

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Farydak 10 mg trde kapsule
Farydak 15 mg trde kapsule
Farydak 20 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Farydak 10 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje brezvodni panobinostatov laktat v količini, ki ustreza 10 mg panobinostata.

Farydak 15 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje brezvodni panobinostatov laktat v količini, ki ustreza 15 mg panobinostata.

Farydak 20 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje brezvodni panobinostatov laktat v količini, ki ustreza 20 mg panobinostata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Farydak 10 mg trde kapsule

Svetlo zelena neprozorna trda želatinska kapsula (15,6–16,2 mm), ki vsebuje bel do skoraj bel prašek. Na pokrovčku kapsule je s črnim barvilom radialno natisnjena oznaka "LBH 10 mg", na telesu kapsule pa sta s črnim barvilom radialno natisnjena dva obroča.

Farydak 15 mg trde kapsule

Oranžna neprozorna trda želatinska kapsula (19,1–19,7 mm), ki vsebuje bel do skoraj bel prašek. Na pokrovčku kapsule je s črnim barvilom radialno natisnjena oznaka "LBH 15 mg", na telesu kapsule pa sta s črnim barvilom radialno natisnjena dva obroča.

Farydak 20 mg trde kapsule

Rdeča neprozorna trda želatinska kapsula (19,1–19,7 mm), ki vsebuje bel do skoraj bel prašek. Na pokrovčku kapsule je s črnim barvilom radialno natisnjena oznaka "LBH 20 mg", na telesu kapsule pa sta s črnim barvilom radialno natisnjena dva obroča.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Farydak je v kombinaciji z borteomibom in deksametazonom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neodzivno obliko ali recidivom diseminiranega plazmocitoma, ki so predhodno že prejeli vsaj dve vrsti zdravljenja, ki je vključevalo borteomib in imunomodulatorno zdravilo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Farydak mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek panobinostata je 20 mg, bolnik pa ga vzame peroralno enkrat na dan na 1., 3., 5., 8., 10. in 12. dan ciklusa, ki traja 21 dni. Bolnik naj najprej prejme osem ciklusov. Za bolnike, ki jim zdravljenje klinično koristi, je priporočeno zdravljenje z nadaljnjimi osmimi ciklusi. Skupno trajanje zdravljenja je lahko največ 16 ciklusov (48 tednov).

Panobinostat se uporablja v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom, kot je navedeno v preglednicah 1 in 2. Pred začetkom zdravljenja s kombinacijo navedenih zdravil je treba pregledati povzetka glavnih značilnosti zdravila za bortezomib in deksametazon in oceniti, ali je treba pri bolniku znižati odmerjanje.

Priporočeni odmerek bortezomiba je 1,3 mg/m², bolnik pa ga prejema v obliki injekcije. Priporočeni odmerek deksametazona je 20 mg, bolnik ga jemlje peroralno na poln želodec.

Preglednica 1: Priporočena shema odmerjanja panobinostata v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom (ciklusi 1-8)

ciklusi 1-8 (3-tedenski ciklusi)	1. teden dnevi						2. teden dnevi						3. teden
Farydak	1		3		5		8		10		12		premor
bortezomib	1			4			8			11			premor
deksametazon	1	2		4	5		8	9		11	12		premor

Preglednica 2: Priporočena shema odmerjanja panobinostata v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom (ciklusi 9-16)

ciklusi 9-16 (3-tedenski ciklusi)	1. teden dnevi						2. teden dnevi						3. teden
Farydak	1		3		5		8		10		12		premor
bortezomib	1						8						premor
deksametazon	1	2					8	9					premor

Priporočila za spremljanje bolnika

Krvna slika

Bolniku je treba pred začetkom zdravljenja s panobinostatom določiti celotno krvno sliko. Ob izhodišču naj bo koncentracija trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$, absolutno število nevtrofilcev pa $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Med zdravljenjem je treba pogosto pregledovati celotno krvno sliko (zlasti pred vsako injekcijo bortezomiba, torej na 1., 4., 8. in 11. dan ciklusov 1 do 8 in na 1. in 8. dan ciklusov 9 do 16) s posebno pozornostjo glede pojava trombocitopenije (glejte poglavje 4.4). Pred začetkom vsakega ciklusa zdravljenja s panobinostatom v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom naj bo koncentracija trombocitov najmanj $100 \times 10^9/l$ (glejte poglavje 4.4). Razmisliti je treba tudi o dodatnem določanju krvne slike v času premora, na primer na 15. in/ali 18. dan, zlasti pri bolnikih, starih 65 let ali starejših, in tistih z izhodiščno koncentracijo trombocitov pod $150 \times 10^9/l$.

EKG

Panobinostat lahko podaljša interval QTc (glejte poglavje 4.4), zato je treba bolnikom pred začetkom zdravljenja posneti EKG in ga nato ponoviti pred vsakim ciklusom zdravljenja. Pred začetkom zdravljenja s panobinostatom naj bo dolžina intervala QTcF < 480 milisekund (glejte odstavek o prilagajanju odmerjanja v nadaljevanju in poglavje 4.4).

Elektroliti v krvi

Koncentracije elektrolitov v krvi, zlasti kalija, magnezija in fosforja, je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja, nato pa periodično spremljati v skladu s kliničnimi indikacijami, zlasti pri bolnikih z diarejo. Patološke vrednosti je treba odpraviti v skladu s kliničnimi indikacijami (glejte poglavje 4.4).

Testi delovanja jeter

Delovanje jeter je treba preveriti pred začetkom zdravljenja, in ga nato redno spremljati tekom zdravljenja v skladu s kliničnimi indikacijami, zlasti pri bolnikih z okvaro jeter (glejte poglavje 4.4).

Testi delovanja ščitnice

V študiji D2308 so o blagem hipotiroidizmu poročali pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo panobinostata, borteomiba in deksametazona; nekateri bolniki so potrebovali zdravljenje (glejte poglavje 4.4). Kadar je klinično indicirano, je treba delovanje ščitnice in hipofize spremljati z merjenjem koncentracij hormonov (na primer prostega tiroksina (T4) in tirotropina (TSH)).

Prilagajanje odmerjanja

Glede na prenašanje zdravila pri posameznem bolniku je treba v nekaterih primerih prilagoditi odmerek in/ali shemo zdravljenja. Ob pojavu neželenega učinka zdravila naj o načinu nadaljnjega zdravljenja odloča zdravnik po klinični presoji.

Če je potrebno znižanje odmerka, je treba odmerek panobinostata zniževati postopno v korakih po 5 mg (kar pomeni z 20 mg na 15 mg ali s 15 mg na 10 mg). Odmerka se ne sme znižati na manj kot 10 mg, shema odmerjanja (3-tedenski cikel zdravljenja) pa mora ostati enaka.

Trombocitopenija

Pred vsakim odmerjanjem borteomiba (torej na 1., 4., 8. in 11. dan ciklov 1 do 8, glejte preglednico 1, in na 1. in 8. dan ciklov 9 do 16, glejte preglednico 2) je treba izmeriti koncentracijo trombocitov. Če pride do trombocitopenije, bo morda treba začasno prekiniti z uporabo panobinostata, nato pa zdravljenje nadaljevati z nižjim odmerkom (glejte preglednico 3). Pri bolnikih s koncentracijo trombocitov $<50 \times 10^9/l$ (s posledično krvavitvijo) ali $<25 \times 10^9/l$, je treba zdravljenje z zdravilom Farydak začasno prekiniti in ga ponovno uvesti z nižjim odmerkom po izboljšanju trombocitopenije do koncentracije trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$. Koncentracijo trombocitov je treba izmeriti najmanj dvakrat na teden, dokler ne doseže vrednosti $\geq 50 \times 10^9/l$. V nekaterih primerih bo morda klinično indicirana transfuzija trombocitov (glejte poglavje 4.4). Če se trombocitopenija ne izboljša kljub spodaj navedenim prilagoditvam zdravljenja in/ali bolnik večkrat potrebuje transfuzijo trombocitov, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja. Poleg tega velja razmisliti o prilagajanju odmerka borteomiba (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za borteomib in preglednico 3).

Preglednica 3: Priporočene prilagoditve odmerjanja zaradi trombocitopenije

stopnja trombocitopenije na dan zdravljenja	prilagoditev odmerka panobinostata glede na začetni odmerek	odmerek panobinostata po izboljšanju trombocitopenije do 2. stopnje ($\geq 50 \times 10^9/l$)	prilagoditev odmerka borteomiba glede na začetni odmerek	odmerek borteomiba po izboljšanju trombocitopenije do 2. stopnje ($\geq 50 \times 10^9/l$)	
				izpuščen 1 odmerek	izpuščen več kot 1 odmerek
3. stopnja št. trombocitov $<50 \times 10^9/l$ s krvavitvijo	izpustite odmerek	ponovno uvedite zdravljenje z nižjim odmerkom	izpustite odmerek	ponovno uvedite zdravljenje z enakim odmerkom	ponovno uvedite zdravljenje z nižjim odmerkom
4. stopnja št. trombocitov $<25 \times 10^9/l$	izpustite odmerek	ponovno uvedite zdravljenje z nižjim odmerkom	izpustite odmerek	ponovno uvedite zdravljenje z enakim odmerkom	ponovno uvedite zdravljenje z nižjim odmerkom

Gastrointestinalna toksičnost

Gastrointestinalna toksičnost je pri bolnikih, ki prejemajo panobinostat, zelo pogosta. Pri bolnikih, pri katerih pride do diareje in navzee ali bruhanja, je lahko potrebna začasna prekinitve zdravljenja ali znižanje odmerka, kot je povzeto v preglednici 4.

Preglednica 4: Priporočene prilagoditve odmerjanja zaradi gastrointestinalne toksičnosti

neželeni učinek zdravila	stopnja neželenega učinka v času zdravljenja	prilagoditev odmerka panobinostata glede na začetni odmerek	odmerek panobinostata po izboljšanju do najmanj 1. stopnje	prilagoditev odmerka bortezumiba glede na začetni odmerek	odmerek bortezumiba po izboljšanju do najmanj 1. stopnje
diareja	2. stopnja kljub uporabi antidiaroika	izpustite odmerek	ponovno uvedite zdravljenje z enakim odmerkom	izpustite odmerek	ponovno uvedite zdravljenje z nižjim odmerkom ali s spremembo odmerjanja na enkrat na teden
	3. stopnja kljub uporabi antidiaroika	izpustite odmerek	ponovno uvedite zdravljenje z nižjim odmerkom	izpustite odmerek	ponovno uvedite zdravljenje z nižjim odmerkom ali z enakim odmerkom in z odmerjanjem enkrat na teden
	4. stopnja kljub uporabi antidiaroika	dokončno ukinite zdravilo		dokončno ukinite zdravilo	

Pri prvih znakih trebušnih krčev, odvajanja redkega blata oziroma ob začetku diareje je priporočeno bolnika zdraviti z antidiaroiki (na primer z loperamidom).

V primeru navzee 3. stopnje ali bruhanja 3. ali 4. stopnje kljub uporabi antiemetikov je treba jemanje panobinostata začasno prekiniti in ga ponovno uvesti z nižjim odmerkom po izboljšanju do 1. stopnje.

Zdravnik lahko po svoji presoji in v skladu z lokalno zdravstveno prakso profilaktično uvede antiemetike (glejte poglavje 4.4).

Nevtropenija

Zaradi nevtropenije je v nekaterih primerih potrebno začasno ali trajno znižanje odmerka. Navodila za prekinitev oziroma znižanje odmerka panobinostata so povzeta v preglednici 5.

Preglednica 5: Priporočene prilagoditve odmerjanja zaradi nevtropenije

stopnja nevtropenije v času zdravljenja	prilagoditev odmerka panobinostata glede na začetni odmerek	odmerek panobinostata po izboljšanju nevtropenije do 2. stopnje (<1,5-1,0 x 10 ⁹ /l)	prilagoditev odmerka bortezumiba glede na začetni odmerek	odmerek bortezumiba po izboljšanju nevtropenije do 2. stopnje (<1,5-1,0 x 10 ⁹ /l)
nevtropenija 3. stopnje (<1,0-0,5 x 10 ⁹ /l)	izpustite odmerek	ponovno uvedite zdravljenje z enakim odmerkom	izpustite odmerek	ponovno uvedite zdravljenje z enakim odmerkom
nevtropenija 4. stopnje (<0,5 x 10 ⁹ /l) ali febrilna nevtropenija (<1,0 x 10 ⁹ /l z zvišano telesno temperaturo ≥38,5°C)	izpustite odmerek	ponovno uvedite zdravljenje z nižjim odmerkom	izpustite odmerek	ponovno uvedite zdravljenje z enakim odmerkom

V primeru nevtropenije 3. ali 4. stopnje naj zdravnik razmisli o uporabi rastnih dejavnikov (na primer dejavnikov rasti kolonij granulocitov, G-CSF) v skladu z lokalno sprejetimi smernicami. Če se nevtropenija ne izboljša kljub prilagoditvi odmerka in/ali dodatnemu zdravljenju z dejavnikom rasti kolonij granulocitov v skladu z lokalno zdravstveno prakso in smernicami zdravljenja in/ali če pride do hudih sekundarnih okužb, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja.

