

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Farydak 10 mg tvrdé kapsuly  
Farydak 15 mg tvrdé kapsuly  
Farydak 20 mg tvrdé kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Farydak 10 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje bezvodý laktát panobinostatu, čo zodpovedá 10 mg panobinostatu.

### Farydak 15 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje bezvodý laktát panobinostatu, čo zodpovedá 15 mg panobinostatu.

### Farydak 20 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje bezvodý laktát panobinostatu, čo zodpovedá 20 mg panobinostatu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

### Farydak 10 mg tvrdé kapsuly

Bledozelená nepriehľadná tvrdá želatínová kapsula (15,6–16,2 mm) obsahujúca biely až takmer biely prášok, s radiálnym čiernym nápisom „LBH 10 mg“ na viečku a dvomi radiálnymi čiernymi pásikmi na tele.

### Farydak 15 mg tvrdé kapsuly

Oranžová nepriehľadná tvrdá želatínová kapsula (19,1–19,7 mm) obsahujúca biely až takmer biely prášok, s radiálnym čiernym nápisom „LBH 15 mg“ na viečku a dvomi radiálnymi čiernymi pásikmi na tele.

### Farydak 20 mg tvrdé kapsuly

Červená nepriehľadná tvrdá želatínová kapsula (19,1–19,7 mm) obsahujúca biely až takmer biely prášok, s radiálnym čiernym nápisom „LBH 20 mg“ na viečku a dvomi radiálnymi čiernymi pásikmi na tele.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Farydak v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom je indikovaný na liečbu dospelým pacientom s relabujúcim a/alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí už užívali aspoň dve predošlé liečby, vrátane bortezomibu a imunomodulačného lieku.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Farydakom má začať lekár, ktorý má skúsenosti s používaním protirakovinovej liečby.

#### Dávkovanie

Odporúčaná počiatočná dávka panobinostatu je 20 mg, ktorá sa užíva perorálne jedenkrát denne, v 1., 3., 5., 8., 10. a 12. deň 21-dňového cyklu. Spočiatku sa pacienti majú liečiť počas ôsmich cyklov. Odporúča sa, aby pacienti s klinickým prínosom pokračovali v liečbe počas ďalších ôsmich cyklov. Celkové trvanie liečby je najviac 16 cyklov (48 týždňov).

Panobinostat sa podáva v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom, ako je uvedené v tabuľkách 1 a 2. Pred začiatkom kombinovanej liečby sa majú preveriť preskripčné informácie bortezomibu a dexametazónu, aby sa mohlo posúdiť, či je potrebné zníženie dávky.

Odporúčaná dávka bortezomibu je 1,3 mg/m<sup>2</sup> podaná injekčne. Odporúčaná dávka dexametazónu je 20 mg perorálne na plný žalúdok.

**Tabuľka 1**      **Odporúčaný dávkovací režim panobinostatu v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom (1.-8. cyklus)**

1.-8. cyklus (3-týždňové cykly)	1. týždeň dni						2. týždeň dni						3. týždeň
Farydak	1		3		5		8		10		12		Prestávka
Bortezomib	1			4			8			11			Prestávka
Dexametazón	1	2		4	5		8	9		11	12		Prestávka

**Tabuľka 2**      **Odporúčaný dávkovací režim panobinostatu v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom (9.-16. cyklus)**

9.-16. cyklus (3-týždňové cykly)	1. týždeň Dni						2. týždeň Dni						3. týždeň
Farydak	1		3		5		8		10		12		Prestávka
Bortezomib	1						8						Prestávka
Dexametazón	1	2					8	9					Prestávka

#### Odporúčania pre monitorovanie

##### *Krvný obraz*

Pred začiatkom liečby panobinostatom sa musí vyšetriť kompletný krvný obraz. Vstupná hodnota počtu krvných doštičiek má byť  $\geq 100 \times 10^9/l$  a vstupná hodnota absolútneho počtu neutrofilov (ANC)  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ . V priebehu liečby sa má kompletný krvný obraz často kontrolovať (obzvlášť pred každou injekciou bortezomibu, t.j. v 1., 4., 8. a 11. deň 1. až 8. cyklu a v 1. a 8. deň 9. až 16. cyklu), hlavne kvôli trombocytopénii (pozri časť 4.4). Pred začiatkom každého cyklu liečby panobinostatom v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom má byť počet krvných doštičiek najmenej  $\geq 100 \times 10^9/l$  (pozri časť 4.4). Ďalšie vyšetrenie krvného obrazu sa má zväziť v priebehu „oddychovej fázy“ – napr. v 15. a/alebo 18. deň, hlavne u pacientov  $\geq 65$  rokov a pacientov s počtom krvných doštičiek pri vstupnom vyšetrení nižším ako  $150 \times 10^9/l$ .

### *EKG*

Panobinostat môže predlžovať QTc interval (pozri časť 4.4). Preto sa má pred začiatkom liečby skontrolovať EKG a vyšetrenie pravidelne opakovať pred každým cyklom liečby. Hodnota QTcF má byť pred začiatkom liečby panobinostatom < 480 msec (pozri nižšie časť o úprave dávok a časť 4.4).

### *Krvné elektrolyty*

Krvné elektrolyty, hlavne draslík, horčík a fosfor, sa majú vyšetriť pri vstupnom vyšetrení a pravidelne monitorovať podľa klinickej potreby, hlavne u pacientov s hnačkou. Abnormálne hodnoty sa majú korigovať podľa klinickej potreby (pozri časť 4.4).

### *Vyšetrenia funkcie pečene*

Funkcia pečene sa má monitorovať pred liečbou a pravidelne počas liečby podľa klinickej potreby, hlavne u pacientov s poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.4).

### *Vyšetrenia funkcie štítnej žľazy*

Mierna hypotyreóza bola hlásená u pacientov liečených panobinostatom + borteomibom + dexametazónom v štúdiu D2308, niektorí pacienti potrebovali liečbu (pozri časť 4.4). Funkcia štítnej žľazy a hypofýzy sa má sledovať meraním hladiny hormónov (napr. voľného T4 a TSH) ako je klinicky indikované.

### *Úprava dávok*

Na základe individuálnej znášanlivosti môže byť potrebná úprava liečebnej dávky a/alebo režimu. Ak sa u pacienta objaví nežiaduca reakcia na liek, pri rozhodovaní o pokračovaní v liečbe je potrebné postupovať podľa klinického úsudku.

Ak je potrebná úprava dávky, dávka panobinostatu sa má znižovať postupne po 5 mg (t.j. z 20 mg na 15 mg alebo z 15 mg na 10 mg). Dávka sa nemá znížiť pod 10 mg a má sa dodržiavať rovnaký režim liečby (3-týždňový cyklus liečby).

### *Trombocytopenia*

Počet krvných doštičiek sa má kontrolovať pred každou dávkou bortezomibu (t.j. v 1., 4., 8. a 11. deň 1.-8. cyklu, pozri tabuľku 1 a v 1. a 8. deň 9.-16. cyklu, pozri tabuľku 2). Ak sa u pacientov vyskytne trombocytopenia, liečbu panobinostatom bude možno potrebné dočasne pozastaviť a nasledujúcu dávku bude možno potrebné znížiť (pozri tabuľku 3). U pacientov s počtom krvných doštičiek  $< 50 \times 10^9/l$  (komplikované krvácaním) alebo  $< 25 \times 10^9/l$  sa má liečba Farydakom prerušiť a má sa obnoviť so zníženou dávkou po zlepšení na počet krvných doštičiek  $\geq 50 \times 10^9/l$ . Počet krvných doštičiek sa má sledovať najmenej dvakrát týždenne dotedy, kým  $\geq 50 \times 10^9/l$ . Ak je to klinicky indikované, môžu byť potrebné transfúzie krvných doštičiek (pozri časť 4.4). Ukončenie liečby je potrebné zvážiť v prípade, ak sa trombocytopenia nezlepší napriek úpravám liečby uvedeným nižšie a/alebo ak pacient potrebuje opakované transfúzie krvných doštičiek. Okrem toho sa môže zvážiť aj úprava dávky bortezomibu (pozri SmPC bortezomibu a tabuľku 3).

**Tabuľka 3 Odporúčané úpravy dávky pri trombocytopénii**

Stupeň trombocytopenie v deň liečby	Úprava počiatkovej dávky panobinostatu	Dávka panobinostatu pri zlepšení na 2. stupeň trombocytopenie ( $\geq 50 \times 10^9/l$ )	Úprava počiatkovej dávky bortezomibu	Dávka bortezomibu pri zlepšení na 2. stupeň trombocytopenie ( $\geq 50 \times 10^9/l$ )	
				1 vynechaná dávka	Viac ako 1 vynechaná dávka
3. stupeň Krvné doštičky $< 50 \times 10^9/l$ s krvácaním	Vynechajte dávku	Obnovte liečbu so zníženou dávkou	Vynechajte dávku	Obnovte liečbu s rovnakou dávkou	Obnovte liečbu so zníženou dávkou
4. stupeň Krvné doštičky $< 25 \times 10^9/l$	Vynechajte dávku	Obnovte liečbu so zníženou dávkou	Vynechajte dávku	Obnovte liečbu s rovnakou dávkou	Obnovte liečbu so zníženou dávkou

### Gastrointestinálna toxicita

Gastrointestinálna toxicita je u pacientov liečených panobinostatom veľmi častá. U pacientov, u ktorých sa vyskytne hnačka a nevoľnosť alebo vracanie, môže byť potrebné dočasné prerušenie dávkovania lieku alebo zníženie dávky ako je to uvedené v tabuľke 4.

