam jis vartojamas

Kas yra Farydak

Farydak yra priešvėžinis vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos panobinostato, kuris priklauso pan-deacetilazės inhibitoriais vadinamų vaistų grupei.

Kam Farydak vartojamas

Farydak vartojamas gydyti suaugusiems pacientams, kurie serga reto tipo kraujo vėžiu, vadinamu daugine mieloma. Dauginę mielomą sukelia plazminių ląstelių (tam tikrų kraujo ląstelių) sutrikimas, kai jos pradeda nekontroliuojamai daugintis kaulų čiulpuose.

Farydak blokuoja vėžinių plazminių ląstelių dauginimąsi ir sumažina vėžinių ląstelių skaičių.

Farydak visada skiriamas kartu su dviem kitais vaistais bortezomibu ir deksametazonu.

Jeigu turite kokių nors klausimų apie tai, kaip Farydak veikia arba kodėl Jums buvo paskirta šio vaisto, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

2. Kas žinotina prieš vartojant Farydak

Farydak vartoti negalima:

- jeigu yra alergija panobinostatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu žindote kūdikį.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Tiksliai laikykitės visų gydytojo nurodymų.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Farydak:

- jeigu Jums yra kepenų veiklos sutrikimų arba kada nors anksčiau sirgote kepenų liga;

- jeigu Jums yra širdies ar širdies ritmo sutrikimų, pavyzdžiui, neregulius širdies susitraukimų ritmas ar ilgo QT intervalo sindromu vadinama būklė;
- jeigu Jūs sergate bakterine, virusine ar grybeline infekcija;
- jeigu Jums yra virškinimo trakto sutrikimų, pavyzdžiui, viduriavimas, pykinimas ar vėmimas;
- jeigu Jums yra kraujo krešėjimo pakitimų (sutrikęs krešėjimas).

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu gydymosi Farydak metu:

- Jūs pastebėtumėte bet kokius virškinimo trakto sutrikimų požymius;
- Jūs pastebėtumėte bet kokius kepenų veiklos sutrikimo požymius;
- Jūs pastebėtumėte bet kokius infekcijos požymius;
- Jūs pastebėtumėte bet kokius širdies sutrikimo požymius.

Susijusių simptomų sąrašas pateiktas 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“.

Jūsų gydytojas gali nuspręsti pakeisti Jūsų vartojamo vaisto dozę arba laikinai ar visam laikui nutraukti gydymą Farydak, jeigu Jums pasireikštų šalutinių reiškinių.

Jūsų būklės stebėjimas gydymosi Farydak metu

Gydymosi Farydak metu Jums reguliariai bus atliekami kraujo tyrimai. Šie tyrimai reikalingi, norint:

- patikrinti Jūsų kepenų veiklą (bus nustatomas bilirubino kiekis ir transaminazių aktyvumas Jūsų kraujyje, kadangi šios medžiagos yra gaminamos kepenyse);
- patikrinti tam tikrų kraujo ląstelių skaičių (baltųjų kraujo ląstelių, raudonųjų kraujo ląstelių, trombocitų) skaičių;
- ištirti elektrolitų (pavyzdžiui, kalio, magnio, fosfatų) kiekį Jūsų organizme;
- patikrinti Jūsų skydliaukės ir posmegeninės liaukos veiklą (bus nustatomas skydliaukės hormonų kiekis Jūsų kraujyje).

Taip pat reguliariai bus tikrinamas Jūsų širdies ritmas, naudojant aparatą, kuris matuoja širdies elektrinį aktyvumą (vadinamą EKG).

Vaikams ir paaugliams

Farydak nėra skirtas vartoti vaikams ar jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Farydak

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui; tai apima ir be recepto įsigytus vaistus, pavyzdžiui, vitaminus ar augalinius papildus, kadangi jie gali sąveikauti su Farydak.