Podaljšanje intervala QTc

Če je interval QT podaljšan že pred začetkom zdravljenja s panobinostatom (QTcF ≥480 milisekund ob izhodišču), je treba začetek zdravljenja odložiti, dokler ne znaša povprečje trajanja intervala QTcF pred odmerjanjem spet manj kot 480 milisekund. Poleg tega je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Farydak korigirati tudi vrednosti kalija, magnezija ali fosforja, če te niso v okviru normalnih vrednosti (glejte poglavje 4.4). Če pride do podaljšanja intervala QT med zdravljenjem:

- Če interval QTcF traja ≥480 milisekund ali je za več kot 60 milisekund daljši kot ob izhodišču, je treba izpustiti odmerek.
- Če podaljšanje intervala QT izzveni v 7 dneh, je treba zdravljenje ponovno uvesti z enakim odmerkom kot prej, če je bilo to prvo podaljšanje intervala QT, oziroma z nižjim odmerkom, če je šlo za ponovno podaljšanje intervala QT.
- Če podaljšanje intervala QT ne izzveni v 7 dneh, je treba zdravljenje ukiniti.
- Če je interval QTcF kadarkoli daljši od 500 milisekund, je treba zdravljenje z zdravilom Farydak dokončno ukiniti.

Drugi neželeni učinki

Za bolnike, pri katerih pride do hudih neželenih učinkov, ki niso trombocitopenija, gastrointestinalna toksičnost, nevtropenija ali podaljšanje intervala QTc, veljajo naslednja priporočila:

- ponovitev neželenega učinka 2. stopnje po CTC ali neželeni učinek 3. ali 4. stopnje po CTC - odmerjanje je treba prekiniti do izboljšanja neželenega učinka do najmanj 1. stopnje po CTC, nato pa ponovno uvesti zdravljenje z nižjim odmerkom;
- ponovitev neželenega učinka 3. ali 4. stopnje po CTC - po izboljšanju neželene reakcije do najmanj 1. stopnje po CTC je mogoče razmisliti o ponovni uvedbi zdravljenja z dodatno znižanim odmerkom.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z rakom in blago do hudo okvaro ledvic izpostavljenost panobinostatu v plazmi ni spremenjena, zato začetnega odmerka pri njih ni treba prilagajati. Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo in bolnikih, ki se zdravijo z dializo, uporabe panobinostata niso proučevali (glejte

poglavje 5.2).

Bolniki z okvaro jeter

Klinična študija z bolniki z rakom in zmanjšanim delovanjem jeter je pokazala, da je izpostavljenost panobinostatu v plazmi pri bolnikih z blago okvaro jeter povečana za 43 % (1,4-krat), pri bolnikih z zmerno okvaro jeter pa za 105 % (2-krat). Pri bolnikih z blago okvaro jeter je treba zdravljenje s panobinostatom v prvem ciklusu začeti z nižjim odmerkom (15 mg). Glede na to, kako bolnik zdravilo prenaša, je mogoče razmisliti o zvišanju odmerka s 15 mg na 20 mg. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter pa je treba zdravljenje s panobinostatom začeti z nižjim odmerkom (10 mg) v času prvega ciklusa. Glede na to, kako bolnik zdravilo prenaša, je mogoče razmisliti o zvišanju odmerka z 10 mg na 15 mg. Med zdravljenjem s panobinostatom je treba te bolnike pogosteje nadzorovati, zlasti v času zviševanja odmerka. Bolniki s hudo okvaro jeter panobinostata ne smejo prejemati, saj ni na voljo dovolj izkušenj in podatkov o varnosti pri uporabi zdravila v tej skupini bolnikov. Razmisliti velja tudi o prilagajanju odmerka borteomiba (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za borteomib in preglednico 6).

Preglednica 6: Priporočila za prilagajanje začetnih odmerkov pri bolnikih z okvaro jeter

stopnja okvare jeter*	koncentracija bilirubina	koncentracija AST	prilagoditev začetnega odmerka panobinostata	prilagoditev začetnega odmerka borteomiba
blaga	≤1,0 x ZMN >1,0 x ZMN in ≤1,5 x ZMN	>ZMN katerakoli vrednost	Znižajte odmerek panobinostata na 15 mg v prvem ciklusu. Razmislite o zvišanju odmerka do 20 mg v naslednjih ciklikih glede na to, kako bolnik zdravilo prenaša.	brez prilagoditve odmerka
zmerna	>1,5 x ZMN in ≤3,0 x ZMN	katerakoli vrednost	Znižajte odmerek panobinostata na 10 mg v prvem ciklusu. Razmislite o zvišanju odmerka do 15 mg v naslednjih ciklikih glede na to, kako bolnik zdravilo prenaša.	Znižajte odmerek borteomiba na 0,7 mg/m ² v prvem ciklusu. Razmislite o zvišanju odmerka na 1,0 mg/m ² ali nadaljnjem znižanju odmerka na 0,5 mg/m ² v naslednjih ciklikih glede na to, kako bolnik zdravilo prenaša.
AST = aspartat-aminotransferaza ZMN = zgornja meja normalnih vrednosti * stopnje po klasifikaciji NCI-CTEP (klasifikacija programa za vrednotenje zdravljenja raka ameriškega inštituta za raziskave raka, angl. <i>National Cancer Institute's Cancer Therapy Evaluation Program</i>)				

Populacija starejših

Pri bolnikih, ki so bili stari več kot 65 let, je pogosteje prišlo do določenih neželenih reakcij in do prekinitve zdravljenja zaradi neželenih reakcij. Pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, so priporočeni pogostejši pregledi, zlasti glede trombocitopenije in gastrointestinalne toksičnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Pri bolnikih, ki so stari več kot 75 let, je glede na njihovo splošno stanje in sočasne bolezni smiselno razmisliti o prilagoditvi začetnega odmerka ali razporeda odmerjanja posameznih učinkovin kombinirane sheme zdravljenja. Zdravljenje s panobinostatom se lahko začne z odmerkom 15 mg in se, v primeru dobrega prenašanja tega odmerka v prvem ciklusu, odmerek zviša na 20 mg v drugem ciklusu. Zdravljenje z borteomibom se lahko začne z odmerkom 1,3 mg/m² enkrat na teden, in sicer na 1. in 8. dan ciklusa, zdravljenje z deksametazonom pa z odmerkom 20 mg na 1. in 8. dan ciklusa.

Pediatrična populacija

Zdravilo Farydak ni namenjeno za uporabo pri pediatričnih bolnikih, ki so stari manj kot 18 let, za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma (glejte poglavje 5.2).

Močni zaviralci CYP3A4

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki so močni zaviralci CYP3A in/ali P-gp, med katere sodijo med drugim ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, posakonazol in nefazodon, je treba odmerek panobinostata znižati na 10 mg (glejte poglavje 4.5). Če bolnik potrebuje dolgotrajno zdravljenje z močnim zaviralcem CYP3A4, je treba razmisliti o zvišanju odmerka panobinostata z 10 mg na 15 mg glede na to, kako bolnik zdravilo prenaša.

Pri bolnikih, ki imajo okvaro jeter in sočasno jemljejo zdravila, ki so močni zaviralci CYP3A4, se je treba uporabiti panobinostata izogniti, saj za to skupino bolnikov ni na voljo dovolj izkušenj in podatkov o varnosti.

Bolnikom, ki zaradi neželenih reakcij že prejemajo znižane odmerke panobinostata, se ne sme uvajati močnih zaviralcev CYP3A. Če se temu ni mogoče izogniti, je treba bolnike skrbno spremljati in jim dodatno znižati odmerek ali ukiniti zdravilo, če je to klinično indicirano (glejte poglavje 4.5).

Način uporabe

Zdravilo Farydak je treba jemati peroralno enkrat na dan in sicer samo na določene dneve po razporedu, vedno ob istem času. Kapsule je treba pogoltniti cele z nekaj vode, skupaj s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2), ne sme pa se jih odpirati, drobiti ali žvečiti. Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ga lahko vzame do 12 ur po tem, ko bi ga moral vzeti po razporedu. Če pride do bruhanja, naj bolnik ne vzame dodatnega odmerka, vzame naj naslednji predpisani odmerek po razporedu.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Panobinostat se uporablja v kombiniranem zdravljenju, zato je treba pred začetkom zdravljenja s panobinostatom prebrati tudi povzetka glavnih značilnosti zdravila za bortezumib in deksametazon.

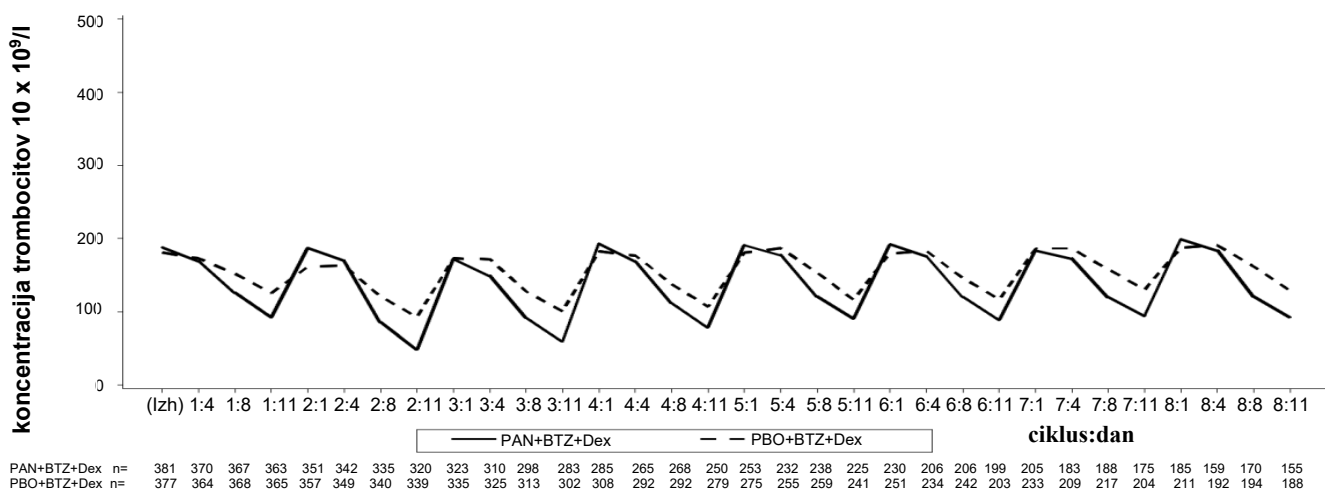
Znižane koncentracije krvnih celic

Pri bolnikih, ki so se zdravili s panobinostatom, so poročali o hematoloških neželenih učinkih, vključno s hudo trombocitopenijo, nevtropenijo in anemijo (3. do 4. stopnje po CTC). Bolnikom je zato treba pred začetkom zdravljenja s panobinostatom določiti celotno krvno sliko in jo nato pogosto kontrolirati tekom zdravljenja (zlasti pred vsako injekcijo bortezumiba, kot je navedeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila za bortezumib).

Pred začetkom zdravljenja mora biti koncentracija trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$ in absolutno število nevtrofilcev $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Tudi pred začetkom vsakega posameznega ciklusa mora biti koncentracija trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$ (glejte poglavje 4.2).

V študiji faze III je trombocitopenija praviloma izzvenela na izhodiščno vrednost koncentracije trombocitov do začetka naslednjega 21-dnevnega ciklusa (glejte sliko 1). Mediani čas do pojava trombocitopenije 3. in 4. stopnje je bil en mesec, izzvenela pa je po mediano 12 dneh.

Slika 1 Spreminjanje mediane koncentracije trombocitov s časom (študija D2308, podatki za oceno varnosti, ciklusi 1-8)



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

Pri bolnikih s trombocitopenijo 3. stopnje po kriterijih CTC (s koncentracijo trombocitov $<50 \times 10^9/l$ s krvavitvijo) je morda treba začasno prekiniti z uporabo panobinostata in/ali zdravljenje nadaljevati z nižjim odmerkom. Glede na klinične indikacije lahko bolnik potrebuje transfuzije trombocitov (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Krvavitev

Pri bolnikih so med zdravljenjem s panobinostatom poročali o krvavitvah. O krvavitvi 3. ali 4. stopnje so poročali pri 4,2 % bolnikov, vključeni so tudi primeri krvavitev v prebavilih oziroma pljučih, ki so se končali s smrtjo bolnika. Zdravniki in bolniki se morajo zato zavedati povečanega tveganja za trombocitopenijo in možnosti krvavitve, zlasti pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi oziroma pri tistih, ki kronično prejemajo antikoagulacijska zdravila.