**Tabuľka 4**      **Odporúčaná úprava dávky pri gastrointestinálnej toxicite**

<b>Nežiaduca reakcia na liek</b>	<b>Stupeň v deň liečby</b>	<b>Úprava počiatočnej dávky panobinostatu</b>	<b>Dávka panobinostatu pri zlepšení na ≤ 1. stupeň</b>	<b>Úprava počiatočnej dávky bortezomibu</b>	<b>Dávka bortezomibu pri zlepšení na ≤ 1. stupeň</b>
Hnačka	2. stupeň napriek lieku proti hnačke	Vynechajte dávku	Obnovte liečbu s rovnakou dávkou	Vynechajte dávku	Obnovte liečbu so zníženou dávkou alebo zmeňte dávkovanie na 1x týždenne
	3. stupeň napriek lieku proti hnačke	Vynechajte dávku	Obnovte liečbu so zníženou dávkou	Vynechajte dávku	Obnovte liečbu so zníženou dávkou alebo s rovnakou dávkou, ale s režimom 1x týždenne
	4. stupeň napriek lieku proti hnačke	Natrvalo ukončite liečbu		Natrvalo ukončite liečbu	

Pri prvých prejavoch kŕčov v bruchu, riedkej stolice alebo pri nástupe hnačky sa odporúča, aby sa pacient liečil liekom proti hnačke (napr. loperamid).

V prípade nauzey 3. stupňa alebo vracania 3. či 4. stupňa napriek podávaniu antiemetika sa má podávanie panobinostatu dočasne prerušiť a liečba sa má obnoviť so zníženou dávkou pri zlepšení na 1. stupeň.

Profylaxia antiemetikami sa má podávať na základe rozhodnutia lekára a v súlade s miestnou klinickou praxou (pozrie časť 4.4).

### Neutropénia

Neutropénia môže vyžadovať dočasnú alebo trvalú úpravu dávky. Pokyny na prerušenie dávkovania a zníženie dávky panobinostatu sú popísané v tabuľke 5.

**Tabuľka 5**      **Odporúčaná úprava dávky pri neutropénii**

Stupeň neutropénie v deň liečby	Úprava počiatočnej dávky panobinostatu	Dávka panobinostatu po zlepšení neutropénie na 2. stupeň ( $< 1,5-1,0 \times 10^9/l$ )	Úprava počiatočnej dávky bortezomibu	Dávka bortezomibu pri zlepšení na neutropéniu 2. stupňa ( $< 1,5-1,0 \times 10^9/l$ )
Neutropénia 3. stupňa ( $< 1,0-0,5 \times 10^9/l$ )	Vynechajte dávku	Obnovte liečbu s rovnakou dávkou	Vynechajte dávku	Obnovte liečbu s rovnakou dávkou
Neutropénia 4. stupňa ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) alebo febrilná neutropénia ( $< 1,0 \times 10^9/l$ a horúčka $\geq 38,5^\circ\text{C}$ )	Vynechajte dávku	Obnovte liečbu so zníženou dávkou	Vynechajte dávku	Obnovte liečbu s rovnakou dávkou

V prípade neutropénie 3. alebo 4. stupňa majú lekári v súlade s miestnymi postupmi zvážiť použitie rastového faktora (napr. G-CSF). Ukončenie liečby sa môže zvážiť v prípade, ak sa neutropénia nezlepší napriek úprave dávky a/alebo napriek pridaniu liečby faktorom stimulujúcim granulocytové kolónie v súlade s miestnou klinickou praxou a liečebnými postupmi a/alebo v prípade závažnej sekundárnej infekcie.

### Predĺženie QTc intervalu

V prípade dlhého QT intervalu pred začiatkom liečby panobinostatom (QTcF  $\geq 480$  msec pri vstupnom vyšetrení) sa má začiatok liečby odložiť dovtedy, kým sa priemerné QTcF pred podaním dávky vráti na hodnotu  $< 480$  msec. Okrem toho sa pred začiatkom liečby Farydakom majú korigovať abnormálne hodnoty sérového draslíka, horčíka alebo fosforu (pozri časť 4.4). V prípade predĺženia QT intervalu počas liečby:

- Dávka sa má vynechať v prípade, ak je QTcF  $\geq 480$  msec alebo o 60 msec vyšší ako vstupné hodnoty.
- Ak predĺženie QT intervalu ustúpi do 7 dní, obnovte liečbu s predchádzajúcou dávkou pri prvom výskyte alebo so zníženou dávkou, ak je predĺženie QT intervalu opakované.
- Ak predĺženie QT intervalu neustúpi do 7 dní, liečba sa má ukončiť.
- Ak je ktorákoľvek hodnota QTcF vyššia ako 500 msec, liečba Farydakom sa má natrvalo ukončiť.

### Iné nežiaduce reakcie na liek

Odporúčanie pre pacientov, u ktorých sa vyskytujú závažné nežiaduce reakcie na liek, iné ako trombocytopénia, gastrointestinálna toxicita, neutropénia alebo predĺženie QTc intervalu, je nasledovné:

- pri opakovanom výskyte toxicity 2. stupňa CTC alebo pri prvom výskyte 3. a 4. stupňa CTC - vynechajte podávanie dávky lieku až do zlepšenia na CTC stupeň  $\leq 1$  a obnovte liečbu so zníženou dávkou.
- pri opakovanom výskyte toxicity 3. alebo 4. stupňa CTC – po zlepšení nežiaduceho účinku na CTC stupeň  $\leq 1$  sa môže zvážiť ďalšie zníženie dávky.

### Osobitné populácie

#### *Pacienti s poškodením funkcie obličiek*

Plazmatická expozícia panobinostatu sa u onkologických pacientov s miernym až ťažkým poškodením funkcie obličiek nemení. Preto úprava počiatkovej dávky nie je potrebná. Panobinostat sa neskúmal u pacientov s konečným štádiom ochorenia obličiek (ESRD), ani u pacientov, ktorí sú na dialýze (pozri časť 5.2).

#### *Pacienti s poškodením funkcie pečene*

Klinické skúšanie u onkologických pacientov s poškodením funkcie pečene ukázalo, že plazmatická expozícia panobinostatu sa zvýšila o 43% (1,4-násobne) u pacientov s miernym poškodením funkcie pečene a o 105% (2-násobne) u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene. Pacienti s miernym poškodením funkcie pečene majú počas prvého cyklu liečby začať so zníženou dávkou panobinostatu 15 mg. Podľa pacientovej znášanlivosti sa môže zvážiť zvýšenie dávky z 15 mg na 20 mg. Pacienti so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene majú začať liečbu panobinostatom so zníženou dávkou 10 mg v priebehu prvého cyklu liečby. Podľa znášanlivosti sa u pacienta môže zvážiť zvýšenie dávky z 10 mg na 15 mg. Frekvencia sledovania týchto pacientov počas liečby panobinostatom sa má zvýšiť, hlavne vo fáze zvyšovania dávky. Vzhľadom k nedostatku skúseností a údajov o bezpečnosti z populácie pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene sa panobinostat týmto pacientom nemá podávať. Má sa tiež zvážiť úprava dávky bortezomibu (pozri SmPC bortezomibu a tabuľku 6).

**Tabuľka 6**      **Odporúčaná úprava počiatkovej dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene**

<b>Stupeň poškodenia funkcie pečene*</b>	<b>Hladina bilirubínu</b>	<b>Hladiny SGOT (AST)</b>	<b>Úprava počiatkovej dávky panobinostatu</b>	<b>Úprava počiatkovej dávky bortezomibu</b>
Mierne	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$ $> 1,0 \times \text{ULN}$ a $\leq 1,5 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$ všetky	V prvom cykle liečby znížte dávku panobinostatu na 15 mg. V nasledujúcich cykloch zvážte zvýšenie dávky až na 20 mg podľa znášanlivosti pacienta.	Žiadna
Stredne ťažké	$> 1,5 \times \text{ULN}$ a $\leq 3,0 \times \text{ULN}$	všetky	V prvom cykle liečby znížte dávku panobinostatu na 10 mg. V nasledujúcich cykloch zvážte zvýšenie dávky až na 15 mg podľa znášanlivosti pacienta.	V prvom cykle liečby znížte dávku bortezomibu na $0,7 \text{ mg/m}^2$ . V nasledujúcich cykloch zvážte zvýšenie dávky na $1,0 \text{ mg/m}^2$ alebo ďalšie zníženie dávky na $0,5 \text{ mg/m}^2$ podľa znášanlivosti pacienta.
SGOT = sérum-glutamát-oxalacetát-transamináza; AST = aspartát transamináza ULN = horná hranica normálu *Podľa klasifikácie NCI-CTEP				

#### *Starší pacienti*

U pacientov starších ako 65 rokov sa vyskytla vyššia frekvencia vybraných nežiaducich účinkov a ukončenia liečby kvôli nežiaducim účinkom. Odporúča sa častejšie sledovať pacientov starších ako 65 rokov, hlavne na trombocytopéniu a gastrointestinálnu toxicitu (pozri časti 4.4 a 4.8).



U pacientov > 75 rokov sa môže v závislosti od celkového zdravotného stavu pacienta a jeho komorbidít zväziť úprava počiatočnej dávky alebo režimu zložiek kombinovanej liečby. Panobinostat sa môže začať podávať v dávke 15 mg a ak bude v prvom cykle dobre znášaný, môže sa jeho dávka v druhom cykle zvýšiť na 20 mg. Bortezomib sa môže začať podávať v dávke 1,3 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát týždenne v 1. a 8. deň a dexametazón v dávke 20 mg v 1. a 8. deň.

#### *Pediatrická populácia*

Použite panobinostatu sa netýka pediatrických pacientov mladších ako 18 rokov s indikáciou mnohopočetného myelómu (pozri časť 5.2).

#### *Silné inhibitory CYP3A4*

U pacientov súbežne užívajúcich lieky, ktoré sú silnými inhibítormi CYP3A a/alebo Pgp vrátane, ale nie výlučne ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, ritonavír, sakvinavír, telitromycín, pozakonazol a nefazodon, sa má dávka panobinostatu znížiť na 10 mg (pozri časť 4.5). Ak je potrebná nepretržitá liečba silným inhibítormi CYP3A4, podľa znášateľnosti pacienta sa môže zväziť zvýšenie dávky panobinostatu z 10 mg na 15 mg.

U pacientov s poruchou funkcie pečene súbežne užívajúcich lieky, ktoré sú silnými inhibítormi CYP3A4, je potrebné sa vyhnúť liečbe panobinostatom z dôvodu nedostatku skúseností a údajov o bezpečnosti v tejto populácii pacientov.

S liečbou silnými inhibítormi CYP3A sa nesmie začínať u pacientov, ktorí už užívali znížené dávky panobinostatu kvôli nežiaducim účinkom. Ak sa tomu nedá vyhnúť, pacienti majú byť starostlivo sledovaní a podľa klinickej potreby sa môže zväziť ďalšie zníženie dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.5).