Ypatingai svarbu, kad pasakytumėte gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate kurį nors iš toliau išvardytų vaistų:

- infekcijoms gydyti vartojamų vaistų, įskaitant vaistus nuo grybelinių infekcijų (pavyzdžiui, ketokonazolo, itraconazolo, vorikonazolo ar pozakonazolo) ir vaistus nuo kai kurių bakterinių infekcijų (pavyzdžiui, antibiotikų, tokių kaip klaritromicino ar telitromicino) bei tuberkuliozei gydyti vartojamus vaistus (pavyzdžiui, rifabutino ar rifampicino);
- traukuliams ar priepuoliams slopinti vartojamų vaistų (vaistų nuo epilepsijos, pavyzdžiui, karbamazepino, ferfenazino, fenobarbitalio ar fenitoino);
- ŽIV infekcijai gydyti vartojamų vaistų, pavyzdžiui, ritonaviro ar sakvinaviro;
- depresijai gydyti vartojamų vaistų, pavyzdžiui, nefazodono;
- jonažolės preparatų, augalinio depresijai gydyti vartojamo vaisto;
- nuo kraujo krešulių susidarymo apsaugančių vaistų, vadinamų antikoagulantais, pavyzdžiui, varfarino ar heparino;
- kosuliui gydyti vartojamų vaistų, pavyzdžiui, dekstrometorfano;
- nereguliariam širdies susitraukimų ritmui gydyti vartojamų vaistų, pavyzdžiui, amjodarono, dizopiramido, prokainamido, chinidino, propafenono ar sotalolio;
- nepageidaujamą poveikį širdžiai (vadinamą QT intervalo pailgėjimą) galinčių sukelti vaistų, pavyzdžiui, chlorokvino, halofantrino, metadono, moksifloksacino, bepridilio ar pimozido;
- hipertenzijai gydyti vartojamų vaistų, pavyzdžiui, metoprololio ar nebivololio;
- sunkiems psichikos sutrikimams gydyti vartojamų vaistų, pavyzdžiui, risperidono;

- krūties vėžiui gydyti vartojamų vaistų, pavyzdžiui, tamoksifeno;
- pykinimui ir vėmimui gydyti vartojamų vaistų, pavyzdžiui, dolasetrono, granisetrono, ondansetrono ar tropisetrono; šie vaistai taip pat gali sukelti nepageidaujamą poveikį širdžiai (QT intervalo pailgėjimą);
- atomoksetino, dėmesio stokos ir hiperaktyvumo sindromui gydyti vartojamo vaisto.

Gydymosi Farydak metu šių vaistų reikia vartoti atsargiai arba jų gali reikėti vengti. Jeigu vartojate kurio nors iš šių vaistų, gydymosi Farydak metu gydytojas Jums gali paskirti kitokio vaisto.

Jeigu nesate tikri, ar Jūsų vartojamas vaistas yra vienas iš anksčiau išvardytųjų, pasiklauskite gydytojo arba vaistininko.

Gydymosi Farydak metu taip pat turėtumėte pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu Jums bus paskirta kitokio vaisto, kurio iki tol nevartojote.

Farydak vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydymosi Farydak metu **neturėtumėte vartoti karambolos vaisių, granatų ar greipfrutų bei gerti granatų ar greipfrutų sulčių**, kadangi šie maisto produktai gali didinti į Jūsų kraują patenkančio vaisto kiekį.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Dėl galimos vaisiaus mirties ar apsigimimų rizikos, Farydak negalima vartoti:

- Nėštumo metu

Farydak negalima vartoti nėštumo metu, nebent laukiama nauda moteriai viršija galimą žalą kūdikiui. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Gydytojas aptars su Jumis galimą riziką, jei Farydak bus vartojamas nėštumo metu.

- Žindymo laikotarpiu

Žindančioms moterims Farydak vartoti negalima.

Kontraceptinės priemonės moterims ir vyrams

Dėl galimos vaisiaus mirties ar apsigimimų rizikos, gydymosi Farydak metu turite naudoti toliau išvardytas kontracepcijos priemones:

- Farydak vartojančioms moterims

Jeigu esate lytiškai aktyvi moteris, prieš pradedant gydymą Farydak Jūs turite atlikti nėštumo testą ir gydymosi Farydak metu privalote naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą. Šias kontraceptines priemones taip pat privalote naudoti dar tris mėnesius po to, kai nustosite vartoti Farydak. Gydytojas aptars su Jumis, kurį metodą Jums geriausia naudoti. Jeigu vartojate hormoninių kontraceptikų, papildomai privalote naudoti ir barjerinį kontracepcijos metodą (pavyzdžiui, prezervatyvą ar diafragmą).