Okužbe

Pri bolnikih, ki so jemali panobinostat, so poročali o lokaliziranih in sistemskih okužbah, med drugim o pljučnici, drugih bakterijskih okužbah, invazivnih glivičnih okužbah, kot sta aspergiloza in kandidoza, ter o virusnih okužbah, vključno z okužbo z virusom hepatitisa B in z virusom herpesa simpleksa. Nekatere izmed teh okužb (na primer pljučnica) so bile hude (so se na primer razvile v sepso ali respiratorno ali večorgansko odpoved) in so povzročile smrt bolnika (glejte poglavje 4.8). Omeniti velja, da je do nevtropenije 3. stopnje prišlo pri 28 % bolnikov in do nevtropenije 4. stopnje pri 7 % bolnikov, febrilno nevtropenijo pa so opazili pri 1 % bolnikov (glejte poglavje 4.8). Zdravniki in bolniki se morajo zavedati, da je pri zdravljenju s panobinostatom tveganje za okužbe povečano.

Pri bolnikih z aktivno okužbo se zdravljenja z zdravilom Farydak ne sme začeti. Pred začetkom zdravljenja je treba odpraviti prej prisotne okužbe. Med zdravljenjem s panobinostatom je treba bolnike spremljati glede pojava znakov in simptomov okužbe. V primeru diagnosticirane okužbe je treba takoj začeti z ustreznim protimikrobnim zdravljenjem in razmisliti o začasni prekinitvi ali dokončni ukinitvi zdravljenja z zdravilom Farydak.

Ob postavitvi diagnoze invazivne sistemske glivične okužbe je treba uporabo panobinostata ukiniti in uvesti ustrezno antimikotično zdravljenje.

Gastrointestinalni neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Farydak, so poročali o zelo izraženih navzei, diareji, obstipaciji in bruhanju, pri katerih je bilo v nekaterih primerih treba uporabiti antiemetike in antidiaroiike (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem je treba periodično spremljati volumen tekočin in koncentracije elektrolitov v krvi, zlasti koncentracije kalija, magnezija in fosfata, in jih korigirati, če je to klinično indicirano, da bi preprečili potencialno dehidracijo in neravnovesje elektrolitov (glejte poglavje 4.2).

Zdravnik lahko po svoji presoji in v skladu z lokalno zdravstveno prakso profilaktično uvede antiemetike (na primer proklorperazin). Pri uporabi antiemetikov z znanim tveganjem za podaljšanje intervala QT, kot so dolasetron, granisetron, ondansetron in tropisetron, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Pri prvih znakih trebušnih krčev, odvajanja redkega blata oziroma ob začetku diareje je priporočeno bolnika zdraviti z antidiaroiiki (na primer z loperamidom) ali z drugimi dodatnimi zdravili v skladu z lokalno sprejetimi smernicami zdravljenja. Bolniku je po potrebi mogoče intravensko nadomeščati tekočine in elektrolite. Pri uporabi zdravil z odvajalnimi lastnostmi je potrebna previdnost zaradi možnosti poslabšanja diareje. Bolnikom je treba naročiti, naj se o uporabi katerega koli odvajalnega sredstva posvetujejo z zdravnikom.

Elektrokardiografske spremembe

Panobinostat lahko podaljša trajanje repolarizacije prekatov srčne mišice (interval QT).

V študiji faze III pri uporabi zdravila Farydak v odmerku 20 mg v kombinaciji z borteomibom in deksametazonom niso opazili nobene epizode s podaljšanjem intervala QTcF, ki bi presežalo 500 milisekund. Združeni klinični podatki več kot 500 bolnikov, ki so jih zdravili samo s panobinostatom za več indikacij in z različno visokimi odmerki, so pokazali, da je pogostnost podaljšanja intervala QTc 3. stopnje po CTC (s trajanjem intervala QTcF >500 milisekund) pri vseh odmerkih približno 1 % in pri odmerkih 60 mg ali več 5 %. Epizod *torsades de pointes* niso opažali.

Rezultati dodatne analize kažejo, da se tveganje za podaljšanje intervala QTc s časom ne povečuje (glejte poglavje 4.2).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Farydak mora biti dolžina intervala QTcF manj kot 480 milisekund.

Pred začetkom zdravljenja in občasno med zdravljenjem je treba spremljati koncentracije elektrolitov (na primer kalija, magnezija in fosforja) ter posneti EKG, zlasti pri bolnikih s hudimi gastrointestinalnimi neželenimi učinki (glejte poglavje 4.2).

Previdnost pri uporabi zdravila Farydak je potrebna pri bolnikih z že prisotnim podaljšanjem intervala QTc oziroma s pomembno povečanim tveganjem za razvoj te motnje. To vključuje bolnike:

- s sindromom dolgega intervala QT,
- z neurejeno ali pomembno boleznijo srca, med katere med drugim sodijo nedavni miokardni infarkt, kongestivno srčno popuščanje, nestabilna angina pectoris in klinično pomembna bradikardija.

Pri sočasnem odmerjanju zdravil, za katera je znano, da povzročajo podaljšanje intervala QTc, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

V primeru sočasne uporabe zdravil, ki lahko povzročijo zvišanje koncentracije panobinostata v plazmi, kot so močni zaviralci CYP3A4, je potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavji 4.5 in 4.2).

Hepatotoksičnost

Med zdravljenjem s panobinostatom so pri bolnikih poročali o jetrni disfunkciji, in sicer večinoma o blagem in prehodnem zvišanju vrednosti aminotransferaz in celokupnega bilirubina.

Delovanje jeter je treba pregledati najprej pred začetkom zdravljenja, nato pa redno med zdravljenjem. Če izvid testov jetrne funkcije kaže patološke vrednosti glede na klasifikacijo NCI-CTEP, je pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter priporočena prilagoditev odmerka, bolnike pa je treba spremljati, dokler se navedene vrednosti ne vrnejo na normalne ali na vrednosti pred začetkom zdravljenja. Bolniki s hudo okvaro jeter panobinostata ne smejo prejemati, saj ni na voljo dovolj izkušenj in podatkov o varnosti pri uporabi zdravila v tej skupini bolnikov. Razmisliti velja tudi o prilagajanju odmerka bortezomiba (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za bortezomib in preglednico 6).

Populacija starejših

Pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, so priporočeni pogostejši pregledi, zlasti glede trombocitopenije in gastrointestinalne toksičnosti (glejte poglavje 4.8 in poglavje 4.2).

Pri bolnikih, ki so stari več kot 75 let, je glede na njihovo splošno stanje in sočasne bolezni smiselno razmisliti o prilagoditvi začetnega odmerka oziroma razporeda odmerjanja posameznih učinkovin kombinirane sheme zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Močni induktorji CYP3A4

Močni induktorji lahko zmanjšajo učinkovitost panobinostata, zato se je treba izogibati sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, med katerimi so med drugim karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampicin in šentjanževka (*Hypericum perforatum*) (glejte poglavje 4.5).

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi, ki jemljejo panobinostat v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom, morajo uporabljati zelo učinkovito metodo kontracepcije še tri mesece po zaključku zdravljenja (glejte poglavji 4.5 in 4.6 ter povzetka glavnih značilnosti zdravila za bortezomib in deksametazon). Ženske, ki uporabljajo hormonske kontraceptive, morajo poleg teh uporabljati še katero od pregradnih metod kontracepcije.

Hipotiroidizem

Pri 8 od 381 bolnikov, ki so v študiji D2308 prejeli panobinostat v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom, so poročali od dogodkih, povezanih s hipotiroidizmom, pri čemer sta zdravljenje potrebovala dva od teh bolnikov. Kadar je klinično indicirano, je treba delovanje ščitnice in hipofize spremljati z merjenjem koncentracij hormonov (na primer prostega tiroksina (T4) in tirotropina (TSH)) (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Metabolizem zdravila Farydak poteka tako z encimi, ki spadajo v skupino CYP encimov, kot tudi z encimi, ki ne pripadajo tej skupini. Približno 40 % panobinostata se metabolizira s CYP3A4, medtem ko se s CYP2D6 in 2C19 metabolizira v majhnem obsegu. Zdravila, ki vplivajo na encimsko aktivnost CYP3A4, lahko zato spremenijo farmakokinetiko panobinostata. Panobinostat je substrat P-glikoproteina (P-gp).

Zdravila, ki lahko zvišajo koncentracijo panobinostata v plazmi

Sočasno odmerjanje enkratnega odmerka 20 mg panobinostata skupaj s ketokonazolom, ki je močan zaviralec CYP3A, je povzročilo 1,6-kratno zvišanje C_{max} in 1,8-kratno povečanje AUC panobinostata

v primerjavi z odmerjanjem samo panobinostata.

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki so močni zaviralci CYP3A in/ali P-gp, med katere sodijo med drugim ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, posakonazol in nefazodon, je treba odmerek panobinostata znižati (glejte poglavje 4.2).

Bolnikom je treba naročiti, naj ne uživajo karambole, grenivke, soka grenivke, granatnega jabolka in soka granatnega jabolka, saj je znano, da ta živila zavirajo encime citokroma P450 3A in lahko povečajo biološko uporabnost panobinostata.

Zdravila, ki predvidoma znižajo koncentracijo panobinostata

Delež panobinostata, ki se metabolizira s CYP3A4 je približno 40 %. V kliničnih študijah diseminiranega plazmocitoma se je izpostavljenost panobinostatu zmanjšala za približno 20 % pri sočasni uporabi deksametazona, ki je od odmerka odvisen šibak/zmeren induktor CYP3A4. Pri močnih induktorjih je mogoče pričakovati še večji vpliv in lahko zmanjšajo učinkovitost panobinostata, zato se je treba izogibati sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, med katerimi so med drugim karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampicin in šentjanževka (*Hypericum perforatum*).

Zdravila, ki jim panobinostat lahko zviša koncentracijo v plazmi

Panobinostat je zvišal C_{max} dekstrometorfana (substrata CYP2D6) za 1,8-krat in povečal njegovo AUC za 1,6-krat. Pri tem ni mogoče izključiti, da bi bil učinek na koncentracijo bolj občutljivega substrata CYP2D6 lahko še večji. Pri bolnikih, ki jemljejo katerega od substratov CYP2D6 z nizkim terapevtskim indeksom (med drugim pimozid), se je treba uporabi panobinostata izogibati. Pri sočasni uporabi zdravila Farydak in občutljivih substratov CYP2D6 (na primer atomoksetina, dekstrometorfana, metoprolola, nebivolola, perfenazina in pimozida) je treba odmerek posameznega substrata CYP2D6 titrirati glede na to, kako bolnik prenaša zdravljenje, in bolnika pogosto pregledovati glede pojava neželenih učinkov.

Zdravila, ki jim panobinostat lahko zniža koncentracijo v plazmi

Hormonski kontraceptivi

Zaenkrat ni znano, ali panobinostat lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Poleg tega je treba upoštevati, da se učinkovitost peroralnih kontraceptivov lahko zmanjša, kadar bolnica jemlje panobinostat sočasno z deksametazonom, za katerega je znano, da je šibak do zmeren induktor CYP3A4 in drugih encimov ter prenašalcev. Ženske, ki uporabljajo hormonske kontraceptive, morajo poleg teh uporabljati še katero od pregradnih metod kontracepcije.

Na voljo ni podatkov, na podlagi katerih bi lahko izključili možnost, da je panobinostat lahko šibak induktor encima CYP3A4 v gastrointestinalnem traktu. To bi namreč lahko nekoliko znižalo koncentracije občutljivih substratov CYP3A4.