#### Spôsob podávania

Farydak sa má podávať perorálne jedenkrát denne iba v naplánovaných dňoch, každý deň v rovnakom čase. Kapsuly sa majú prehltnúť celé a zapiť vodou s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2) a nesmú sa otvárať, drviť ani žuvať. Pokiaľ dôjde k vynechaniu dávky, môže sa užiť až do 12 hodín po stanovenom čase na podanie dávky. Ak dôjde k vracaniu, pacient nemá užiť dodatočnú dávku, ale má užiť nasledujúcu obvyklú predpísanú dávku.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Dojčenie (pozri časť 4.6).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Panobinostat sa používa v kombinovanej liečbe a preto sa pred začiatkom liečby panobinostatom majú preveriť preskripčné informácie bortezomibu a dexametazónu.

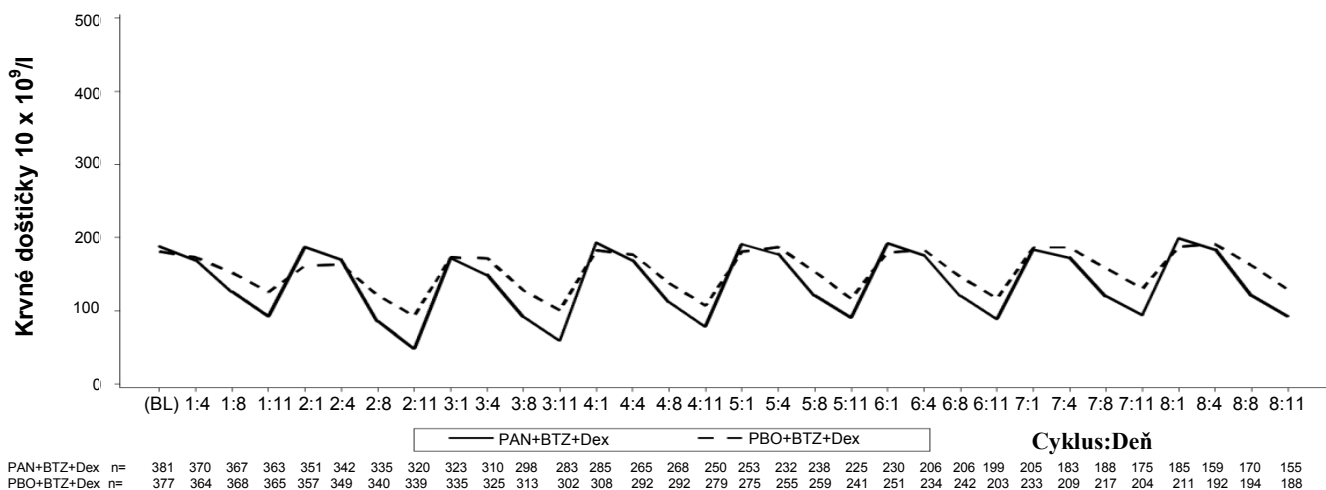
#### Zníženie počtu krviniek

U pacientov liečených panobinostatom boli hlásené hematologické nežiaduce reakcie na liek, vrátane ťažkej trombocytopenie, neutropénie a anémie (3. až 4. stupňa CTC). Preto sa pred začiatkom liečby panobinostatom musí vyšetriť kompletný krvný obraz a v priebehu liečby sa má často kontrolovať (hlavne pred každou injekciou bortezomibu podľa SmPC bortezomibu).

Počet krvných doštičiek pred začiatkom liečby má byť  $\geq 100 \times 10^9/l$  a absolútny počet neutrofilov  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ . Počet krvných doštičiek pred začiatkom každého cyklu liečby má byť  $\geq 100 \times 10^9/l$  (pozri časť 4.2).

V štúdií fázy III sa obvykle do začiatku nasledujúceho 21-dňového cyklu trombocytopénia zlepšila na stav pri vstupnom vyšetrení (pozri obrázok 1). Medián času nástupu nežiaduceho účinku 3. a 4. stupňa trombocytopénie bol jeden mesiac a medián času do ustúpenia bol 12 dní.

**Obrázok 1 Medián počtu krvných doštičiek v priebehu času (štúdia D2308, bezpečnostný súbor, 1.-8. cyklus)**



PAN=panobinostat  
BTZ= bortezomib  
Dex = dexametazón

U pacientov s 3. stupňom trombocytopénie podľa CTC (počet krvných doštičiek  $< 50 \times 10^9/l$  s krvácaním) môže byť potrebné užívanie panobinostatu dočasne prerušiť a/alebo znížiť jeho nasledujúcu dávku. Podľa klinickej potreby môžu byť potrebné aj transfúzie krvných doštičiek (pozri časti 4.2 a 4.8).

### Krvácanie

Počas liečby panobinostatom bolo u pacientov hlásené krvácanie. U 4,2% pacientov bolo hlásené krvácanie 3. alebo 4. stupňa CTC, vrátane prípadov gastrointestinálneho a pľúcneho krvácania končiaceho smrťou. Preto si lekári a pacienti musia byť vedomí zvýšeného rizika trombocytopénie a možnosti krvácania, hlavne u pacientov s poruchami zrážanlivosti alebo u tých, ktorí užívajú dlhodobú antikoagulačnú liečbu.

### Infekcia

U pacientov užívajúcich panobinostat boli hlásené lokalizované a systémové infekcie vrátane zápalu pľúc, iné bakteriálne infekcie, invazívne plesňové infekcie ako napríklad aspergilóza alebo kandidóza a vírusové infekcie vrátane vírusu hepatitídy B a herpes simplex. Niektoré z týchto infekcií (napr. zápal pľúc) boli závažné (napr. infekcie spôsobujúce sepsu, respiračné alebo multiorgánové zlyhanie) a končili smrťou (pozri časť 4.8). Dôležité je, že kým neutropénia 3. stupňa bola pozorovaná u 28% pacientov a neutropénia 4. stupňa u 7% pacientov, febrilná neutropénia bola pozorovaná u 1% pacientov (pozri časť 4.8). Lekári a pacienti by si mali uvedomovať zvýšené riziko infekcie pri liečbe panobinostatom.

S liečbou Farydakom sa nemá začínať u pacientov s aktívnou infekciou. Existujúce infekcie sa majú liečiť pred začiatkom liečby. Počas liečby panobinostatom je potrebné pacientov sledovať na prejavy a príznaky infekcií; ak je stanovená diagnóza infekcie, ihneď sa má začať s vhodnou protiinfekčnou liečbou a má sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie užívania Farydaku.

Ak je stanovená diagnóza invazívnej systémovej plesňovej infekcie, liečba panobinostatom sa má ukončiť a má sa začať s vhodnou antimykotickou liečbou.

### Poruchy gastrointestinálneho traktu

U pacientov liečených Farydakom bola hlásená silná nevoľnosť, hnačka, zápcha a vracanie, niekedy vyžadujúce užívanie liekov proti vracaniu a hnačke (pozri časť 4.8). Počas liečby sa má pravidelne sledovať hladina tekutín a elektrolytov v krvi, hlavne draslíka, horčíka a fosfátu a má sa upravovať podľa klinického stavu, aby sa zabránilo nožnej dehydratácii a poruche elektrolytov (pozri časť 4.2).

Podľa rozhodnutia lekára a v súlade s miestnou klinickou praxou sa môže zvažovať preventívne podanie antiemetík (napr. prochlorperazínu). Antiemetické lieky so známym rizikom predĺženia QT intervalu ako napr. dolasetrón, granisetrón, ondansetrón a tropisetrón sa majú používať opatrne (pozri časť 4.5).

Pri prvých známkach žalúdočných kŕčov, riedkej stolice alebo začínajúcej hnačky sa odporúča, aby bol pacient liečený liekmi proti hnačke (napr. loperamidom) alebo akoukoľvek inou liečbou v súlade s miestnymi liečebnými postupmi. V prípade potreby sa má použiť intravenózna náhrada tekutín a elektrolytov. Lieky s laxatívnymi vlastnosťami sa majú užívať opatrne, pretože môžu zhoršovať hnačku. Pacientom sa má odporučiť, aby kontaktovali svojho lekára a prediskutovali s ním užívanie akéhokoľvek laxatívneho lieku.

### Elektrokardiografické zmeny

Panobinostat môže predĺžiť repolarizáciu srdcových komôr (QT interval).

V klinickom skúšaní fázy III, pri podávaní 20 mg Farydaku v kombinácii s bortezumibom a dexametazónom, neboli hlásené žiadne prípady predĺženého QTcF >500 msec. Združené klinické údaje od viac ako 500 pacientov liečených panobinostatom samotným vo viacerých indikáciách a s rôznymi hladinami dávok ukázali, že výskyt 3. stupňa predĺženia QTc (QTcF >500 msec) podľa CTC bol celkovo približne 1% a pri dávke 60 mg alebo vyššej 5% alebo viac. Neboli pozorované žiadne prípady torsades de pointes.

Ďalšia analýza naznačuje, že riziko predĺženia QTc intervalu sa časom nezvyšuje (pozri časť 4.2).

Hodnota QTcF pred začiatkom liečby Farydakom má byť < 480 msec.

Vhodné monitorovanie elektrolytov (napr. draslíka, horčíka a fosforu) a EKG sa má robiť pri vstupnom vyšetrení a potom opakovaně v priebehu liečby, obzvlášť u pacientov so závažnou gastrointestinálnou nežiaducou reakciou na liek (pozri časť 4.2).

Farydak sa má používať opatrne u pacientov, u ktorých sa už vyskytlo alebo vyskytuje významné riziko vzniku predĺženia QTc intervalu. Patria sem pacienti:

- so syndrómom dlhého QT.
- s nekontrolovaným alebo závažným ochorením srdca, vrátane nedávneho infarktu myokardu, kongestívneho zlyhania srdca, nestabilnej anginy pectoris alebo klinicky významnou bradykardiou.

Pri súčasnom podávaní liekov, o ktorých je známe, že spôsobujú predĺženie QTc intervalu, sa má postupovať opatrne (pozri časť 4.5).