- Farydak vartojantiems vyrams

Jeigu esate lytiškai aktyvus vyras, gydymosi Farydak metu turite naudoti prezervatyvus. Juos taip pat turite naudoti dar šešis mėnesius po to, kai nustosite vartoti Farydak. Jeigu Jūsų partnerė gali pastoti, ji taip pat turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą Jūsų gydymo metu ir dar šešis mėnesius po jo pabaigos. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jūsų partnerė pastotų Jūsų gydymosi Farydak metu ar per tris mėnesius po jo pabaigos.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Farydak gali silpnai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jeigu vartodami šį vaistą jaučiate galvos svaigimą, nevairuokite ir nenaudokite jokių įrankių ar mechanizmų.

3. Kaip vartoti Farydak

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kokią vaisto dozę vartoti

- Farydak vartojamas 21 dienos ciklais (2 savaitės vaisto vartojama, po to daroma 1 savaitės trukmės pertrauka) – tai vadinama gydymo ciklu.
- Jums nereikia vaisto vartoti kasdien.
- Atsižvelgiant į Jūsų gydytojo rekomendacijas, Farydak dozė yra arba 20 mg, arba 15 mg, arba 10 mg, ji turi būti vartojama kartą per parą 1-ąją, 3-iąją, 5-ąją, 8-ąją, 10-ąją ir 12-ąją dienomis 21 dienos trukmės ciklais.
- Nevartokite Farydak 3-iąją savaitę.
- Po 3 savaičių vėl pradėkite naują gydymo ciklą, kaip nurodyta toliau pateiktose 1 ir 2 lentelėse.
- Informacija apie 1-8-ąjį ciklus pateikta 1 lentelėje, o informacija apie 9-16-ąjį ciklus pateikta 2 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojama Farydak vartojimo schema derinyje su borteomibu ir deksametazonu (1-8 ciklai)

1-8 ciklai (3 savaičių trukmės ciklai)	1-oji savaitė Dienos							2-oji savaitė Dienos							3-ioji savaitė
Farydak	1		3		5			8		10		12			Pertraukos laikotarpis
Borteomibas	1			4				8			11				Pertraukos laikotarpis
Deksametazonas	1	2		4	5			8	9		11	12			Pertraukos laikotarpis

2 lentelė. Rekomenduojama Farydak vartojimo schema derinyje su borteomibu ir deksametazonu (9-16 ciklai)

9-16 ciklai (3 savaičių trukmės ciklai)	1-oji savaitė Dienos							2-oji savaitė Dienos							3-ioji savaitė
Farydak	1		3		5			8		10		12			Pertraukos laikotarpis
Borteomibas	1							8							Pertraukos laikotarpis
Deksametazonas	1	2						8	9						Pertraukos laikotarpis

Gydytojas nurodys, kiek tiksliai Farydak kapsulių Jums reikia vartoti. Nekeiskite vaisto dozės, prieš tai nepasitarę su gydytoju.

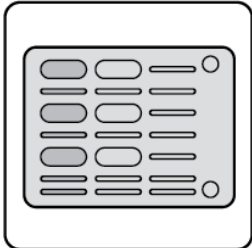
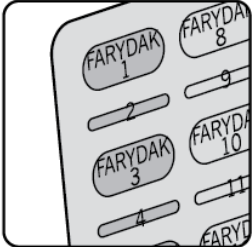
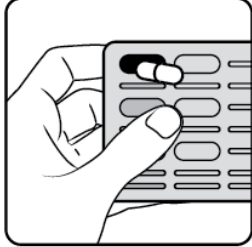
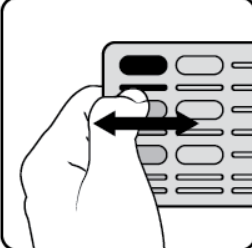
Vartokite Farydak kartą per parą tuo pačiu dienos metu tik suplanuotomis dienomis.

Šio vaisto vartojimas

- Kapsules nurykite nepažeistas užgerdami stikline vandens.
- Vaisto galima vartoti valgio metu ar nevalgius.
- Kapsulių negalima kramtyti ar traiškyti.

Jeigu nurijus Farydak kapsulių pasireiškia vėmimas, daugiau kapsulių nevartokite iki kitos suplanuotos dozės vartojimo.