Predvidene farmakodinamske interakcije

Podaljšanje intervala QT

Po predkliničnih in kliničnih podatkih ima panobinostat potencial za podaljšanje intervala QT. Sočasna uporaba antiaritmičnih zdravil (med katere med drugim sodijo amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin in sotalol) in drugih snovi, za katere je znano, da podaljšujejo interval QT (med katerimi so med drugim klorokin, halofantrin, klaritromicin, metadon, moksifloksacin, bepridil in pimozid) ni priporočena. Pri sočasni uporabi antiemetičnih zdravil z znanim tveganjem za podaljšanje intervala QT, kot so dolasetron, granisetron, ondansetron in tropisetron, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah

Glede na ugotovitve pri živalih je zelo verjetno, da panobinostat povečuje tveganje za smrt ploda in nepravilnosti v razvoju skeleta, ča ga jemljejo nosečnice. Ženske v rodni dobi naj pred začetkom zdravljenja z zdravilom Farydak opravijo nosečnostni test, v času zdravljenja in še tri mesece po zadnjem vzetem odmerku zdravila Farydak pa morajo uporabljati zelo učinkovito metodo kontracepcije. Ženske, ki uporabljajo hormonske kontraceptive, morajo poleg teh uporabljati še katero od pregradnih metod kontracepcije.

Zaradi svojega citostatičnega/citotoksičnega načina delovanja lahko panobinostat vpliva na kakovost sperme, ki nastaja med zdravljenjem. Spolno aktivni moški, ki jemljejo zdravilo Farydak, in njihove partnerke naj uporabljajo zelo učinkovito metodo kontracepcije v času, ko se moški zdravi, in še šest mesecev po zadnjem vzetem odmerku zdravila Farydak.

Kadar bolnica jemlje panobinostat sočasno z deksametazonom, za katerega je znano, da je šibak do zmeren induktor CYP3A4 in drugih encimov ter prenašalcev, je treba upoštevati, da se učinkovitost hormonskih kontraceptivov lahko zmanjša. Poleg tega zaenkrat ni jasno, ali tudi panobinostat lahko zmanjšuje učinkovitost hormonskih kontraceptivov, zato morajo bolnice, ki uporabljajo hormonske kontraceptive, poleg teh uporabljati še katero od pregradnih metod kontracepcije.

Nosečnost

O uporabi zdravila Farydak pri nosečih bolnicah niso izvedli nobene klinične študije. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja in embriofetalno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Glede na citostatičen/citotoksičen način delovanja panobinostata je potencialno tveganje za plod veliko. Zdravilo Farydak se pri nosečnicah lahko uporablja samo v primeru, da pričakovane koristi presegajo potencialno tveganje za plod. Če bolnica uporablja zdravilo med nosečnostjo ali če zanosi v času uporabe zdravila, jo je treba seznaniti s potencialnim tveganjem za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se panobinostat izloča v materino mleko. Zaradi citostatičnega/citotoksičnega načina delovanja je v času zdravljenja z zdravilom Farydak dojenje kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Kot kažejo neklinične ugotovitve, lahko zdravljenje z zdravilom Farydak zmanjšuje plodnost pri moških (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Farydak ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po odmerjanju zdravila Farydak lahko pride do omotičnosti (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Varnost uporabe panobinostata so ocenjevali iz podatkov skupno 451 bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, ki so jih zdravili s panobinostatom v kombinaciji z bortezumibom in deksametazonom, ter skupno 278 bolnikov, ki so jih zdravili samo s panobinostatom.

Spodaj navedeni podatki izhajajo iz klinične študije faze III (študije Panorama 1) s 381 bolniki z diseminiranim plazmocitomom, ki so jih zdravili z odmerkom 20 mg panobinostata enkrat na dan, trikrat na teden, po shemi zdravljenja v kombinaciji z bortezumibom in deksametazonom, kjer so

zdravila prejeli 2 tedna, nato pa je sledil 1 teden premora. Mediano trajanje izpostavljenosti zdravilu v študiji je bilo 5,0 meseca. 15,7 % bolnikov je bilo izpostavljenih študijskemu zdravilu najmanj 48 tednov.

Najpogostejši nehematološki neželeni učinki so bili diareja, utrujenost, navzea in bruhanje.

Hematološko toksično delovanje zdravila je vključevalo trombocitopenijo, anemijo, nevtropenijo in limfopenijo.

Trajanje intervala QTcF več kot 480 in manj kot 500 milisekund so zabeležili pri 1,3 % bolnikov, spremembo trajanja za več kot 60 milisekund od izhodiščne vrednosti pa so opazili pri 0,8 % bolnikov. Pri nobenem bolniku ni prišlo do absolutne vrednosti trajanja intervala QTcF, ki bi presegala 500 milisekund.

O dogodkih, povezanih s srcem (najpogosteje o atrijski fibrilaciji, tahikardiji, palpitacijah in sinusni tahikardiji) so poročali pri 17,6 % bolnikov, ki so prejeli kombinacijo panobinostata, bortezumiba in deksametazona, v primerjavi z 9,8 % bolnikov, ki so prejeli kombinacijo placeba, bortezumiba in deksametazona. O sinkopi so poročali pri 6,0 % oziroma pri 2,4 % bolnikov.

Pri 36,2 % bolnikov so zabeležili prekinitev zdravljenja zaradi neželenih dogodkov ne glede na vzročno povezanost z zdravilom. Najpogostejši neželeni dogodki, zaradi katerih so bolniki prekinili zdravljenje, so bili diareja (4,5 %), astenija in utrujenost (vsaka posebej 2,9 %) in pljučnica (1,3 %).

O smrti, do katere je prišlo v času zdravljenja, vendar ni bila posledica študijske indikacije (diseminiranega plazmocitoma), so poročali pri 6,8 % bolnikov, ki so prejeli kombinacijo panobinostata, bortezumiba in deksametazona, v primerjavi s 3,2 % bolnikov, ki so prejeli kombinacijo placeba, bortezumiba in deksametazona.

Tabelaričen prikaz neželenih učinkov iz kliničnih študij

V preglednici 7 so navedeni neželeni učinki zdravila iz študije faze III (Panorama 1). Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA. V vsaki skupini po organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pri tem ustrezna kategorija pogostnosti posameznega neželenega učinka temelji na naslednjem dogovoru (CIOMS III): zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 7 vključuje neželene učinke do katerih je prišlo zaradi dodatka panobinostata h kombinaciji bortezumiba in deksametazona. Navedene so kategorije pogostnosti pri uporabi kombinacije vseh učinkovin, torej panobinostata, bortezumiba in deksametazona skupaj. Za neželene učinke, ki so povezani z zdravljenjem z bortezumibom ali deksametazonom, glejte ustrezna povzetka glavnih značilnosti zdravila za ti dve učinkovini.

Preglednica 7: Neželeni učinki panobinostata, ki so jih opazili pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom v študiji faze III

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužba zgornjih dihal, pljučnica
	pogosti	septični šok, okužba sečil, virusna okužba, oralni herpes, kolitis zaradi okužbe z bakterijo <i>Clostridium difficile</i> , vnetje srednjega ušesa, flegmona, sepsa, gastroenteritis, okužba spodnjih dihal, kandidoza
	občasni	glivična pljučnica, hepatitis B, aspergiloza
Bolezni krvi in limfatičnega sistema ^a	zelo pogosti	pancitopenija, trombocitopenija, anemija, levkopenija, nevtropenija, limfopenija

Bolezni endokrinega sistema	pogosti	hipotiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšan apetit, hipofosfatemija ^a , hiponatriemija ^a , hipokaliemija ^a
	pogosti	hiperglikemija, dehidracija, hipoalbuminemija, zastajanje tekočin, hiperurikemija, hipokalcemija, hipomagneziemija
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	nespečnost
Bolezni živčevja	zelo pogosti	omotičnost, glavobol
	pogosti	intrakranialna krvavitev, sinkopa, tremor, motnja okušanja
Očesne bolezni	pogosti	krvavitev pod veznico
Srčne bolezni	pogosti	bradikardija, atrijska fibrilacija, sinusna tahikardija, tahikardija, palpitanje
	občasni	miokardni infarkt
Žilne bolezni	zelo pogosti	hipotenzija
	pogosti	hipertenzija, hematoma, ortostatska hipotenzija
	občasni	hemoragični šok
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	kašelj, dispneja
	pogosti	odpoved dihanja, poki pri avskultaciji dihanja, piskajoče dihanje, krvavitev iz nosu
	občasni	krvavitev v pljučih, hemoptiza
Bolezni prebavil	zelo pogosti	diareja, navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, dispepsija
	pogosti	gastrointestinalna krvavitev, hematohezija, gastritis, vnetje ustnice, napihnjenost trebuha, suha usta, flatulenca
	občasni	kolitis, hematemeza, bolečine v prebavilih
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	nenormalno delovanje jeter, hiperbilirubinemija ^a
Bolezni kože in podkožja	pogosti	kožne spremembe, izpuščaji, rdečina
	občasni	petehije
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	otekanje sklepov
Bolezni sečil	pogosti	odpoved ledvic, hematurija, urinska inkontinenca
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost, periferni edemi, zvišana telesna temperatura, astenija
	pogosti	mraženje, splošno slabo počutje
Preiskave	zelo pogosti	zmanjšanje telesne mase
	pogosti	zvišana koncentracija sečnine v krvi, zmanjšana hitrost glomerulne filtracije, zvišana koncentracija alkalne fosfataze v krvi, podaljšanje intervala QT v elektrokardiogramu, zvišana koncentracija kreatinina v krvi ^a , zvišana koncentracija alanin-aminotransferaze (ALT) ^a , zvišana koncentracija aspartat-aminotransferaze (AST) ^a

^a pogostnost glede na laboratorijske vrednosti

Opis izbranih neželenih učinkov

Gastrointestinalni neželeni učinki

Med neželenimi učinki, o katerih so najpogosteje poročali, je gastrointestinalna toksičnost, zlasti diareja, navzea in bruhanje, vendar so o prekinitvi zdravljenja zaradi navedenih učinkov poročali pri

relativno majhnem deležu bolnikov in sicer pri 4,5 % zaradi diareje, pri 0,5 % zaradi navzee ter pri prav tolikšnem deležu zaradi bruhanja. Bolnikom je treba naročiti, naj obvestijo zdravnika, če pride do hude gastrointestinalne toksičnosti in bi bilo potrebno znižanje odmerka ali prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Trombocitopenija

Zaradi narave diseminiranega plazmocitoma in znane hematotoksičnosti panobinostata in bortezomiba, ki ga bolniki prejemajo v kombinaciji s panobinostatom, so pri bolnikih pogosto opazili trombocitopenijo, mnogokrat v hudi obliki. Do trombocitopenije 3. ali 4. stopnje po CTC je prišlo pri 256 bolnikih, pri čemer je bila mediana časa do pojava trombocitopenije en mesec. Trombocitopenija je reverzibilna (z mediano časa do izboljšanja 12 dni) in jo je običajno mogoče nadzirati s prilagajanjem odmerka in prekinitvijo zdravljenja, skupaj s transfuzijo trombocitov ali brez nje (glejte poglavje 4.4). V času zdravljenja je transfuzijo trombocitov prejelo 33,3 % bolnikov v skupini, ki je prejela panobinostat, bortezomib in deksametazon in 10,3 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo, bortezomib in deksametazon.

Zaradi trombocitopenije je le redko treba zdravljenje prekiniti (pri 1,6 % bolnikov). Pri večini bolnikov s trombocitopenijo ni prišlo do krvavitve. Do krvavitve je prišlo pri 20,7 % bolnikov, največkrat do krvavitve iz nosu (pri 4,7 %), hematoma (pri 2,6 %) in krvavitve pod veznico (2,1 %). O krvavitvi 3. ali 4. stopnje po CTC so poročali pri 4,2 % bolnikov, večinoma pa je šlo za gastrointestinalno krvavitev. Zaradi dogodkov v povezavi s krvavitvami je umrlo 5 bolnikov (1,3 %). Med bolniki, ki so umrli zaradi krvavitve, je imel en bolnik trombocitopenijo 4. stopnje, trije bolniki so imeli trombocitopenijo 3. stopnje, en bolnik pa je imel trombocitopenijo 1. stopnje.

Nevtropenija

O nevtropeniji na podlagi laboratorijskih vrednosti, pridobljenih v času študije, so pogosto poročali (vse stopnje skupaj: 75 %). Huda nevtropenija, ki se je pojavila na novo, je bila večinoma 3. stopnje (28 %), precej manj pa je bilo primerov 4. stopnje (6,6 %). Do nevtropenije je sicer prišlo pri številnih bolnikih, do febrilne nevtropenije pa le pri majhnem deležu zdravljenih bolnikov (pri 1,0 %, kar velja tako za vse stopnje po CTC skupaj kot za 3. in 4. stopnjo). Bolniki z nevtropenijo so bolj dovzetni za okužbe, največkrat pride do okužbe zgornjih dihal ali pljučnice. Zaradi nevtropenije je bilo zdravljenje prekinjeno pri samo 0,3 % bolnikov.