V prípade súbežného užívania liekov, ktoré môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie panobinostatu, akými sú silné inhibitory CYP3A4, je potrebná úprava dávky (pozri časti 4.5 a 4.2).

## Hepatotoxicita

Počas liečby panobinostatom bola u pacientov hlásená hepatálna dysfunkcia, hlavne mierne prechodné zvýšenie hladín transamináz a celkového bilirubínu.

Funkcia pečene sa má sledovať pred liečbou a pravidelne aj v priebehu liečby. Ak výsledky testov funkcie pečene vykazujú abnormality podľa klasifikácie NCI-CTEP, odporúča sa u pacientov s miernym a stredne ťažkým poškodením funkcie pečene úprava dávky a pacient má byť sledovaný dovtedy, kým sa hodnoty nevrátia do normálu alebo na úroveň pred liečbou. Panobinostat sa nemá podávať pacientom s ťažkým poškodením funkcie pečene pre nedostatok skúseností a údajov o bezpečnosti v tejto populácii. Má sa tiež zvážiť úprava dávky bortezomibu (pozri SmPC bortezomibu a tabuľku 6).

## Starší pacienti

Odporúča sa častejšie sledovať pacientov starších ako 65 rokov, hlavne na trombocytopéniu a gastrointestinálnu toxicitu (pozri časť 4.8 a časť 4.2).

U pacientov >75 rokov v závislosti od ich celkového zdravotného stavu a ich komorbidít sa môže zvážiť úprava počiatkovej dávky alebo režimu zložiek kombinovanej liečby (pozri časť 4.2).

## Silné induktory CYP3A4

Silné induktory môžu znižovať účinnosť panobinostatu, preto je potrebné vyhýbať sa súbežnému užívaniu so silnými induktormi CYP3A4 vrátane, ale nie výlučne s karbamazepínom, fenobarbitalom, fenytoínom, rifabutínom, rifampicínom a ľubovníkom bodkovaným (*Hypericum perforatum*), (pozri časť 4.5).

## Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku užívajúce panobinostat v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom musia používať vysoko účinnú antikoncepciu tri mesiace od ukončenia liečby (pozri časti 4.5 a 4.6 a SmPC bortezomibu a dexametazónu). Ženy používajúce hormonálnu antikoncepciu musia navyše používať bariérovú metódu antikoncepcie.

## Hypotyreóza

Prípady hypotyreózy boli zaznamenané u 8 zo 381 pacientov liečených kombináciou panobinostat + bortezomib + dexametazón v štúdií D2308, z toho 2 potrebovali liečbu. Funkcia štítnej žľazy a hypofýzy sa musí monitorovať meraním hladiny hormónov (napr. voľný T4 a TSH) podľa klinickej potreby (pozri časť 4.2).

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Metabolizmus Farydaku prebieha cez non-CYP aj CYP dráhy. Približne 40% panobinostatu sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4. Metabolizmus cez CYP2D6 a 2C19 bol menej významný. Preto môžu lieky, ktoré ovplyvňujú enzymatickú aktivitu CYP3A4, meniť farmakokinetiku panobinostatu. Panobinostat je P-gp substrát.

### Lieky, ktoré môžu zvyšovať koncentrácie panobinostatu v plazme

Súčasné podávanie jednej 20 mg dávky panobinostatu s ketokonazolom, silným inhibítorom CYP3A, zvýšilo  $C_{max}$  panobinostatu 1,6-násobne a AUC 1,8-násobne, v porovnaní s hodnotami, keď bol panobinostat podávaný samostatne.

U pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré sú silnými inhibítormi CYP3A a/alebo Pgp, vrátane ale nie výlučne ketokonazolu, itraconazolu, vorikonazolu, ritonaviru, sakvinaviru, telitromycínu, posakonazolu a nefazodónu, sa má dávka panobinostatu znížiť (pozri časť 4.2).

Pacientom treba odporúčať, aby sa vyhýbali konzumácii karamboly (star fruit), grepov, grepového džúsu, granátových jabĺk a džúsu z granátových jabĺk, pretože je známe, že inhibujú enzýmy cytochrómu P450 3A a môžu zvyšovať biologickú dostupnosť panobinostatu.

#### Lieky, o ktorých sa predpokladá, že znižujú koncentráciu panobinostatu

Frakcia panobinostatu metabolizovaného prostredníctvom CYP3A4 je približne 40%. V klinických skúšaníach s mnohopočetným myelómom klesla expozícia panobinostatu o približne 20% pri súbežnom užívaní dexametazónu, čo je slabý/stredne silný induktor CYP3A4 závislý od dávky. Očakáva sa, že silné induktory budú mať silnejší účinok a budú možno znižovať účinnosť panobinostatu a preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu silných induktorov CYP3A4, vrátane ale nie výlučne karbamazepínu, fenobarbitalu, fenytoínu, rifabutínu, rifampicínu a ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*).

#### Lieky, ktorých plazmatickú koncentráciu môže panobinostat zvyšovať

Panobinostat zvýšil  $C_{max}$  dextrometofanu (substrátu CYP2D6) 1,8-násobne a AUC dextrometofanu 1,6-násobne a nemožno vylúčiť, že účinok na citlivejší substrát CYP2D6 môže byť silnejší. Vyhnite sa podávaniu panobinostatu pacientom, ktorí užívajú substráty CYP2D6 s úzkym terapeutickým indexom (vrátane, ale nie výlučne pimoziidu). Ak sa Farydak podáva spolu s citlivými substrátmi CYP2D6 (napr. atomoxetínom, dextrometofanom, metoprololom, nebivololom, perfenazínom a pimoziidom), titrujte dávku jednotlivých substrátov CYP2D6 podľa znášanlivosti a často sledujte pacientov na nežiaduce účinky.

#### Lieky, ktorých plazmatickú koncentráciu môže panobinostat znižovať

##### Hormonálna antikoncepcia

V súčasnosti nie je známe, či panobinostat môže znižovať účinnosť hormonálnej antikoncepcie. Okrem toho, ak sa panobinostat podáva spolu s dexametazónom, o ktorom je známe, že to je slabý až stredne silný induktor CYP3A4, ako aj ďalších enzýmov a transportérov, je potrebné zvážiť riziko zníženej účinnosti antikoncepcie. Ženy, ktoré užívajú hormonálnu antikoncepciu, musia okrem toho používať aj bariérovú metódu antikoncepcie.

Nie sú dostupné žiadne údaje na vylúčenie rizika, že panobinostat môže byť slabým induktorom enzýmu CYP3A4 v gastrointestinálnom trakte. To by mohlo viesť k miernemu zníženiu expozície citlivých substrátov CYP3A4.

#### Predpokladané farmakodynamické interakcie

##### Predĺženie QT intervalu

Na základe predklinických a klinických údajov má panobinostat potenciál predĺžiť QT interval. Súbežné užívanie antiarytmík (vrátane ale nie výlučne amiodarónu, disopyramidu, prokainamidu, chinidínu a sotalolu) a iných látok, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval (vrátane ale nie výlučne chlorochínu, halofantrínu, klaritromycínu, metadonu, moxifloxacínu, bepridilu a pimoziidu) sa neodporúča. Antiemetiká so známym rizikom predĺženia QT intervalu, ako sú napr. dolasetrón, granisetrón, ondansetrón a tropisetrón, sa majú užívať opatrne (pozri časť 4.4).

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Ženy v plodnom veku/Antikonцепcia u mužov a žien

Na základe výsledkov u zvierat, pravdepodobnosť, že panobinostat bude pri podávaní gravidným ženám zvyšovať riziko úmrtia plodu aj vývojových abnormalít skeletu, môže byť vysoká. Ženy vo fertilnom veku si musia pred zahájením liečby Farydakom vykonať tehotenský test a musia používať vysoko účinnú metódu antikoncepcie počas liečby a tri mesiace po podaní poslednej dávky Farydaku. Ženy užívajúce hormonálnu antikoncepciu musia okrem toho používať aj bariérovú metódu antikoncepcie.

Vzhľadom na svoj cytostatický/cytotoxický mechanizmus účinku Farydak môže ovplyvniť kvalitu spermií tvoriacich sa počas liečby. Sexuálne aktívni muži užívajúci panobinostat a ich partnerky majú počas mužovej liečby a počas šiestich mesiacov po poslednej dávke Farydaku používať vysoko účinnú metódu antikoncepcie.

Ak sa panobinostat podáva spolu s dexametazónom, o ktorom je známe, že je slabým až miernym induktorom CYP3A4, ako aj iných enzýmov a transportérov, je potrebné zvážiť riziko zníženej účinnosti hormonálnej antikoncepcie. Okrem toho momentálne nie je známe, či panobinostat môže znižovať účinnosť hormonálnej antikoncepcie, a preto ženy používajúce hormonálnu antikoncepciu majú okrem toho používať bariérovú metódu antikoncepcie.

### Gravidita

Neuskutočnili sa žiadne klinické skúšania zamerané na použitie Farydaku u gravidných pacientok. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú a embryofetálnu toxicitu (pozri časť 5.3). Vzhľadom na cytostatický/cytotoxický mechanizmus účinku panobinostatu je možné riziko pre plod vysoké. Farydak sa má používať počas tehotenstva iba vtedy, ak očakávaný prínos preváži možné riziko pre plod. Ak sa používa počas tehotenstva alebo ak pacientka otehotnie počas jeho užívania, pacientka musí byť informovaná o možnom riziku pre plod.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa panobinostat vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na cytostatický/cytotoxický mechanizmus účinku, laktácia je počas liečby Farydakom kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

### Fertilita

Na základe predklinických zistení môže byť mužská plodnosť liečbou Farydakom oslabená (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Farydak môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní Farydaku sa môžu objaviť závraty (pozri časť 4.8).

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

Údaje o bezpečnosti panobinostatu boli vyhodnotené celkom u 451 pacientov s mnohopočetným myelómom liečených panobinostatom v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom a celkom u 278 pacientov liečených panobinostatom ako jediným liekom.

Údaje o bezpečnosti uvedené nižšie pochádzajú z klinického skúšania fázy III (Panorama 1) u 381 pacientov s mnohopočetným myelómom liečených 20 mg panobinostatu jedenkrát denne trikrát za týždeň, v režime 2 týždne s liečbou a 1 týždeň bez liečby, v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom.