Kaip naudoti Farydak lizdinę plokštelę

	Viena Farydak lizdinė plokštelė = 3 savaitės = 1 ciklas
	Ciklo dienos surašytos ant lizdinės plokštelės. Vartokite Farydak 1, 3 ir 5 dieną ir 8, 10 ir 12 dieną.
	Išimkite Farydak kapsulę iš lizdinės plokštelės 1, 3 ir 5 pirmos savaitės dieną; 8, 10 ir 12 antros savaitės dieną.
	Tomis dienomis, kai Jums nereikia vartoti Farydak, įskaitant pertraukos laikotarpį 3-ąją savaitę, subraižykite atitinkamas tuščias ertmes piršto nagų, kad Jums būtų lengviau sekti vaisto vartojimo planą.

Kiek laiko vartoti Farydak

Farydak vartokite tiek laiko, kiek gydytojas nurodė tai daryti. Vaistas skirtas ilgalaikiam gydymui 16 ciklų (48 savaitėms). Gydytojas stebės Jūsų būklę, kad nustatytų, ar gydymas Jums naudingas. Jeigu turite klausimų apie tai, kiek laiko vartoti Farydak, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Ką daryti pavartojus per didelę Farydak dozę?

Jeigu atsitiktinai išgėrėte daugiau kapsulių nei turėjote arba jeigu kas nors kitas atsitiktinai pavartojo šio vaisto, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę. Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę ir šį lapelį. Jums gali prireikti medicininio gydymo.

Pamiršus pavartoti Farydak

- Jeigu praėjo mažiau kaip 12 valandų nuo tada, kai turėjote vartoti šio vaisto, išgerkite praleistąją dozę iškart prisiminę. Tuomet tęskite vaisto vartojimą įprasta tvarka.
- Jeigu praėjo daugiau kaip 12 valandų nuo tada, kai turėjote vartoti šio vaisto, praleistosios dozės nebevartokite. Tuomet tęskite vaisto vartojimą įprasta tvarka.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Niekada nevartokite praleistosios Farydak dozės tomis dienomis, kai turi būti daroma vaisto vartojimo pertrauka (kai Farydak vartojimas nėra suplanuotas).

Pasakykite gydytojui apie visas dozes, kurias pamiršote suvartoti per 21 dienos trukmės gydymo ciklus.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutiniai poveikiai gali būti sunkūs

NUTRAUKITE Farydak vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu pastebėtumėte bet kurį iš toliau išvardytų šalutinių reiškinių:

- apsunkintą kvėpavimą ar rijimą, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimą, stiprų odos niežėjimą su raudonos spalvos bėrimu ar iškilusiais patinimais (tai galimi alerginės reakcijos požymiai);
- stiprų galvos skausmą, galūnių ar veido silpnumo pojūtį ar paralyžių, apsunkintą kalbėjimą, staiga sutrikusią sąmonę (tai galimi nervų sistemos sutrikimų, pavyzdžiui, kraujavimo kaukolės ertmėje ar smegenų patinimo, požymiai);
- greitą kvėpavimą, svaigimo pojūtį;
- staiga prasidėjusį ir spaudžiantį krūtinės ląstos skausmą, nuovargio pojūtį, nereguliarių širdies susitraukimų ritmą (tai galimi širdies smūgio požymiai);
- atkosėjimą krauju, kraujingo skysčio tekėjimą iš nosies (tai kraujavimo iš plaučių požymiai);
- vėmimą krauju, juodos spalvos ar kraujingas išmatas, šviežio kraujo pasirodymą iš išeinamosios angos, paprastai išmatose ar ant išmatų (tai kraujavimo iš virškinimo trakto požymiai);
- pasunkėjusį kvėpavimą su aplink burną pamėlusia oda, kai vėliau gali pasireikšti sąmonės sutrikimas (tai sunkaus plaučių veiklos sutrikimo požymiai);
- karščiavimą, krūtinės ląstos skausmą, padažnėjusį širdies susitraukimų ritmą, sumažėjusį kraujospūdį, dusulį ar greitą kvėpavimą (tai kraujo užkrėtimo, dar vadinamo sepsiu, požymiai);
- krūtinės ląstos skausmą ar diskomforto pojūtį, pakitusį širdies susitraukimų ritmą (pagreitetą ar sulėtintą), širdies plakimą, svaigulį, alpimą, galvos svaigimą, mėlynos spalvos lūpas, dusulį, apatinių galūnių ar odos patinimą (tai širdies veiklos sutrikimo požymiai).