Utrujenost in astenija

O utrujenosti so poročali pri 41,2 % bolnikov, o asteniji pa pri 22,0 %. O utrujenosti 3. stopnje po CTC so poročali pri 15,7 % bolnikov, o utrujenosti 4. stopnje pa pri 1,3 %. Astenijo 3. stopnje so opazili pri 9,4 % bolnikov, pri nobenem pa ni prišlo do astenije 4. stopnje po CTC. Zaradi utrujenosti in astenije so zdravljenje prekinili pri 2,9 % bolnikov.

Okužbe

Pri bolnikih z neodzivnim diseminiranim plazmocitomom in tistih s ponovitvijo bolezni je tveganje za okužbe povečano. Med možnimi dejavniki, ki prispevajo k povečanju tveganja, so predhodna kemoterapija, presaditev krvotvornih matičnih celic, sama narava bolezni in nevtropenija ali limfopenija zaradi zdravljenja z zdravilom Farydak. Okužbe, o katerih so najpogosteje poročali, vključujejo okužbe zgornjih dihal, pljučnico in nazofaringitis. Poročali so tudi o smrtnih primerih v povezavi s pljučnico ali sepsom. O prekinitvi zdravljenja zaradi okužbe so poročali pri 5 % bolnikov.

Podaljšanje intervala QT in nepravilnosti v EKG

Opazili so podaljšanje intervala QTc, ki je bilo večinoma blago: o trajanju intervala QTcF >450 milisekund in ≤480 milisekund so poročali pri 10,8 % bolnikov, pri čemer je do največjega podaljšanja za >30 milisekund in ≤60 milisekund od izhodiščne vrednosti prišlo pri 14,5 % bolnikov. Pri nobenem bolniku niso zabeležili trajanja intervala QTcF, ki bi presegalo 500 milisekund.

Pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo panobinostata, bortezomiba in deksametazona, so poročali o nepravilnostih na EKG posnetku (elektrokardiogramu), ki so večinoma vključevale denivelacijo segmenta ST-T (21,7 %) in spremembe vala T (39,6 %). Ne glede na zaporedje dogodkov so o sinkopi poročali pri 9 % bolnikov z denivelacijo segmenta ST-T, pri 7,2 % bolnikov s spremembami vala T in

pri 4,9 % bolnikov, ki na EKG posnetku niso imeli navedenih sprememb. Podobno so tudi o koronarni bolezni (vključno z miokardnim infarktom in ishemijo) poročali pri 4,5 % bolnikov z denivelacijo segmenta ST-T, pri 4,8 % bolnikov s spremembami vala T in pri 2,7 % bolnikov, ki na EKG posnetku niso imeli navedenih sprememb.

Posebne skupine bolnikov

Populacija starejših

Do smrti, ki ni bila povezana s študijsko indikacijo, je prišlo pri 8,8 % bolnikov, ki so bili stari najmanj 65 let, v primerjavi s 5,4 % pri bolnikih, ki so bili stari manj kot 65 let.

Do neželenih učinkov, zaradi katerih je bilo treba dokončno ukiniti zdravljenje, je prišlo pri 30 % bolnikov, ki so bili stari manj kot 65 let, pri 44 % bolnikov, ki so bili stari od 65 do 75 let, in pri 47 % bolnikov, ki so bili stari 75 let ali več. Med neželenimi dogodki 3. do 4. stopnje, ki so jih pogosteje opazili pri teh bolnikih, so bili (v oklepajih so navedeni odstotki za bolnike stare manj kot 65 let, za bolnike stare od 65 do 75 let in za bolnike stare 75 let ali več): trombocitopenija (60 %, 74 % in 91 %), anemija (16 %, 17 % in 29 %), diareja (21 %, 27 % in 47 %) ter utrujenost (18 %, 28 % in 47 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Iz kliničnih študij so poročali le o malo izkušnjah s prevelikim odmerjanjem. Zabeleženi neželeni učinki so se ujemali z varnostnimi lastnostmi zdravila, med neželenimi dogodki so bili večinoma hematološki in gastrointestinalni neželeni učinki, kot so trombocitopenija, pancitopenija, diareja, navzea, bruhanje in anoreksija. V primeru prevelikega odmerjanja je treba spremljati delovanje srca, koncentracije elektrolitov in trombocitov ter bolniku nuditi oskrbo z ustreznimi podpornimi ukrepi. Ni znano, ali je mogoče panobinostat iz telesa odstraniti z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralec histonske deacetilaze oznaka, ATC: L01XH03

Mehanizem delovanja

Zdravilo Farydak je zaviralec histonske deacetilaze (angl. *histone deacetylase inhibitor*, HDAC) in zavira encimsko aktivnost histonske deacetilaze v nanomolarnih koncentracijah. Histonska deacetilaza katalizira odcepitev acetilne skupine z lizinskih ostankov histonov in nekaterih nehistskih proteinov. Zaradi zaviranja aktivnosti histonske deacetilaze se poveča delež acetiliranih histonskih proteinov, kar predstavlja epigenetsko spremembo, ki omogoča sproščanje kromatina, to pa povzroči aktivacijo transkripcije. *In vitro* je panobinostat povzročil kopičenje acetiliranih histonov in drugih proteinov, kar je povzročilo zastoj celičnega ciklusa in/ali apoptozo nekaterih transformiranih celic. Zvišano koncentracijo acetiliranih histonov so opazili v heteroloških presadkih miši, ki so jim dajali panobinostat. Na tumorske celice deluje panobinostat bolj citotoksično kot na normalne celice.

Farmakodinamični učinki

Pri izpostavljanju tumorskih celic panobinostatu je prišlo do odmerka odvisnega povečanja deleža

acetiliranih histonov H3 in H4 tako *in vitro* kot pri predkliničnih modelih heterolognih tumorskih presadkov (ksenograftov) na živalih, kar dokazuje, da gre za zaviranje tarčnih molekul. Poleg tega je izpostavljenost panobinostatu povečala izražanje tumor supresorskega gena p21CDKN1A (zaviralec od ciklinov odvisne kinaze 1/p21), ki je ključni mediator ustavitve celičnega ciklusa v fazi G1 in diferenciacije celic.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinična učinkovitost pri bolnikih z recidivom oziroma z recidivno in neodzivno obliko diseminiranega plazmocitoma (študija D2308 – Panorama 1)

Učinkovitost in varnost panobinostata v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom so ocenjevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani multicentrični študiji faze III pri bolnikih z recidivom oziroma z recidivno in neodzivno obliko diseminiranega plazmocitoma, ki so predhodno že prejeli 1-3 vrste zdravljenja.

Bolniki so prejeli panobinostat (20 mg peroralno enkrat na dan trikrat na teden po shemi zdravljenja, po kateri so zdravila prejeli 2 tedna, nato pa je sledil 1 teden premora) v kombinaciji z bortezomibom (1,3 mg/m² intravensko) in deksametazonom (20 mg). Zdravila so prejeli največ 16 ciklov (glejte preglednici 1 in 2).

Skupno so randomizirali 768 bolnikov v razmerju 1:1 tako, da so prejeli bodisi panobinostat, bortezomib in deksametazon (n=387) ali pa placebo, bortezomib in deksametazon (n=381), pri čemer so upoštevali stratifikacijo glede na predhodno uporabo bortezomiba [da (n=336 (43,8 %)), ne (n=432 (56,3 %))] in glede na število predhodnih vrst zdravljenja diseminiranega plazmocitoma [1 predhodna vrsta (n=352 (45,8 %)), 2 do 3 predhodne vrste (n=416 (54,2 %))]. Demografske značilnosti bolnikov in karakteristike njihove bolezni so bile med študijskima skupinama enakomerno razporejene in primerljive.

Mediana starost bolnikov je bila 63 let, v razponu od 28 do 84 let, 42,1 % bolnikov pa je bilo starejših od 65 let. 53,0 % vseh bolnikov je bilo moških. Belci so predstavljali 65,0 %, pripadniki rumene rase 30,2 % in pripadniki črne rase 2,9 % študijske populacije. Oceno zmogljivosti po lestvici ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-1 je imelo 93 % bolnikov. Mediano število predhodnih vrst zdravljenja je bilo 1,0. Več kot polovici (57,2 %) bolnikov so predhodno že presadili krvotvorne matične celice, pri 62,8 % bolnikov pa je prišlo do recidiva po predhodni uporabi zdravil proti raku (kot so melfalan 79,6 %, deksametazon 81,1 %, talidomid 51,2 %, ciklofosfamid 45,3 %, bortezomib 43,0 %, kombinacija bortezomiba in deksametazona 37,8 %, lenalidomid 20,4 %). Pri več kot tretjini bolnikov (35,8 %) je prišlo do recidiva in neodzivnosti na predhodno zdravljenje.

Mediana trajanja spremljanja bolnikov je znašala 28,75 meseca v skupini s kombinacijo panobinostata, bortezomiba in deksametazona ter 29,04 meseca v skupini s kombinacijo placeba, bortezomiba in deksametazona.

Primarni cilj opazovanja je bilo preživetje brez napredovanja bolezni po modificiranih kriterijih Evropske skupine za presaditev kostnega mozga (angl. *European Bone Marrow Transplant Group*, kriteriji mEBMT) in oceni raziskovalca. V celotni populaciji bolnikov se je preživetje brez napredovanja bolezni po podatkih bolnikov za celotno analizo (angl. *full analysis set*, FAS) statistično značilno razlikovalo med obema študijskima skupinama ($p < 0,0001$ za stratificiran test log-rank) z ocenjenim 37-odstotnim zmanjšanjem tveganja v skupini s kombinacijo panobinostata, bortezomiba in deksametazona v primerjavi s skupino s kombinacijo placeba, bortezomiba in deksametazona (razmerje ogroženosti HR: 0,63 (95-odstotni IZ: 0,52, 0,76)). Mediano preživetje brez napredovanja bolezni (v oklepaju 95-odstotni IZ) je znašalo 12,0 meseca (10,3, 12,9) oziroma 8,1 meseca (7,6, 9,2).

Pomemben sekundarni cilj opazovanja je bilo celokupno preživetje (OS-overall survival). OS se med obema študijskima skupinama ni statistično značilno razlikovalo. Mediano OS v kraku s kombinacijo panobinostata, bortezomiba in deksametazona je bilo 40,3 meseca, v kraku s kombinacijo placeba, bortezomiba in deksametazona pa 35,8 meseca (razmerje ogroženosti HR: 0,94 (95-odstotni IZ: 0,78, 1,14)).

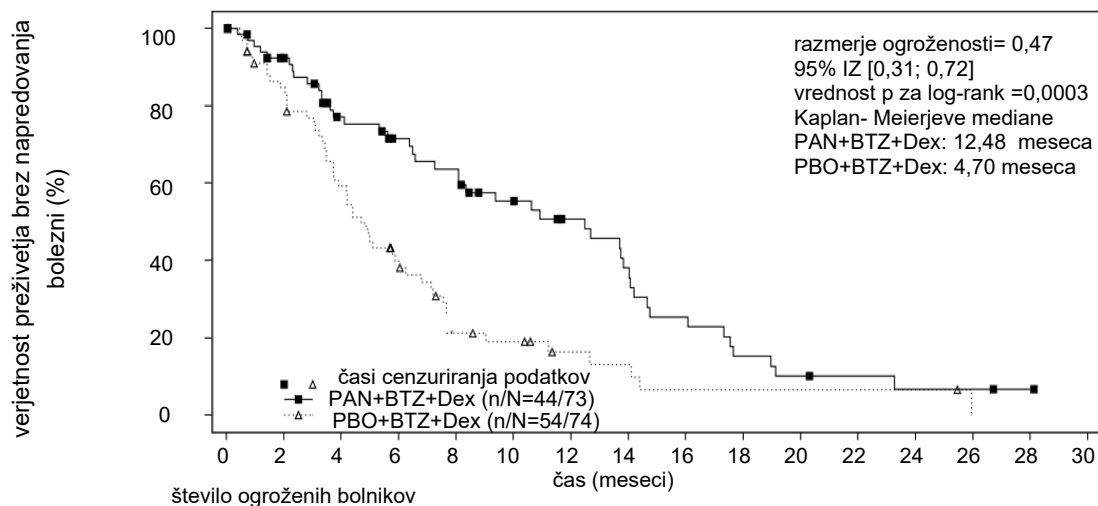
Iz vnaprej opredeljene podskupine bolnikov s predhodnim zdravljenjem z bortezomibom in z imunomodulatornim zdravilom (N=193), je 76 % bolnikov prejelo vsaj dve vrsti zdravljenja. V tej podskupini bolnikov (N=147) je bilo mediano trajanje zdravljenja 4,5 meseca v skupini, ki je prejela kombinacijo panobinostata, bortezomiba in deksametazona in 4,8 meseca v skupini, ki je prejela kombinacijo placeba, bortezomiba in deksametazona. Mediano preživetje brez napredovanja bolezni je v skupini s kombinacijo panobinostata, bortezomiba in deksametazona znašalo 12,5 meseca (95-odstotni IZ: 7,26, 14,03), v skupini s kombinacijo placeba, bortezomiba in deksametazona pa 4,7 meseca (95-odstotni IZ: 3,71, 6,05) [razmerje ogroženosti (HR): 0,47 (0,31, 0,72)]. Ti bolniki so imeli mediano 3 predhodne vrste zdravljenja. Rezultati učinkovitosti so navedeni v preglednici 8 in prikazani s Kaplan-Meierjevima krivuljama preživetja brez napredovanja bolezni na sliki 2.