Medián dĺžky expozície v štúdiu bol 5,0 mesiacov. 15,7% pacientov bolo vystavených liečbe v tejto štúdiu počas  $\geq 48$  týždňov.

Najčastejšími nehematologickými nežiaducimi reakciami boli hnačka, únava, nevoľnosť a vracanie.

Pri liečbe sa objavujúce hematologické toxicity zahŕňali trombocytopéniu, anémiu, neutropéniu a lymfopéniu.

Interval QTcF  $> 480$  a  $< 500$  msek bol hlásený u 1,3% pacientov a zmena od východiskových hodnôt  $> 60$  msek bola pozorovaná u 0,8% pacientov. Ani u jedného pacienta sa nevyskytol absolútny QTcF  $> 500$  msek.

Srdcové príhody (najčastejšie atriálna fibrilácia, tachykardia, palpitácie a sínusová tachykardia) boli hlásené u 17,6% pacientov liečených panobinostatom + bortezomibom + dexametazónom v porovnaní s 9,8% pacientov liečených placebom + bortezomibom + dexametazónom a prípady synkopy boli hlásené u 6,0% pacientov liečených panobinostatom + bortezomibom + dexametazónom v porovnaní s 2,4% pacientov liečených placebom + bortezomibom + dexametazónom.

Ukončenie liečby v dôsledku nežiaducich účinkov bez ohľadu na kauzalitu bolo pozorované u 36,2% pacientov. Najčastejšími nežiaducimi účinkami (AE) vedúcimi k prerušeniu liečby boli hnačka (4,5%), asténia a únava (každá 2,9%) a zápal pľúc (1,3%).

Úmrtia počas liečby nesúvisiace s indikáciou štúdie (mnohopočetný myelóm) boli hlásené u 6,8% pacientov liečených panobinostatom s bortezomibom a dexametazónom, v porovnaní s 3,2% pacientov liečených placebom s bortezomibom a dexametazónom.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií na liek z klinických skúšaní

Nežiaduce reakcie na liek z klinického skúšania fázy III (Panorama 1) sú uvedené v tabuľke 7. Nežiaduce reakcie na liek sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. V každej triede orgánových systémov sú nežiaduce reakcie na liek zoradené podľa frekvencie, pričom ako prvé sú uvedené najčastejšie reakcie. V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie na liek zoradené podľa klesajúcej závažnosti. Okrem toho kategória frekvencie zodpovedajúca každej nežiaducej reakcii na liek vychádza z nasledujúcej konvencie (CIOMS III): veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 7 zahŕňa nežiaduce reakcie na liek, ktoré sa vyskytli v dôsledku pridania panobinostatu ku kombinácii bortezomibu s dexametazónom. Kategória frekvencie zodpovedá kombinácii všetkých liekov, t.j. panobinostatu + bortezomibu + dexametazónu. Nežiaduce reakcie na liek, ktoré súvisia s liečbou bortezomibom alebo dexametazónom, nájdete v príslušnom SmPC.

**Tabuľka 7 Nežiaduce reakcie na liek s obsahom panobinostatu pozorované u pacientov s mnohopočetným myelómom v klinickom skúšaní fázy III**

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Infekcia horných dýchacích ciest, zápal pľúc
	Časté	Septický šok, infekcia močových ciest, vírusová infekcia, orálny herpes, kolitída <i>Clostridium difficile</i> , zápal stredného ucha, celulitída, sepsa, gastroenteritída, infekcia dolných dýchacích ciest, kandidóza
	Menej časté	Mykotická pneumónia, hepatitída B, aspergilóza
Poruchy krvi a lymfatického systému <sup>a</sup>	Veľmi časté	Pancytopenia, trombocytopenia, anémia, leukopenia, neutropenia, lymfopenia
Poruchy endokrinného systému	Časté	Hypotyreóza
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla, hypofosfatémia <sup>a</sup> , hyponatriémia <sup>a</sup> , hypokaliémia <sup>a</sup>
	Časté	Hyperglykémia, dehydratácia, hypoalbuminémia, zadržiavanie tekutín, hyperurikémia, hypokalciémia, hypomagneziémia
Psychické poruchy	Veľmi časté	Nespavosť
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Závraty, bolesť hlavy
	Časté	Intrakraniálne krvácanie, synkopa, triaška, dysgeúzia
Poruchy oka	Časté	Krvácanie do spojovky
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Bradykardia, atriálna fibrilácia, sínusová tachykardia, tachykardia, palpitácie
	Menej časté	Infarkt myokardu
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hypotenzia
	Časté	Hypertenzia, hematóm, ortostatická hypotenzia
	Menej časté	Hemoragický šok
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Kašeľ, dýchavičnosť
	Časté	Respiračné zlyhanie, šelest, chripot, epistaxa
	Menej časté	Pľúcne krvácanie, hemoptýza
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka, nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, dyspepsia
	Časté	Gastrointestinálne krvácanie, hematochézia, gastritída, cheilitída, abdominálna distenzia, sucho v ústach, nadúvanie
	Menej časté	Kolitída, hemateméza, gastrointestinálna bolesť
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Abnormálna funkcia pečene, hyperbilirubinémia <sup>a</sup>
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Kožné lézie, vyrážka, erytém
	Menej časté	Petechie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Opuch kĺbov



Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Zlyhanie obličiek, hematúria, inkontinencia moču
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava, periférny edém, pyrexia, asténia
	Časté	Zimnica, malátnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Úbytok hmotnosti
	Časté	Zvýšenie močoviny v krvi, zníženie glomerulárnej filtrácie, zvýšenie alkalickéj fosfatázy v krvi, predĺženie QT na EKG, zvýšenie kreatinínu v krvi <sup>a</sup> , zvýšenie alanín transaminázy SGPT (ALT) <sup>a</sup> , zvýšenie aspartát transaminázy SGOT (AST) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Frekvencia sa zakladá na laboratórnych hodnotách

### Opis vybraných nežiaducich reakcií na liek

#### Gastrointestinálne

Medzi najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami je gastrointestinálna toxicita, hlavne hnačka, nevoľnosť a vracanie. Avšak ukončenie liečby kvôli týmto reakciám bolo hlásené u relatívne malého percenta pacientov, pri hnačke u 4,5%, pri nevoľnosti a vracaní vždy u 0,5%. Pacientom sa má odporúčať, aby v prípade výskytu vážnej gastrointestinálnej toxicity kontaktovali svojho lekára a možno bude potrebná úprava alebo ukončenie dávkovania (pozri časť 4.4).

#### Trombocytopenia

Vzhľadom k povahe mnohopočetného myelómu a známej hematotoxicite u panobinostatu a súčasne podávaného lieku bortezomibu bola často pozorovaná trombocytopenia, nezriedka ťažká. Trombocytopenia 3. alebo 4. stupňa CTC sa vyskytla u 256 pacientov, s mediánom času nástupu jeden mesiac. Avšak trombocytopenia je reverzibilná (medián času do zlepšenia je 12 dní) a obvykle sa dá zvládnuť úpravou dávky a prerušením liečby s transfúziou krvných doštičiek alebo bez nej (pozri časť 4.4). 33,3% pacientov v ramene s panobinostatom + bortezomibom + dexametazónom a 10,3% pacientov v ramene s placebom + bortezomibom + dexametazónom dostalo počas liečby transfúziu krvných doštičiek.

Trombocytopenia zriedka vedie k ukončeniu liečby (1,6% pacientov). U väčšiny pacientov s trombocytopeniou sa nevyskytuje krvácanie. U 20,7% pacientov sa vyskytuje krvácanie, najčastejšie epistaxa (4,7%), hematóm (2,6%) a krvácanie do spojovky (2,1%). Krvácanie 3. alebo 4. stupňa CTC bolo hlásené u 4,2% pacientov a najčastejšie zahŕňalo gastrointestinálne krvácanie. Päť pacientov (1,3%) zomrelo na následky príhod spojených s krvácaním. Medzi pacientmi, ktorí zomreli na následky krvácania, bol jeden pacient s trombocytopeniou 4. stupňa, traja pacienti s trombocytopeniou 3. stupňa a 1 pacient s trombocytopeniou 1. stupňa.

#### Neutropénia

Neutropénia bola často hlásená na základe laboratórnych nálezov zistených v priebehu klinického skúšania (všetky stupne: 75%). Väčšina prípadov novo sa vyskytujúcej ťažkej neutropénie bola 3. stupňa (28%) a podstatne menej prípadov bolo 4. stupňa (6,6%). Zatiaľ čo u mnohých pacientov sa vyskytla neutropénia, febrilná neutropénia sa vyskytla iba u zlomku liečených pacientov (1,0%, pre všetky stupne CTC aj pre všetky stupne 3 a 4). U pacientov s neutropéniou je vyššie riziko infekcií, hlavne infekcií horných dýchacích ciest alebo zápalu pľúc. Iba u 0,3% pacientov bola liečba ukončená kvôli neutropénii.

#### Únava a asténia

Únava bola hlásená u 41,2% pacientov a asténia u 22,0% pacientov. Únava 3. stupňa CTC bola hlásená u 15,7% pacientov a únava 4. stupňa u 1,3%. Asténia 3. stupňa bola pozorovaná u 9,4% pacientov a u žiadneho pacienta sa nevyskytla asténia 4. stupňa CTC. U 2,9% pacientov bola liečba ukončená kvôli únave a asténii.

### Infekcie

Pacienti s relapsujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom sú ohrození infekciou. K potenciálnym prispievajúcim faktorom môže patriť predchádzajúca chemoterapia, transplantácia kmeňových buniek, povaha ochorenia a neutropénia alebo lymfopénia súvisiaca s liečbou Farydakom. Najčastejšie hlásené infekcie zahŕňajú infekciu horných dýchacích ciest, zápal pľúc a nazofaryngitídu. Hlásené boli smrteľné prípady zahrňujúce zápal pľúc alebo sepsu. Ukončenie liečby kvôli infekcii bolo hlásené u 5% pacientov.

### Predĺženie QT a abnormality EKG

Pozorované bolo predĺženie QTc intervalu, väčšinou nízkeho stupňa: QTcF interval  $> 450$  msec a  $\leq 480$  ms bol hlásený u 10,8% pacientov, pričom maximálne zvýšenie od východiskovej hodnoty bolo  $> 30$  ms a  $\leq 60$  ms u 14,5% pacientov. Hodnota QTcF  $> 500$  msec nebola hlásená u žiadneho pacienta.