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu pastebėtumėte bet kurį iš toliau išvardytų šalutinių reiškinių:

- pilvo skausmą, pykinimą, viduriavimą, vėmimą, juodos spalvos ar kraujingas išmatas, vidurių užkietėjimą, rėmenį, pilvo pūtimą ar dujų kaupimąsi (tai virškinimo trakto sutrikimų požymiai);
- naujai atsiradusius ar pasunkėjusius simptomus, pavyzdžiui, kosulį su skrepliavimu ar be jo, karščiavimą, apsunkintą ar skausmingą kvėpavimą, švokštimą, skausmą krūtinės ląstoje kvėpuojant, dusulį ar pasunkėjusį kvėpavimą, skausmą ar deginimo pojūtį šlapinantis, sustiprėjusį norą šlapinantis, kraują šlapime (tai plaučių infekcijos ar šlapimo takų infekcijos požymiai);
- karščiavimą, gerklės skausmą ar opų susidarymą burnos ertmėje dėl infekcijos (tai sumažėjusio baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus požymiai);
- staigų kraujavimą ar kraujosruvų susidarymą po oda (tai sumažėjusio trombocitų skaičiaus požymiai);
- viduriavimą, pilvo skausmą, karščiavimą (tai storosios žarnos uždegimo požymiai);
- svaigulį, ypatingai stojantis (sumažėjusio kraujospūdžio požymis);
- troškulio pojūtį, sumažėjusį išskiriamo šlapimo kiekį, sumažėjusį kūno svorį, sausą paraudusią odą, dirglumą (tai skysčių netekimo, dehidracijos, požymiai);
- kulkšnių patinimą (tai sumažėjusio baltymo albumino kiekio kraujyje, dar vadinamo hipoalbuminemija, požymis);
- nuovargio pojūtį, niežulį, odos ir akių baltymų pageltimą, pykinimą ar vėmimą, apetito netekimą, dešinėsios pilvo pusės skausmą, tamsios spalvos ar rudą šlapimą, kraujavimą ar greičiau nei įprastai susidarantį kraujosruvą (tai kepenų veiklos sutrikimo požymiai);
- smarkiai sumažėjusį išskiriamo šlapimo kiekį, kojų patinimą (tai inkstų veiklos sutrikimo požymiai);
- raumenų silpnumą, raumenų spazmus, neįprastą širdies susitraukimų ritmą (tai pakitusio kalio kiekio kraujyje požymiai).

Kiti galimi šalutiniai poveikiai

Jeigu bet kuris iš toliau išvardytų šalutinių reiškinių taptų sunkiu, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 asmeniui iš 10):

- nuovargio pojūtis (nuovargis), blyški oda; tai gali būti sumažėjusio raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus požymiai;
- sumažėjęs apetitas ar kūno svoris;
- sunkumas užmigti ar sutrikęs miegas (nemiga);
- galvos skausmas;
- svaigimo, nuovargio ar silpnumo pojūtis;
- vėmimas, pykinimas, skrandžio veiklos sutrikimas, sutrikęs virškinimas;
- kojų ar rankų patinimas;
- sumažėjęs fosfatų ar natrio kiekis kraujyje.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10):

- bėrimas su smulkiais skysčio pripildytomis pūslelėmis, atsirandantis ant paraudusios odos, burnos ertmėje ar ant dantenų (tai galimos sunkios virusinės infekcijos požymiai);
- infekcijos sukeltas ausies uždegimas, kraujavimas iš nosies ar kraujavimas į akių baltymus, kraujosruvos, odos uždegimas (bėrimas, paraudusi oda, kuri dar vadinama eritema);
- pilvo skausmas, viduriavimas, pilvo pūtimas ar dujų susikaupimas (skrandžio gleivinės uždegimo požymiai);
- burnos ertmės pienligė (mieliagrybių sukelta burnos ertmės infekcija);
- troškulio pojūtis, padidėjęs išskiriamo šlapimo kiekis, sustiprėjęs apetitas ir sumažėjęs kūno svoris (padidėjusio cukraus kiekio kraujyje požymiai);
- greitai didėjantis kūno svoris, plaštakų, kulkšnių, pėdų ar veido patinimas (skysčių susilaikymo organizme požymiai);
- sumažėjęs kalcio kiekis kraujyje, kartais pasireiškiantis mėšlungiais;
- nekontroliuojamas kūno drebėjimas;
- širdies plakimas;
- tarkštelėjimo, tarškėjimo ar spragsėjimo garsas plaučiuose kvėpuojant;
- suskeldėjusios, įtrūkusios lūpos;
- burnos sausmė ar pakitęs skonio pojūtis;
- dujų susikaupimas žarnyne;
- sąnarių skausmas ar uždegimas;
- kraujas šlapime (inkstų veiklos sutrikimo požymis);
- negebėjimas kontroliuoti šlapinimosi dėl susilpnėjusios ar išnykusios šlapimo pūslės kontrolės;
- šaltkrėtis;
- padidėjusį kūno svorį, nuovargio pojūtį, plaukų slinkimą, raumenų silpnumą, šalčio pojūtį (tai nepakankamos skydliaukės veiklos, dar vadinamos hipotiroze, požymiai);
- bendrojo negalavimo pojūtis;
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje;
- sumažėjęs magnio kiekis kraujyje;
- padidėjęs medžiagų apykaitos produkto kreatinino kiekis kraujyje;
- padidėjęs kepenų fermentų alanino aminotransferazės (ALT), aspartato aminotransferazės (AST) arba šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumas kraujyje.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 100):