Preglednica 8: Preživetje brez napredovanja bolezni pri bolnikih, ki so predhodno prejeli vsaj dve vrsti zdravljenja, ki je vključevalo bortezomib in imunomodulatorno zdravilo

	Farydak bortezomib in deksametazon N=73	placebo bortezomib in deksametazon N=74
preživetje brez napredovanja bolezni		
mediana, meseci [95% IZ]	12,5 [7,26, 14,03]	4,7 [3,71, 6,05]
razmerje ogroženosti [95% IZ] ¹	0,47 (0,31, 0,72)	

¹ razmerje ogroženosti izhaja iz stratificiranega Coxovega modela

Slika 2: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so predhodno prejeli vsaj dve vrsti zdravljenja, ki je vključevalo bortezomib in imunomodulatorno zdravilo



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

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

V podskupini bolnikov, ki so predhodno prejeli vsaj dve vrsti zdravljenja, ki je vključevalo bortezomib in imunomodulatorno zdravilo (n=147), je bila skupna stopnja odziva po modificiranih kriterijih EBMT v skupini s kombinacijo panobinostata, bortezomiba in deksametazona 59 %, v

skupini s kombinacijo placeba, bortezomiba in deksametazona pa 39 %. Stopnje odzivov so navedene v preglednici 9.

Preglednica 9: Stopnje odzivov pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so predhodno prejeli vsaj dve vrsti zdravljenja, ki je vključevalo bortezomib in imunomodulatorno zdravilo

	Farydak bortezomib in deksametazon N=73	placebo bortezomib in deksametazon N=74
skupna stopnja odziva [95% IZ]	43 (59 %) (46,8, 70,3)	29 (39 %) (28, 51,2)
popolni odziv	6 (8 %)	0
skoraj popolni odziv	10 (14 %)	6 (8 %)
delni odziv	27 (37 %)	23 (31 %)

Klinična učinkovitost pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki se ne odziva na zdravljenje z bortezomibom (študija DUS71 – Panorama 2)

Študija DUS71 je bila odprta multicentrična študija faze II, v kateri so opazovali eno samo skupino, študija pa je obsegala dve obdobji. Raziskovali so peroralno uporabo panobinostata (20 mg) v kombinaciji z bortezomibom (1,3 mg/m²) in deksametazonom (20 mg) pri 55 bolnikih z recidivom in za bortezomib neodzivno obliko diseminiranega plazmocitoma, predhodno pa so prejeli najmanj dve vrsti zdravljenja. Pogoji za vključitev je bila tudi predhodna izpostavljenost enemu od imunomodulatornih zdravil (IMiD) (lenalidomidu ali talidomidu). Neodzivnost na bortezomib je bila opredeljena kot napredovanje bolezni v času prejemanja sheme zdravljenja, ki je vključevala bortezomib, ali v 60 dneh po zadnji tovrstni shemi zdravljenja.

Primarni cilj opazovanja v študiji je bila skupna stopnja odziva (*overall response rate*, ORR) po kriterijih mEBMT po 8 ciklih zdravljenja.

Bolniki so bili predhodno že intenzivno zdravljeni, saj so prejeli več predhodnih vrst zdravljenja (mediano 4 vrste, v razponu od 2 do 11 vrst). Vseh 55 bolnikov je predhodno prejelo bortezomib in vsaj enega od imunomodulatornih zdravil (lenalidomid: 98,2 %, talidomid: 69,1 %). Večini bolnikov so predhodno že opravili presaditev (63,6 %).

Mediana trajanja izpostavljenosti študijskemu zdravilu je znašala 4,6 meseca (v razponu od 0,1 do 24,1 meseca). Skupna stopnja odziva (ORR) pri bolnikih je obsegala vsaj delni odziv (*partial response*, PR) pri 34,5 % bolnikov in vsaj minimalni odziv (*minimal response*, MR) pri 52,7 % bolnikov. Mediani čas do odziva je bil 1,4 meseca, mediano trajanje odziva pa 6,0 meseca. Mediani čas celokupnega preživetja je bil 17,5 meseca.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Farydak za vse podskupine pediatrične populacije z diseminiranim plazmocitomom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Panobinostat se hitro in skoraj v celoti absorbira in pri bolnikih z napredovalim rakom doseže najvišjo koncentracijo v plazmi v 2 urah (T_{max}) po peroralnem odmerjanju. Absolutna biološka uporabnost panobinostata po peroralnem odmerjanju je bila približno 21 %. Kaže, da je farmakokinetika panobinostata po peroralnem odmerjanju linearna v okviru odmerjanja 10-30 mg, njegova AUC pa se pri višjih odmerkih povečuje manj kot sorazmerno z odmerkom.

Celotna izpostavljenost panobinostatu in variabilnost med bolniki se pri odmerjanju skupaj s hrano oziroma brez nje nista razlikovali, medtem ko se je C_{max} pri odmerjanju s hrano znižala za <45 %, T_{max} pa se je podaljšal za 1 do 2,5 ure (in sicer tako pri normalnem zajtrku kot pri zajtrku z veliko vsebnostjo maščob). Ker hrana ni vplivala na celotno biološko uporabnost (AUC) panobinostata, ga je pri bolnikih z rakom mogoče jemati s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Panobinostat se zmerno (približno v 90 %) veže na beljakovine v človeški plazmi. *In vitro* znaša njegov delež v eritrocitih 0,60 in ni odvisen od koncentracije. Po končni oceni parametrov populacijske farmakokinetične analize znaša volumen porazdelitve panobinostata v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) približno 1.000 litrov.

Biotransformacija

Panobinostat se obsežno presnavlja in velik delež odmerka se presnovi preden prispe v sistemski krvni obtok. Presnovne poti, ki so vključene v biotransformacijo panobinostata, so procesi redukcije, hidrolize, oksidacije in glukuronidacije. Oksidativni metabolizem je pri panobinostatu nekoliko manj pomemben, saj se po tej presnovni poti izloči približno 40 % danega odmerka. Glavni encim za oksidacijo je citokrom P450 3A4 (CYP3A4), v manjši meri pa sta lahko vpletena še CYP2D6 in 2C19.

Panobinostat predstavlja 6 do 9 % izpostavljenosti v plazmi po odmerjanju zdravila. Domnevajo, da je za celotno farmakološko aktivnost panobinostata odgovorna samo matična učinkovina.

Izločanje

Po enkratnem peroralnem odmerku s [^{14}C] označenega panobinostata se je pri bolnikih 29 do 51 % dane radioaktivne snovi izločilo z urinom in 44 do 77 % z blatom. Nespremenjen panobinostat v urinu je predstavljal manj kot 2,5 % danega odmerka, v blatu pa manj kot 3,5 % danega odmerka, vse drugo so bili presnovki. Navidezni ledvični očistek panobinostata ($CL_{R/F}$) je po podatkih znašal od 2,4 do 5,5 l/h. Po končni oceni parametrov populacijske farmakokinetične analize znaša končni razpolovni čas izločanja panobinostata iz telesa približno 37 ur.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Pri bolnikih, ki imajo diseminirani plazmocitom in so stari manj kot 18 let, uporabe panobinostata niso vrednotili.

Populacija starejših

V klinični študiji faze III je bilo 162 od skupaj 387 bolnikov starih 65 let ali več. Po združenih podatkih iz študij, v katerih so bolniki prejeli panobinostat samostojno v odmerkih od 10 mg do 80 mg, je bila izpostavljenost panobinostatu v plazmi pri bolnikih, ki so bili stari 65 let ali manj, podobna izpostavljenosti pri tistih, ki so bili stari več kot 65 let.

Bolniki z okvaro jeter

Vpliv okvare jeter na farmakokinetiko panobinostata so ocenjevali v študiji faze I pri 24 bolnikih s solidnimi tumorji in različnimi stopnjami okvare jeter. Blaga okvara jeter po klasifikaciji NCI-CTEP je povečala izpostavljenost panobinostatu v plazmi za 43 %, zmerna okvara jeter pa za 105 %. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter farmakokinetičnih podatkov ni na voljo.

Bolniki z okvaro ledvic

Vpliv okvare ledvic na farmakokinetiko panobinostata so ocenjevali v študiji faze I pri 37 bolnikih s solidnimi tumorji in različnimi stopnjami okvare ledvic. Okvara ledvic, tako blaga, zmerna kot huda glede na izhodiščno vrednost očistka kreatinina, pridobljeno pri preiskavi urina, ni povečala izpostavljenosti panobinostatu v plazmi v posameznih skupinah bolnikov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti ponovljenih odmerkov

Ugotovili so, da so bila pri odmerjanju panobinostata podganam in psom primarna prijemališča toksičnega delovanja eritropoetski, mielopoetski in limfatični sistem. Pri odmerkih, ki so ustrezali 0,07 do 2,2-kratniku klinične vrednosti AUC pri človeku, je prišlo do sprememb v delovanju ščitnice, med drugim do sprememb koncentracij ščitničnih hormonov pri psih (do znižanja koncentracije trijodtironina (T3)) in podganah (do znižanja koncentracije trijodtironina (T3), tiroksina (T4) (pri samcih) in tirotropina (TSH)).

Karcinogeneza in mutageneza

Študij karcinogenosti s panobinostatom niso izvajali. Pri panobinostatu so dokazali mutageni potencial z Amesovim testom, *in vitro* povzročanje endoreduplikacije v človeških limfocitih iz periferne krvi. Poleg tega je bilo opaženo in *in vivo* povzročanje poškodb na DNA v študiji COMET na celicah L5178Y mišjega limfoma in v študiji molekularnih mehanizmov, odvisnih od odmerka, na celicah mišjega kostnega mozga. Ugotovitve *in vitro* ter *in vivo* se pripisujejo farmakološkemu mehanizmu delovanja panobinostata.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri podganih samicah so opažali povečan obseg zgodnje resorpcije zarodkov (pri odmerkih ≥ 30 mg/kg). Pri psih so pri izpostavljenostih, ki so ustrezale 0,41 do 0,69-kratniku klinične vrednosti AUC pri človeku, opažali atrofijo prostate skupaj z zmanjšanim številom sekretornih zrn, degeneracijo testisov, oligospermijo in povečano količino odmrlega tkiva epididimisa. Ti učinki v 4-tedenskem obdobju okrevanja, ki je sledilo, niso povsem izzveneli.

Glede na podatke pri živalih je zelo verjetno, da panobinostat povečuje tveganje za smrt ploda in nepravilnosti v razvoju skeleta. Pri izpostavljenostih, ki so ustrezale 0,25-kratniku klinične vrednosti AUC pri človeku, so opažali smrt zarodka oziroma ploda ter povečan obseg skeletnih nepravilnosti (nadštevilne rebne nastavke za razvoj prsnice, dodatna rebra, povečano število manjših skeletnih variacij, zakasnelo zakostenevanje in variacije rebrnih nastavkov za razvoj prsnice).

V študijah na živalih niso ocenjevali vpliva panobinostata na porod in rast ter razvoj mladičev po porodu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

magnezijev stearat
manitol
mikrokristalna celuloza
predgelirani koruzni škrob

Ovojnica kapsule

Farydak 10 mg trde kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)
briljantno modro FCF (E133)
rumeni železov oksid (E172)

Farydak 15 mg trde kapsule

želatina

titanov dioksid (E171)

rumeni železov oksid (E172)

rdeči železov oksid (E172)

Farydak 20 mg trde kapsule

želatina

titanov dioksid (E171)

rdeči železov oksid (E172)

Tiskarsko črnilo

črni železov oksid (E172)

propilenglikol (E1520)

šelak

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PCTFE /Alu, ki vsebuje 6 kapsul.

Pakiranja vsebujejo po 6, 12 ali 24 kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien

Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z

ZDRAVILOM

Farydak 10 mg trde kapsule

EU/1/15/1023/001-003

Farydak 15 mg trde kapsule

EU/1/15/1023/004-006

Farydak 20 mg trde kapsule

EU/1/15/1023/007-009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 28. avgust 2015

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 28. april 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in v vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki izvajanja programa.