U pacientov liečených panobinostatom + bortezomibom + dexametazónom boli hlásené odchýlky EKG (elektrokardiogramu), zahŕňajúce hlavne depresiu segmentu ST-T (21,7%) a zmeny T-vĺn (39,6%). Bez ohľadu na chronológiu udalostí bola synkopa hlásená u 9% pacientov s depresiou ST-T, u 7,2% pacientov so zmenami T-vĺn a u 4,9% pacientov bez týchto EKG odchýlok. Podobne bola ischemická choroba srdca (vrátane infarktu myokardu a ischemie) hlásená u 4,5% pacientov s depresiou ST-T, u 4,8% pacientov so zmenami T-vĺn a u 2,7% pacientov bez týchto EKG odchýlok.

### Osobitné skupiny pacientov

#### Starší pacienti

Miera úmrtia nesúvisiaca s indikáciou klinického skúšania bola 8,8% u pacientov  $\geq 65$  rokov v porovnaní s 5,4% u pacientov  $< 65$  rokov.

Nežiaduce reakcie vedúce k trvalému ukončeniu liečby sa objavili u 30% pacientov vo veku  $< 65$  rokov, 44% pacientov vo veku  $< 65-75$  rokov a u 47% pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov.

K nežiaducim účinkom 3.-4. stupňa častejšie pozorovaným u starších pacientov patria (percentá u pacientov  $< 65$  rokov,  $65-75$  rokov a  $\geq 75$  rokov, v uvedenom poradí): trombocytopenia (60%, 74%, a 91%), anémia (16%, 17% a 29%), hnačka (21%, 27% a 47%) a únava (18%, 28% a 47%).

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Počas klinických skúšaní boli hlásené obmedzené skúsenosti s predávkovaním. Pozorované nežiaduce reakcie boli v súlade s bezpečnostným profilom, s prípadmi zahŕňajúcimi hlavne hematologické a gastrointestinálne poruchy ako sú trombocytopenia, pancytopenia, hnačka, nevoľnosť, vracanie a anorexia. V prípade predávkovania sa má vykonať kontrola funkcie srdca, vyšetrenie elektrolytov a počtu krvných doštičiek a v prípade potreby sa má poskytnúť podporná starostlivosť. Nie je známe, či je panobinostat dialyzovateľný.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Ostatné protinádorové lieky, ATC kód: L01XX42

#### Mechanizmus účinku

Farydak je inhibítor histónovej deacetylázy (HDAC), ktorý inhibuje enzymatickú aktivitu HDAC v nanomolárnych koncentráciách. HDAC katalyzujú odstraňovanie acetylových skupín z lyzínových zvyškov histónov a niektorých nehistónových proteínov. Inhibícia aktivity HDAC má za následok zvýšenie acetylácie histónových proteínov, epigenetickú zmenu, ktorá má za následok relaxáciu chromatinu vedúcu k transkripčnej aktivácii. Panobistat *in vitro* spôsobil akumuláciu acetylovaných histónov a iných proteínov, pričom indukoval zástavu bunkového cyklu a/alebo apoptózu niektorých transformovaných buniek. V xenograftoch od myší, ktoré boli liečené panobinostatom, bola pozorovaná zvýšená hladina acetylovaných histónov. Panobinostat prejavuje vyššiu cytotoxicitu voči nádorovým bunkám než voči normálnym bunkám.

#### Farmakodynamické účinky

Liečba nádorových buniek panobinostatom mala za následok od dávky závislé zvýšenie acetylácie histónov H3 a H4 *in vitro* a v predklinických zvieracích modeloch xenograftov, čím vykazuje cieľovú inhibíciu. Okrem toho sa expozíciou panobinostatu spustila zvýšená expresia nádorového supresívneho génu p21CDKN1A (inhibítor kinázy závislej od cyklínu 1/p21), kľúčového mediátora väzby a diferenciácie G1.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### Klinická účinnosť u pacientov s relapsujúcim mnohopočetným myelómom a s relapsujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom (Štúdia D2308 – Panorama 1)

Účinnosť a bezpečnosť panobinostatu v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom boli hodnotené v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom, multicentrickom klinickom skúšaní fázy III u pacientov s relapsujúcim alebo s relapsujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí v minulosti absolvovali 1-3 línie liečby.

Pacientom bol podávaný panobinostat (20 mg užívaný perorálne jedenkrát denne, trikrát za týždeň, v dávkovacom režime 2 týždne s liečbou a 1 týždeň bez liečby), v kombinácii s bortezomibom (1,3 mg/m<sup>2</sup> podávaný v intravenózne iniekcii) a dexametazónom (20 mg). Liečba bola podávaná maximálne po dobu 16 cyklov (pozri tabuľky 1 a 2).

Celkom 768 pacientov bolo randomizovaných v pomere 1:1 buď do ramena s panobinostatom, bortezomibom a dexametazónom (n=387) alebo do ramena s placebom, bortezomibom a dexametazónom (n=381), pričom boli triedení podľa predchádzajúceho užívania bortezomibu [Áno (n=336 (43,8%)), Nie (n=432 (56,3%))] a počtu predchádzajúcich línií protimyelómovej liečby [1 predchádzajúca línia (n=352 (45,8%)), 2 až 3 predchádzajúce línie (n=416 (54,2%))]. Demografia a východiskové charakteristiky ochorenia oboch skupín liečby v klinickom skúšaní boli vyrovnané a porovnateľné.

Medián veku bol 63 rokov, rozpätie 28-84; 42,1% pacientov bolo starších ako 65 rokov. Celkom 53,0% pacientov boli muži. Belosi tvorili 65,0% populácie klinického skúšania, aziati 30,2% a černosi 2,9%. Performančný status ECOG bol u 93% pacientov 0-1. Medián počtu predchádzajúcich terapií bol 1,0. Viac ako polovica (57,2%) pacientov v minulosti podstúpila transplantáciu kmeňových buniek a u 62,8% pacientov sa po predchádzajúcej protinádorovej liečbe vyskytol relaps (napr. melfalan 79,6%, dexametazón 81,1%, talidomid 51,2%, cyklofosfamid 45,3%, bortezomib 43,0%, kombinácia bortezomibu a dexametazónu 37,8%, lenalidomid 20,4%). U viac ako jednej tretiny (35,8%) pacientov sa po predchádzajúcej liečbe vyskytli relaps a refraktérnosť.

Medián trvania sledovania bol 28,75 mesiaca v ramene s panobinostatom, bortezomibom a dexametazónom a 29,04 mesiaca v ramene s placebom, bortezomibom a dexametazónom.

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie (PFS) podľa upravených kritérií Európskej skupiny pre transplantáciu kostnej drene (mEBMT) a podľa hodnotenia skúšajúceho lekára. V celkovej populácii pacientov bolo PFS vychádzajúce z celého analyzovaného súboru (FAS) v ramenách liečby štatisticky významne odlišné (stratifikovaný Log-rank test  $p < 0,0001$ , s odhadovaným 37% znížením rizika v ramene s panobinostatom, bortezomibom a dexametazónom, v porovnaní s ramenom s placebom, bortezomibom a dexametazónom (miera rizika: 0,63 (95% IS: 0,52, 0,76)). Medián PFS (95% IS) bol 12,0 mesiacov (10,3; 12,9) a 8,1 mesiaca (7,6; 9,2), v jednotlivých ramenách.

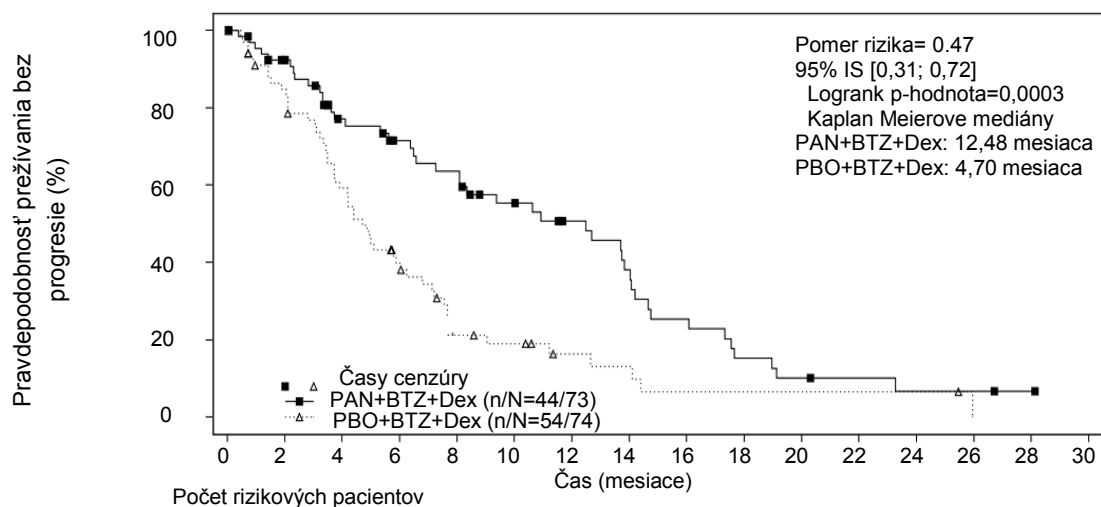
Kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom bolo celkové prežívanie (OS). Medzi danými dvomi liečenými skupinami sa nezaznamenal štatisticky významný rozdiel v celkovom prežívaní. Medián OS bol 40,3 mesiaca v ramene s panobinostatom + bortezomibom + dexametazónom a 35,8 mesiaca v ramene s placebom + bortezomibom + dexametazónom (pomer rizika: 0,94 (95% IS: 0,78; 1,14)).