- raudonos ar purpurinės spalvos, plokščios, smeigtuko galvutės dydžio dėmės po oda.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai **naudodamiesi V priede** nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Farydak

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.
- Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
- Nevartokite šio vaisto, jeigu pastebėjote pažeistą pakuotę arba jeigu yra kokių nors sugadinimo požymių.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Farydak sudėtis

- Veiklioji Farydak medžiaga yra panobinostatas.
- Kiekvienoje Farydak 10 mg kietojoje kapsulėje yra bevandenio panobinostato laktato, atitinkančio 10 mg panobinostato. Pagalbinės medžiagos yra: magnio stearatas, manitolis, mikrokristalinė celiuliozė, pregelifikuotas krakmolai, želatina, titano dioksidas (E171), briliantinis mėlynasis FCF (E133), geltonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172), propilenglikolis (E1520), šelako glazūra.
- Kiekvienoje Farydak 15 mg kietojoje kapsulėje yra bevandenio panobinostato laktato, atitinkančio 15 mg panobinostato. Pagalbinės medžiagos yra: magnio stearatas, manitolis, mikrokristalinė celiuliozė, pregelifikuotas krakmolai, želatina, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172), propilenglikolis (E1520), šelako glazūra.
- Kiekvienoje Farydak 20 mg kietojoje kapsulėje yra bevandenio panobinostato laktato, atitinkančio 20 mg panobinostato. Pagalbinės medžiagos yra: magnio stearatas, manitolis, mikrokristalinė celiuliozė, pregelifikuotas krakmolai, želatina, titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172), propilenglikolis (E1520), šelako glazūra.

Farydak išvaizda ir kiekis pakuotėje

Farydak 10 mg kietosios kapsulės yra šviesiai žalios spalvos nepermatomos kapsulės (15,6–16,2 mm), kurių viduje yra baltų ar beveik baltų miltelių; ant kapsulės dangtelio juodu rašalu apskritimu užrašyta „LBH 10 mg“, o ant korpuso juodu rašalu apskritimu nupieštos dvi juostos; kapsulės tiekiamos lizdinėse plokštelėse.

Farydak 15 mg kietosios kapsulės yra oranžinės spalvos nepermatomos kapsulės (19,1–19,7 mm), kurių viduje yra baltų ar beveik baltų miltelių; ant kapsulės dangtelio juodu rašalu apskritimu užrašyta „LBH 15 mg“, o ant korpuso juodu rašalu apskritimu nupieštos dvi juostos; kapsulės tiekiamos lizdinėse plokštelėse.

Farydak 20 mg kietosios kapsulės yra raudonos spalvos nepermatomos kapsulės (19,1–19,7 mm), kurių viduje yra baltų ar beveik baltų miltelių; ant kapsulės dangtelio juodu rašalu apskritimu užrašyta „LBH 20 mg“, o ant korpuso juodu rašalu apskritimu nupieštos dvi juostos; kapsulės tiekiamos lizdinėse plokštelėse.

Tiekiamos toliau nurodytų dydžių pakuotės: lizdinės plokštelės, kuriose yra 6, 12 arba 24 kapsulės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

Gamintojas

Siegfried Barbera, S.L.
1 Ronda de Santa Marija, 158
08210 Barberà del Vallès
Barselona, Ispanija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>