Izobraževalni program je namenjen zmanjševanju možnosti napak pri uporabi zdravila.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da v vsaki državi članici, kjer je zdravilo Farydak na trgu, vsi bolniki oziroma njihovi skrbniki, ki bodo predvidoma uporabljali zdravilo Farydak, prejmejo naslednji paket izobraževalnih gradiv oziroma jim je ta na voljo:

- Paket izobraževalnih gradiv za bolnike

Paket izobraževalnih gradiv za bolnike naj vsebuje:

- Navodilo za uporabo
- kartica za redno jemanje zdravil
- **Kartica za spremljanje jemanja zdravil** mora vsebovati navodila, ki zadevajo naslednja ključna sporočila:
 - kako se seznaniti s kartico za spremljanje jemanja zdravil: v tem delu je podan splošen pregled kartice za spremljanje jemanja zdravil in njen namen;
 - kako uporabljati kartico za spremljanje jemanja zdravil: v tem delu so podana splošna navodila za uporabo kartice za spremljanje jemanje zdravil;
 - kako jemati zdravilo na predpisan način: v tem delu so podana navodila za izpolnjevanje kartice za spremljanje jemanja zdravil;
 - priporočilo, naj bolnik prinese kartico za spremljanje jemanje zdravil na vsak pregled: ta del opominja bolnika, naj kartico za spremljanje jemanja zdravil prinese k svojemu zdravniku ob vsakem pregledu;
 - preglednico s prikazom režima zdravljenja za vsak dan ciklusa in prostorom, kamor bolnik lahko vpiše, katera zdravila je vzel.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Farydak 10 mg trde kapsule
panobinostat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje brezvodni panobinostatov laktat v količini, ki ustreza 10 mg panobinostata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

6 kapsul
12 kapsul
24 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Citotoksično: ravnajte previdno.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Farydak 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Farydak 10 mg kapsule
panobinostat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharmaand GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

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

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Farydak 15 mg trde kapsule
panobinostat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje brezvodni panobinostatov laktat v količini, ki ustreza 15 mg panobinostata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

6 kapsul
12 kapsul
24 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično: ravnajte previdno.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Farydak 15 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Farydak 15 mg kapsule
panobinostat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharmaand GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

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

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Farydak 20 mg trde kapsule
panobinostat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje brezvodni panobinostatov laktat v količini, ki ustreza 20 mg panobinostata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

6 kapsul
12 kapsul
24 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Citotoksično: ravnajte previdno.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Farydak 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Farydak 20 mg kapsule
panobinostat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharmaand GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

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

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Farydak 10 mg trde kapsule
Farydak 15 mg trde kapsule
Farydak 20 mg trde kapsule
panobinostat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Farydak in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Farydak
3. Kako jemati zdravilo Farydak
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Farydak
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Farydak in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Farydak

Zdravilo Farydak je zdravilo proti raku, ki vsebuje zdravilno učinkovino panobinostat, ta pa sodi v skupino učinkovin, ki jih imenujemo univerzalni zaviralci deacetilaz.

Za kaj uporabljamo zdravilo Farydak

Zdravilo Farydak uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov z redko vrsto krvnega raka, ki ga imenujemo diseminirani plazmocitom. Diseminirani plazmocitom je bolezen plazmatk (vrste krvnih celic), ki se v kostnem mozgu prekomerno razmnožujejo.

Zdravilo Farydak zavira rast rakavo spremenjenih plazmatk in zmanjša število rakavih celic.

Zdravilo Farydak vedno uporabljamo skupaj z dvema drugima zdraviloma, z bortezomibom in deksametazonom.

Če imate kakršnokoli vprašanje o tem, kako zdravilo Farydak deluje ali zakaj so vam ga dali, se obrnite na zdravnika ali farmacevta

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Farydak

Ne jemljite zdravila Farydak:

- če ste alergični na panobinostat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Skrbno se držite zdravnikovih navodil.

Pred začetkom jemanja zdravila Farydak se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate težave z jetri ali ste kadarkoli imeli katero od bolezni jeter,
- če imate težave s srcem ali s srčnim ritmom, kot so motnje srčnega ritma ali bolezen, ki jo imenujemo sindrom dolgega intervala QT,
- če imate bakterijsko, virusno ali glivično okužbo,
- če imate prebavne težave, kot so diareja, slabosti ali bruhanje,
- če imate težave s strjevanjem krvi (motnje koagulacije).

V času zdravljenja z zdravilom Farydak morate takoj obvestiti zdravnika ali farmacevta:

- če opazite kakršnekoli prebavne težave,
- če opazite kakršnekoli znake težav z jetri,
- če opazite kakršnekoli znake okužbe,
- če opazite kakršnekoli težave s srcem.

Seznam simptomov, ki so povezani z navedenimi težavami, lahko najdete v poglavju 4, Možni neželeni učinki.

Če se bodo pri vas pojavili neželeni učinki, bo moral zdravnik morda prilagoditi odmerek zdravila Farydak ali pa zdravljenje z njim začasno prekiniti ali dokončno ukiniti.

Pregledi v času zdravljenja z zdravilom Farydak

V času zdravljenja z zdravilom Farydak boste redno opravljali krvne preiskave, in sicer preiskave za:

- preverjanje delovanja vaših jeter (z meritvami koncentracij bilirubina in aminotransferaz v krvi, saj navedene snovi nastajajo v jetrih),
- določanje števila določenih celic v krvi (belih in rdečih krvnih celic ter trombocitov),
- določanje koncentracije elektrolitov (kot so kalij, magnezij in fosfati) v vašem telesu,
- preverjanje delovanja ščitnice in hipofize (z meritvami koncentracij ščitničnih hormonov v krvi).

Preverili bodo tudi vaš srčni utrip in sicer ga bodo posneli z napravo za merjenje električne aktivnosti srca (kar imenujemo EKG).

Otroci in mladostniki

Zdravilo Farydak ni namenjeno uporabi pri otrocih ali mladostnikih, ki so stari manj kot 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Farydak

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če gre za zdravila, ki ste jih dobili brez zdravniškega recepta, kot so vitamini ali prehranska dopolnila rastlinskega izvora, saj lahko pride do medsebojnega delovanja z zdravilom Farydak.

Posebej pomembno je, da zdravniku ali farmacevtu poveste, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zdravila za zdravljenje okužb, vključno z zdravili proti glivičnim okužbam (kot so ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol in posakonazol) in proti nekaterim bakterijskim okužbam (antibiotiki, kot sta klaritromicin ali telitromicin), zdravila za zdravljenje tuberkuloze, kot sta rifabutin ali rifampicin,
- zdravila za preprečevanje epileptičnih napadov ali napadov s krči (antiepileptiki, kot so karbamazepin, perfenazin, fenobarbital ali fenitoin),
- zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV, kot sta ritonavir in sakvinavir,
- zdravila za zdravljenje depresije, kot je nefazodon,
- šentjanževka, zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje depresije,
- zdravila za preprečevanje strjevanja krvi, ki jih imenujemo antikoagulansi, kot sta varfarin in heparin,
- zdravila proti kašlju, kot je dekstrometorfan,
- zdravila za zdravljenje nepravilnega srčnega ritma, kot so amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin, propafenon in sotalol,
- zdravila, ki imajo lahko neželen učinek na srce (ki ga imenujemo podaljšanje intervala QT), kot

- so klorokin, halofantrin, metadon, moksifloksacin, bepridil ali pimozid,
- zdravila za zdravljenje hipertenzije, kot sta metoprolol ali nebivolol,
- zdravila za zdravljenje hudih duševnih motenj, kot je risperidon,
- zdravila za zdravljenje raka dojke, kot je tamoksifen,
- zdravila za zdravljenje slabosti in bruhanja, kot so dolasetron, granisetron, ondansetron in tropisetron: ta zdravila imajo lahko tudi neželen učinek na srce (podaljšanje intervala QT),
- atomoksetin, zdravilo za zdravljenje motnje pozornosti s hiperaktivnostjo.

Navedena zdravila je treba v času zdravljenja z zdravilom Farydak uporabljati previdno ali pa se jim je treba izogibati. Če jemljete katero od navedenih zdravil, vam bo zdravnik za čas zdravljenja z zdravilom Farydak morda predpisal drugo zdravilo.

Če niste prepričani, ali sodi vaše zdravilo med zgoraj navedena zdravila, vprašajte zdravnika ali farmacevta.

V času zdravljenja z zdravilom Farydak morate zdravnika ali farmacevta obvestiti tudi v primeru, da vam dodatno predpišejo novo zdravilo, ki ga prej še niste jemali.

Zdravilo Farydak skupaj s hrano in pijačo

V času zdravljenja z zdravilom Farydak **ne smete uživati karambole, granatnega jabolka ali grenivke in ne smete piti soka granatnega jabolka ali grenivke**, saj bi ta živila lahko povečala količino zdravila, ki preide v kri.

Nosečnost in dojenje

Zaradi tveganja za smrt zarodka ali prirojene nepravilnosti pri otroku zdravila Farydak ne smete jemati:

- med nosečnostjo.

Zdravila Farydak se ne sme jemati v nosečnosti, razen če možne koristi za mater presegajo možna tveganja za otroka. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik vam bo pojasnil, kakšna so lahko tveganja, če jemljete zdravilo Farydak v času nosečnosti.

- v obdobju, ko dojite.

Če dojite, ne smete jemati zdravila Farydak.

Kontracepcija za ženske in moške

Zaradi tveganja za smrt zarodka ali prirojene nepravilnosti pri otroku morate v času jemanja zdravila Farydak uporabljati naslednje kontracepcijske metode:

- Za ženske, ki jemljejo zdravilo Farydak

Če ste spolno aktivna ženska, morate pred začetkom uporabe zdravila Farydak opraviti nosečnostni test, v času zdravljenja z zdravilom Farydak pa uporabljati zelo učinkovito kontracepcijsko metodo. S kontracepcijo morate nadaljevati še tri mesece po tem, ko vzamete zadnji odmerek zdravila Farydak. Z zdravnikom se lahko pogovorite, katera metoda bi bila za vas najprimernejša. Če uporabljate hormonske kontraceptive, morate poleg teh uporabljati še katero od pregradnih metod kontracepcije (kot sta kondom ali diafragma).

- Za moške, ki jemljejo zdravilo Farydak

Če ste spolno aktiven moški, morate v času zdravljenja z zdravilom Farydak uporabljati kondome. Uporabljati jih morate še šest mesecev po tem, ko vzamete zadnji odmerek zdravila Farydak. Če bi vaša spolna partnerka lahko zanosila, mora tudi ona uporabljati zelo učinkovito metodo kontracepcije v času vašega zdravljenja in še šest mesecev po zaključku zdravljenja. Če vaša partnerka zanosi v času vašega zdravljenja z zdravilom Farydak ali v obdobju šestih mesecev po zaključku vašega zdravljenja, morate o tem takoj obvestiti zdravnika.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Farydak lahko v manjši meri vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če ste zaradi jemanja zdravila omotični, ne vozite in ne upravljajte strojev.

3. Kako jemati zdravilo Farydak

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila je treba jemati

- Zdravilo Farydak je treba jemati po razporedu v obdobju 21 dni (2 tedna zdravljenja in 1 teden premora) – to imenujemo cikel zdravljenja.
- Zdravila ne jemljete vsak dan.
- V skladu s priporočilom vašega zdravnika, boste zdravilo Farydak jemali v odmerku bodisi 20 mg, 15 mg ali 10 mg, in sicer enkrat na dan na 1., 3., 5., 8., 10. in 12. dan 21-dnevnega ciklusa.
- V 3. tednu ciklusa ne jemljete zdravila Farydak.
- Po koncu 3. tedna začnete nov cikel, kot je prikazano v spodnjih preglednicah 1 in 2. Za cikle 1 do 8 glejte preglednico 1, za cikle 9 do 16 pa preglednico 2.