Z predšpecifikovanej podskupiny pacientov s predchádzajúcou liečbou bortezomibom a imunomodulačným liekom (N=193), dostalo najmenej 76% pacientov dve predošlé liečby. V tejto podskupine pacientov (N=147) bol medián trvania liečby 4,5 mesiaca v ramene s panobinostatom + bortezomibom + dexametazónom a 4,8 mesiaca v ramene s placebom + bortezomibom + dexametazónom. Medián PFS bol (95% IS) 12,5 mesiaca (7,26; 14,03) v ramene s panobinostatom + bortezomibom + dexametazónom a 4,7 mesiaca (3,71; 6,05) v ramene s placebom + bortezomibom + dexametazónom [HR: 0,47 (0,31; 0,72)]. Títo pacienti mali medián 3 predchádzajúcich terapií. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 8 a Kaplan-Meierove krivky PFS sú zobrazené na obrázku 2.

**Tabuľka 8: Prežívanie bez progresie u pacientov, ktorí dostali najmenej dve predchádzajúce liečby vrátane bortezomibu a imunomodulačného lieku**

	<b>Farydak bortezomib a dexametazón N=73</b>	<b>Placebo bortezomib a dexametazón N=74</b>
Prežívanie bez progresie		
Medián, mesiace [95% IS]	12,5 [7,26; 14,03]	4,7 [3,71; 6,05]
Pomer rizika [95% IS] <sup>1</sup>	0,47 (0,31; 0,72)	
<sup>1</sup> Miera rizika zo stratifikovaného Coxovho modelu		

**Obrázok 2: Kaplan-Meierova krivka prežívania bez progresie u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostali najmenej dve predchádzajúce liečby vrátane bortezomibu a imunomodulačného lieku**



Čas (mesiace)	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 = dexametazón

V podskupine pacientov, ktorí dostali najmenej dve predchádzajúce liečby vrátane bortezomibu a imunomodulačného lieku (n=147), bola celková miera odpovede pomocou modifikovaných kritérií EBMT 59% v ramene s panobinostatom + bortezomibom + dexametazónom a 39% v ramene s placebom + bortezomibom + dexametazónom. Miera odpovede je zhrnutá v tabuľke 9.

**Tabuľka 9: Miera odpovede u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostali najmenej dve predchádzajúce liečby vrátane bortezomibu a imunomodulačného lieku**

	<b>Farydak bortezomib a dexametazón N=73</b>	<b>Placebo bortezomib a dexametazón N=74</b>
Celková odpoveď <sup>a</sup> [95% IS]	43 (59%) (46,8; 70,3)	29 (39%) (28,1; 51,2)
Úplná odpoveď <sup>a</sup>	6 (8%)	0
Takmer úplná odpoveď <sup>a</sup>	10 (14%)	6 (8%)
Čiastočná odpoveď <sup>a</sup>	27 (37%)	23 (31%)

*Klinická účinnosť u pacientov s mnohopočetným myelómom refraktérnym na bortezomib (Štúdia DUS71 – Panorama 2)*

DUS71 bolo otvorené multicentrické klinické skúšanie v dvoch fázach, s jedným ramenom liečby, fázy II s perorálne podávaným panobinostatom (20 mg) v kombinácii s bortezomibom (1,3 mg/m<sup>2</sup>) a dexametazónom (20 mg) u 55 pacientov s relapsujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí boli refraktérni na bortezomib a dostali najmenej dve predchádzajúce línie liečby. Pacienti museli byť vystavení IMiD (lenalidomidu alebo talidomidu). Refraktérnosť na bortezomib bola definovaná ako progresia ochorenia do 60. dňa, vrátane poslednej línie liečby obsahujúcej bortezomib.

Primárny koncový ukazovateľ klinického skúšania bolo vyhodnotenie miery celkovej odpovede (ORR) po 8 cykloch liečby podľa kritérií mEBMT.

Pacienti boli silne predliečení a absolvovali niekoľko predchádzajúcich režimov (medián: 4; rozpätie: 2-11). Všetci 55 pacienti boli v minulosti liečení bortezomibom a najmenej jedným IMiD (lenalidomidom: 98,2%, talidomidom: 69,1%). Väčšina pacientov dostala v minulosti transplantát (63,6%).

Medián trvania expozície skúšanému lieku bol 4,6 mesiaca (rozpätie: 0,1-24,1 mesiaca). Pacienti dosiahli ORR ( $\geq$  PR (čistočná odpoveď)) s hodnotou 34,5% a 52,7% ( $\geq$  MR (minimálna odpoveď)). Medián času do odpovede bol 1,4 mesiaca a medián trvania odpovede bol 6,0 mesiacov. Medián OS bol 17,5 mesiacov.

### Pediatická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s mnohopočetným myelómom vo všetkých podskupinách pediatickej populácie (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Panobinostat sa rýchlo a takmer úplne absorbuje a dosahuje  $t_{max}$  do 2 hodín po perorálnom podaní u pacientov s pokročilou rakovinou. Absolútna perorálna biologická dostupnosť panobinostatu bola približne 21%. Po perorálnom podaní panobinostatu sa farmakokinetika panobinostatu zdá byť v rozmedzí dávok 10-30 mg lineárna, ale AUC sa pri vyšších dávkach zvyšuje menej ako úmerne dávke.

Celková expozícia panobinostatu a variabilita medzi pacientmi ostala nezmenená pri podávaní s jedlom aj bez jedla, zatiaľ čo  $C_{max}$  sa znížila o  $< 45\%$  a  $t_{max}$  sa predĺžil o 1 až 2,5 hodiny pri podávaní s jedlom (t.j. aj s normálnymi raňajkami aj s raňajkami s vysokým obsahom tuku). Keďže jedlo nezmenilo celkovú biologickú dostupnosť (AUC), panobinostat sa môže pacientom s rakovinou podávať nezávisle od jedla.

### Distribúcia

Panobinostat sa stredne (približne 90%) viaže na bielkoviny ľudskej plazmy. Jeho podiel v erytrocytoch je 0,60 *in vitro*, nezávisle od koncentrácie. Distribučný objem panobinostatu v rovnovážnom stave (Vss) je podľa konečných odhadov parametrov vo farmakokinetickej analýze tejto populácie približne 1 000 litrov.

### Biotransformácia

Panobinostat je extenzívne metabolizovaný a veľká časť dávky sa metabolizuje predtým, ako dosiahne systémovú cirkuláciu. Príslušné metabolické dráhy podieľajúce sa na biotransformácii panobinostatu sú redukcia, hydrolýza, oxidácia a procesy glukuronidácie. Oxidačný metabolizmus panobinostatu hral menej významnú úlohu, pričom približne 40% dávky sa vylúčilo touto cestou. Cytochróm P450 3A4 (CYP3A4) je hlavný oxidačný enzým s možným menej významným zapojením CYP2D6 a 2C19.

Panobinostat predstavoval 6 až 9% s liekom súvisiacej expozície v plazme. Usudzuje sa, že za celkovú farmakologickú aktivitu panobinostatu zodpovedá materská zlúčenina.

## Eliminácia

Po jednej perorálne podanej dávke [<sup>14</sup>C] panobinostatu pacientom sa 29 až 51% podanej rádioaktivity vylúči močom a 44 až 77% stolicou. Nezmenený panobinostat predstavoval < 2,5% dávky v moči a < 3,5% dávky v stolici. Zvyšky sú metabolity. Zistilo sa, že zdanlivý renálny klírens panobinostatu (CL<sub>R/F</sub>) je v rozpätí 2,4 až 5,5 l/h. Panobinostat má podľa odhadu koncových parametrov farmakokinetickej analýzy tejto populácie terminálny počas eliminácie približne 37 hodín.

## Osobitné populácie

### Pediatrická populácia

Panobinostat sa neskúmal u pacientov s mnohopočetným myelómom mladších ako 18 rokov.

### Starší pacienti

V klinickom skúšaní fázy III bolo 162 z 387 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších. Plazmatická expozícia panobinostatu u pacientov vo veku 65 rokov alebo mladších bola podobná ako u pacientov starších ako 65 rokov v spojených klinických skúšaní s panobinostatom ako jediným liekom s rozpätím dávky 10 mg až 80 mg.

### Pacienti s poškodením funkcie pečene

Vplyv poškodenia funkcie pečene na farmakokinetiku panobinostatu sa hodnotil v klinickom skúšaní fázy I u 24 pacientov so solídnym nádorom a s rôznym stupňom poškodenia funkcie pečene. Mierne poškodenie funkcie pečene podľa klasifikácie NCI-CTEP zvyšovalo plazmatickú expozíciu panobinostatu o 43% a stredne ťažké o 105%. K dispozícii nie sú žiadne farmakokinetické údaje od pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene.

### Pacienti s poškodením funkcie obličiek

Vplyv poškodenia funkcie obličiek na farmakokinetiku panobinostatu sa hodnotil v klinickom skúšaní fázy I u 37 pacientov s pokročilým solídnym nádorom s rôznym stupňom poškodenia funkcie obličiek. Mierne, stredne ťažké a ťažké poškodenie funkcie obličiek podľa klírensu kreatinínu v moči pri vstupnom vyšetrení nezvyšovalo plazmatickú expozíciu panobinostatu v skupinách s miernym, stredne ťažkým ani ťažkým poškodením.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### Štúdie toxicity opakovaných dávok

Erytropoetický, myelopoetický a lymfatický systém boli identifikované ako primárne cieľové orgány toxicity po podávaní panobinostatu u potkanov a psov. Zmeny štítnej žľazy vrátane hormónov u psov (pokles hladiny trijódotyronínu (T3)) a potkanov (pokles hladiny trijódotyronínu (T3), tetrajódotyronínu (T4) (u samcov) a hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH)) boli pozorované pri expozíciách rovnajúcich sa 0,07-2,2 klinicky pozorovanej ľudskej AUC.

### Karcinogenéza a mutagenéza

Neuskutočnili sa žiadne karcinogenetické štúdie s panobinostatom. Panobinostat preukázal mutagénny potenciál v Amesovom teste, endo-reduplikačné účinky v lymfocytoch ľudskej periférnej krvi *in vitro* a poškodenie DNA v bunkách myšieho lymfómu L5178Y *in vivo* v štúdiu COMET, čo sa pripisuje farmakologickému mechanizmu účinku.

### Reprodukčná toxicita

U samíc potkanov bolo pozorované zvýšenie skorej resorpcie (dávky  $\geq 30$  mg/kg). Pri expozíciách rovnajúcich sa 0,41-0,69 ľudskej klinickej AUC bola u psov pozorovaná atrofia prostaty spojená so zníženým množstvom sekrečných granúl, testikulárnou degeneráciou, oligospermou a zvýšeným množstvom epididymálneho proteínu a po 4-týždňovom období zotavovania nebola plne reverzibilná.