Preglednica 1 Priporočena shema jemanja zdravila Farydak v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom (ciklusi 1-8)

ciklusi 1-8 (3-tedenski ciklusi)	1. teden dnevi						2. teden dnevi						3. teden
Farydak	1		3		5		8		10		12		premor
bortezomib	1			4			8			11			premor
deksametazon	1	2		4	5		8	9		11	12		premor

Preglednica 2 Priporočena shema jemanja zdravila Farydak v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom (ciklusi 9-16)

ciklusi 9-16 (3-tedenski ciklusi)	1. teden dnevi						2. teden dnevi						3. teden
Farydak	1		3		5		8		10		12		premor
bortezomib	1						8						premor
deksametazon	1	2					8	9					premor

Zdravnik vam bo povedal, koliko kapsul zdravila Farydak morate vzeti. Ne spreminjajte odmerka, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

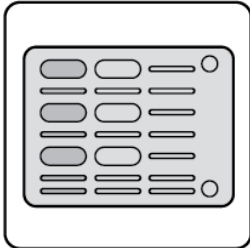
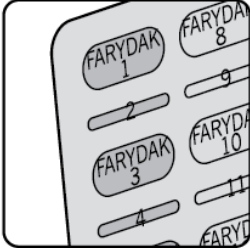
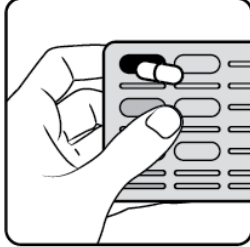
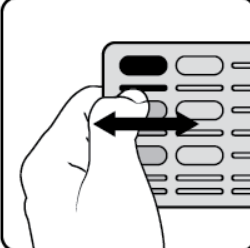
Zdravilo Farydak jemljite enkrat na dan ob istem času in le na tiste dni, ki so predvideni po razporedu.

Jemanje zdravila

- Kapsule pogoltnite cele s kozarcem vode.
- Zdravilo lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje.
- Kapsul ne grizite in jih ne drobite.

Če po zaužitju kapsul zdravila Farydak bruhate, ne vzemite dodatnih kapsul, ampak počakajte in vzemite običajni odmerek po razporedu.

Kako je treba uporabljati pretisni omot z zdravilom Farydak

	En pretisni omot z zdravilom Farydak zadošča za 3 tedne, kar pomeni 1 cikel zdravljenja.
	Na pretisnem omotu so označeni dnevi zdravljenja. Zdravilo Farydak vzemite na 1., 3. in 5. dan ter na 8., 10. in 12. dan.
	Kapsulo zdravila Farydak potisnite iz ležišča na 1., 3. in 5. dan prvega tedna ter na 8., 10. in 12. dan drugega tedna.
	Na dan, ko vam zdravila Farydak ni treba vzeti, kar pomeni tudi v času premora v tretjem tednu, z nohtom spraskajte polje nad praznim prostorom in s tem označite, da sledite razporedu odmerjanja zdravila.

Kako dolgo je treba jemati zdravilo Farydak

Zdravilo Farydak jemljite tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik. Zdravljenje je dolgotrajno in obsega 16 ciklov (48 tednov). Zdravnik bo nadzoroval vaše stanje in preverjal, ali zdravilo deluje. Če vas zanima, kako dolgo je treba jemati zdravilo Farydak, se obrnite na zdravnika ali farmacevta.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Farydak, kot bi smeli

Če pomotoma vzamete več kapsul, kot bi jih morali, ali če kdo drug pomotoma vzame vaše zdravilo, takoj obvestite zdravnika ali pa pojdite v bolnišnico. Škatlico z zdravilom in to navodilo vzemite s seboj. Morda bo potrebna zdravniška pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Farydak

- Če je minilo manj kot 12 ur od takrat, ko bi morali vzeti zdravilo, vzemite odmerek takoj, ko se spomnite nanj. Nato nadaljujte z jemanjem zdravila po običajnem razporedu.
- Če je minilo več kot 12 ur od takrat, ko bi morali vzeti zdravilo, izpusite pozabljeni odmerek. Nato nadaljujte z jemanjem zdravila po običajnem razporedu.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Pozabljenega odmerka zdravila Farydak nikoli ne vzemite v dneh, ko imate premor in ni predvideno, da bi jemali zdravilo Farydak.

Zdravnika opozorite na vse odmerke, ki ste jih pozabili vzeti v 21-dnevnem ciklusu.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni.

PRENEHAJTE jemati zdravilo Farydak in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od naslednjih znakov:

- oteženo dihanje ali požiranje, otekanje v obraz, ustnice, jezik ali grlo oziroma žrelo, hudo srbenje kože z rdečkastim izpuščajem ali oteklino oziroma bulicami po koži (to so lahko znaki alergijske reakcije),
- hud glavobol, občutek šibkosti ali omrtvičenosti rok, nog ali obraza, oteženo govorjenje, nenadna izguba zavesti (kar so lahko znaki težav z živčnim sistemom, kakršne so krvavitev ali oteklina v lobanjski votlini oziroma v možganih),
- hitro dihanje, občutek omotice,
- nenadna stiskajoča bolečina za prsnico, občutek utrujenosti, nepravilen srčni utrip (kar so lahko znaki srčnega infarkta),
- izkašljevanje krvi, krvavkasta tekočina iz nosu (znaki krvavitve v pljučih),
- bruhanje krvi, črno ali krvavo blato, pojavljanje sveže krvi iz zadnjične odprtine, običajno v blatu oziroma skupaj z blatom (znaki krvavitve iz prebavil),
- oteženo dihanje s pomodrelimi ustnicami, kar lahko povzroči izgubo zavesti (znaki resnih težav s pljuči),
- zvišana telesna temperatura, bolečine v prsnem košu, pospešeno bitje srca, znižan krvni tlak, zadihanost ali pospešeno dihanje (znaki zastrupitve krvi, ki jo imenujemo tudi sepsa),
- bolečina ali nelagoden občutek v prsnem košu, spremenjen srčni utrip (pospešen ali upočasnen), palpitanje (občutek neprijetnega razbijanja srca), občutek omotičnosti, izguba zavesti, omotica, modra obarvanost ustnic, zadihanost, otekanje v noge ali kožo (znakov težav s srcem).

Takoj obvestite zdravnika ali farmacevta, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- bolečine v želodcu oziroma trebuhu, slabost, diareja, bruhanje, črno ali krvavo blato, zaprtje, zgaga, otekanje ali napihnjenost trebuha (znaki težav s prebavili),
- pojavljanje novih ali poslabšanje že prej prisotnih simptomov, kot so kašelj z izkašljevanjem sluzi ali brez nje, zvišana telesna temperatura, oteženo ali boleče dihanje, piskajoče dihanje, bolečina v prsnem košu pri dihanju, zadihanost, oteženo dihanje, bolečina ali pekoč občutek pri uriniranju, pretiran občutek nuje za uriniranje, kri v urinu (znaki okužbe pljuč ali sečil),
- zvišana telesna temperatura, vneto grlo oziroma žrelo ali ranice v ustih zaradi okužb (znaki znižanega števila levkocitov),
- nenadna krvavitev ali podkožni izliv krvi (podplutba) (znaki znižanega števila trombocitov),
- diareja, bolečine v trebuhu, zvišana telesna temperatura (znaki vnetja v debelem črevesu),
- občutek omotičnosti, zlasti pri vstajanju v pokončni položaj (znak nizkega krvnega tlaka),
- žeja, zmanjšano odvajanje vode, hujšanje, suha pordela koža, razdražljivost (znaki izsušenosti)
- otekli gležnji (znak nizke koncentracije albuminov v krvi, kar imenujemo hipoalbuminemija),
- utrujenost, srbenje, porumenelost kože in beločnic, slabost ali bruhanje, izguba apetita, bolečine na desni strani trebuha, temno ali rjavo obarvan urin, krvavitev ali podplutba brez ustrezne poškodbe (znaki težav z jetri),
- zelo zmanjšano odvajanje vode, otekanje v noge (znaki težav z ledvicami),
- šibkost mišic, mišični spazmi, neobičajen srčni utrip (znaki pri spremembah koncentracije kalija v krvi).

Drugi možni neželeni učinki

Če kateri od spodaj navedenih neželenih učinkov postane zelo izražen, obvestite zdravnika ali farmacevta.

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 ljudi)

- utrujenost, bleda koža. To so lahko znaki zmanjšanega števila eritrocitov.

- zmanjšan apetit ali hujšanje,
- težave s spanjem (bolnik težko zaspi oziroma se zbuja, nespečnost),
- glavobol,
- občutek omotičnosti, utrujenosti ali šibkosti,
- bruhanje, slabost, razdražen želodec, prebavne težave,
- otekanje nog ali rok,
- znižana koncentracija fosfatov ali natrija v krvi.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi)

- izpuščaj z majhnimi s tekočino napolnjenimi mehurčki, ki se pojavljajo na pordeli koži, v ustih ali na dlesni (znaki virusne okužbe, ki je lahko resna),
- vnetje ušesa, krvavitev iz nosu ali v beločnico, podplutbe, vnetje kože zaradi okužbe (izpuščaj, rdečina kože, kar imenujemo tudi eritem),
- bolečine v trebuhu, diareja, otekanje ali napihnjenost trebuha (znaki vnetja želodčne sluznice),
- sor (glivična okužba v ustni votlini),
- žeja, povečano odvajanje vode, povečan apetit s hujšanjem (znaki zvišane ravni sladkorja v krvi),
- hitro pridobivanje telesne teže, otekanje v roke, gležnje, stopala ali obraz (znaki zadrževanja vode v telesu),
- znižana koncentracija kalcija v krvi, ki v nekaterih primerih povzroči krče,
- neobvladano tresenje telesa,
- palpitanje (neprijeten občutek razbijanja srca),
- tleski, hropenje ali poki, slišni nad pljuči pri dihanju,
- suhe in razpokane ustnice,
- suha usta ali motnje okušanja,
- nastajanje plinov v črevesju (flatulenca),
- bolečine ali vnetje v sklepih
- kri v urinu (znak težav z ledvicami),
- nesposobnost zadrževanja urina zaradi oslabiljene ali odsotne sposobnosti krčenja mišic sečnega mehurja,
- mrazenje,
- povečanje telesne mase, utrujenost, izpadanje las, šibkost mišic, bolnika pogosto zebe (znaki zmanjšane delovanja ščitnice, kar imenujemo hipotiroidizem),
- splošno slabo počutje,
- zvišana koncentracija sečne kisline v krvi,
- znižana koncentracija magnezija v krvi,
- zvišana koncentracija odpadnega produkta kreatinina v krvi,
- zvišana koncentracija jetrnih encimov alanin-aminotransferaze (ALT), aspartat-aminotransferaze (AST) ali alkalne fosfataze (AF) v krvi.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi)

- rdeče ali vijolične pikčaste spremembe pod kožo.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Farydak

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu.
- Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali da je bila že odprta.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Farydak

- Učinkovina v zdravilu Farydak je panobinostat.
- Ena trda kapsula 10 mg zdravila Farydak vsebuje brezvodni panobinostatov laktat, kar ustreza 10 mg panobinostata. Druge sestavine zdravila so: magnezijev stearat, manitol, mikrokristalna celuloza, predgelirani škrob, želatina, titanov dioksid (E171), briljantno modro FCF (E133), rumeni železov oksid (E172), črni železov oksid (E172), propilenglikol (E1520), šelak.
- Ena trda kapsula 15 mg zdravila Farydak vsebuje brezvodni panobinostatov laktat, kar ustreza 15 mg panobinostata. Druge sestavine zdravila so: magnezijev stearat, manitol, mikrokristalna celuloza, predgelirani škrob, želatina, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172), propilenglikol (E1520), šelak.
- Ena trda kapsula 20 mg zdravila Farydak vsebuje brezvodni panobinostatov laktat, kar ustreza 20 mg panobinostata. Druge sestavine zdravila so: magnezijev stearat, manitol, mikrokristalna celuloza, predgelirani škrob, želatina, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172), propilenglikol (E1520), šelak.

Izgled zdravila Farydak in vsebina pakiranja

Farydak 10 mg trde kapsule so svetlo zelene neprozorne kapsule (15,6–16,2 mm), ki vsebujejo bel do skoraj bel prašek. Na pokrovčku kapsule je s črnim barvilom radialno natisnjena oznaka "LBH 10 mg", na telesu kapsule pa sta s črnim barvilom radialno natisnjena dva obroča. Kapsule so na voljo v pretisnih omotih.

Farydak 15 mg trde kapsule so oranžne neprozorne kapsule (19,1–19,7 mm), ki vsebujejo bel do skoraj bel prašek. Na pokrovčku kapsule je s črnim barvilom radialno natisnjena oznaka "LBH 15 mg", na telesu kapsule pa sta s črnim barvilom radialno natisnjena dva obroča. Kapsule so na voljo v pretisnih omotih.

Farydak 20 mg trde kapsule so rdeče neprozorne kapsule (19,1–19,7 mm), ki vsebujejo bel do skoraj bel prašek. Na pokrovčku kapsule je s črnim barvilom radialno natisnjena oznaka "LBH 20 mg", na telesu kapsule pa sta s črnim barvilom radialno natisnjena dva obroča. Kapsule so na voljo v pretisnih omotih.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja: pretisni omoti, ki vsebujejo po 6, 12 ali 24 kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Avstrija

Izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>