Na základe údajov od zvierat sa predpokladá, že pravdepodobnosť zvýšeného rizika úmrtia plodu a vzniku skeletálnych abnormalít je u panobinostatu vysoká. Preukázala sa embryofetálna letalita a zvýšenie výskytu skeletálnych odchýlok (stavce navyše, rebrá navyše, zvýšený výskyt menších skeletálnych odchýlok, oneskorená osifikácia a odchýlky stavcov) pri expozíciách vyšších ako 0,25 ľudskej klinickej AUC.

Účinky panobinostatu na pôrod, postnatálny rast a dozrievanie neboli vo výskumoch na zvieratách skúmané.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Obsah kapsuly

magnéziumstearát  
manitol  
mikrokryštalická celulóza  
predželatínovaný škrob (kukuričný)

#### Obal kapsuly

##### Farydak 10 mg tvrdé kapsuly

želatína  
oxid titaničitý (E171)  
brilantná modrá FCF (E133)  
žltý oxid železitý (E172)

##### Farydak 15 mg tvrdé kapsuly

želatína  
oxid titaničitý (E171)  
žltý oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)

##### Farydak 20 mg tvrdé kapsuly

želatína  
oxid titaničitý (E171)  
červený oxid železitý (E172)

#### Farbivo na potlač

čierny oxid železitý (E172)  
propylénglykol (E1520)  
šlaková glazúra

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky.



#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PCTFE/Alu blister obsahujúci 6 kapsúl.

Balenia obsahujú 6, 12 alebo 24 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Veľká Británia

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Farydak 10 mg tvrdé kapsuly  
EU/1/15/1023/001-003

Farydak 15 mg tvrdé kapsuly  
EU/1/15/1023/004-006

Farydak 20 mg tvrdé kapsuly  
EU/1/15/1023/007-009

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

28. august 2015

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Nemecko

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov po registrácii. Držiteľ rozhodnutia o registrácii následne predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
  - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Farydaku na trh sa musí držiteľ rozhodnutia o registrácii v každom členskom štáte dohodnúť s národnou kompetentnou autoritou na obsahu a formáte edukačného programu, vrátane komunikačných médií, foriem distribúcie a akýchkoľvek iných aspektov programu.

Edukačný program je zameraný na minimalizáciu pochybení spojených s liečbou.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, kde bude Farydak uvedený na trh, mali všetci pacienti/ošetrovatelia, u ktorých je predpoklad, že budú používať Farydak, prístup/bude im poskytnutý nasledovný edukačný súbor:

- Informačný balík pre pacienta

**Informačný balík pre pacienta** musí obsahovať:

- Písomnú informáciu pre používateľa
- Pacientsku kartu na dodržiavanie liečby
- **Pacientska karta na dodržiavanie liečby** musí obsahovať pokyny pre nasledovné kľúčové opatrenia:
  - Ako sa oboznámiť s kartou na dodržiavanie liečby: táto časť poskytne všeobecný prehľad o karte a jej účeloch.
  - Ako používať kartu na dodržiavanie liečby: táto časť poskytne všeobecný prehľad, ako používať kartu.
  - Ako užívať liek podľa predpisu: táto časť poskytne návod, ako vyplňať kartu.
  - Odporúčanie mať zo sebou kartu na každom vyšetrení: táto časť pripomenie pacientovi, aby mal kartu zo sebou pri každej návšteve u zdravotníckeho profesionála.
  - Tabuľka s popisom plánu liečby na každý deň cyklu s priestorom na pacientove poznámky, akú liečbu užil.

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATULEA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Farydak 10 mg tvrdé kapsuly  
panobinostat

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá kapsula obsahuje bezvodý laktát panobinostatu zodpovedajúci 10 mg panobinostatu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá kapsula

6 kapsúl  
12 kapsúl  
24 kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Veľká Británia

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Farydak 10 mg



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Farydak 10 mg kapsuly  
panobinostat

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

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

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATULEA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Farydak 15 mg tvrdé kapsuly  
panobinostat

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá kapsula obsahuje bezvodý laktát panobinostatu zodpovedajúci 15 mg panobinostatu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá kapsula

6 kapsúl  
12 kapsúl  
24 kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Veľká Británia

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Farydak 15 mg

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Farydak 15 mg kapsuly  
panobinostat

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

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

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATULEA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Farydak 20 mg tvrdé kapsuly  
panobinostat

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá kapsula obsahuje bezvodý laktát panobinostatu zodpovedajúci 20 mg panobinostatu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá kapsula

6 kapsúl  
12 kapsúl  
24 kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Veľká Británia

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Farydak 20 mg

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Farydak 20 mg kapsuly  
panobinostat

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

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

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## Písomná informácia pre používateľa

**Farydak 10 mg tvrdé kapsuly**  
**Farydak 15 mg tvrdé kapsuly**  
**Farydak 20 mg tvrdé kapsuly**  
panobinostat

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

### V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Farydak a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Farydak
3. Ako užívať Farydak
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Farydak
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### 1. Čo je Farydak a na čo sa používa

#### Čo je Farydak

Farydak je protinádorový liek, ktorý obsahuje liečivo panobinostat, ktoré patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú inhibítory pan-deacetylázy.

#### Na čo sa Farydak používa

Farydak sa používa na liečbu dospelých pacientov so zriedkavým typom rakoviny krvi, ktorý sa nazýva mnohopočetný myelóm. Mnohopočetný myelóm je ochorenie plazmatických buniek (druh krvných buniek), ktoré sa nekontrolovane množia v kostnej dreni.

Farydak blokuje rast rakovinových plazmatických buniek a znižuje množstvo rakovinových buniek.

Farydak sa vždy užíva spolu s dvoma ďalšími liekmi: bortezomibom a dexametazónom.

Ak sa chcete opýtať, ako Farydak účinkuje alebo prečo vám ho predpísali, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Farydak

### Neužívajte Farydak:

- ak ste alergický na panobinostat alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak dojčíte.

### Upozornenia a opatrenia

Starostlivo dodržujte všetky pokyny svojho lekára.

Predtým, ako začnete užívať Farydak, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnikovi:

- ak máte ťažkosti s pečeňou alebo ak ste niekedy mali ochorenie pečene.
- ak máte ťažkosti so srdcom alebo srdcovou frekvenciou, ako napr. nepravidelný srdcový tep alebo poruchu s názvom syndróm dlhého QT intervalu.
- ak máte bakteriálnu, vírusovú alebo hubovú infekciu.
- ak máte ťažkosti s trávením ako napr. hnačku, nevoľnosť alebo vracanie.
- ak máte ťažkosti so zrážanlivosťou krvi (porucha koagulácie).

Počas liečby Farydakom ihneď povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- ak ste spozorovali nejaké príznaky ťažkostí s trávením.
- ak ste spozorovali nejaké príznaky ťažkostí s pečeňou.
- ak ste spozorovali nejaké príznaky infekcie.
- ak ste spozorovali nejaké príznaky ťažkostí so srdcom.

Zoznam súvisiacich príznakov je uvedený v časti 4, Možné vedľajšie účinky.

Váš lekár možno bude musieť zmeniť dávkovanie vášho lieku, dočasne prerušiť alebo natrvalo ukončiť liečbu Farydakom v prípade, ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky.

### Sledovanie počas liečby Farydakom

Počas liečby Farydakom budete pravidelne chodiť na krvné testy. Sú určené na:

- kontrolu funkcie pečene (meraním hladiny bilirubínu a transaminázy v krvi, čo sú látky, ktoré produkuje pečeň).
- kontrolu počtu určitých buniek v krvi (biele krvinky, červené krvinky, krvné doštičky).
- kontrolu hladiny elektrolytov (ako je draslík, horčík a fosfát) vo vašom tele.
- kontrolu toho, ako dobre funguje vaša štítna žľaza a hypofýza (meraním hladiny hormónov štítnej žľazy vo vašej krvi).

Budú vám tiež kontrolovať srdcovú frekvenciu, a to pomocou prístroja, ktorý meria elektrickú aktivitu srdca (nazýva sa elektrokardiograf (EKG)).

### Deti a dospelávajúci

Farydak nie je určený na používanie u detí a dospelávajúcich mladších ako 18 rokov.

## Iné lieky a Farydak

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov bez predpisu ako sú vitamíny alebo rastlinné prípravky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, pretože môžu narušať účinok Farydaku.

Informujte svojho lekára alebo lekárnika najmä vtedy, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- lieky používané na liečbu infekcií, vrátane hubových (ako napr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol alebo posakonazol) a niektorých bakteriálnych infekcií (ako sú antibiotiká ako klaritromycín alebo telitromycín). Lieky používané na liečbu tuberkulózy, ako sú rifabutín alebo rifampicín.
- lieky používané na zabránenie epileptickým kŕčom alebo záchvatom (antiepileptiká, ako sú karbamazepín, perfenazín, fenobarbital alebo fenytoín).
- lieky používané na liečbu HIV, ako sú ritonavir alebo sakvinavir.
- lieky používané na liečbu depresie, ako sú nefazodón.
- ľubovník bodkovaný, rastlinný prípravok používaný na liečbu depresie.
- lieky na prevenciu zrážania krvi, ktoré sa volajú antikoagulanciá ako sú warfarín alebo heparín.
- lieky používané na liečbu kašľa ako dextrometorfan.
- lieky používané na liečbu nepravidelnej srdcovej frekvencie, ako sú amiodarón, disopyramid, prokainamid, chinidín, propafenón alebo sotalol.
- lieky, ktoré môžu mať nežiaduci účinok na srdce (ktorý sa volá predĺženie QT intervalu) ako napr. chlorochín, halofantrín, metadón, moxifloxacín, bepridil alebo pimozid.
- lieky používané na liečbu hypertenzie, ako sú metoprolol alebo nebivolol.
- lieky používané na liečbu závažných problémov s duševným zdravím ako risperidón.
- lieky používané na liečbu rakoviny prsníka ako tamoxifén.
- lieky používané na liečbu nevoľnosti a vracania ako sú napr. dolasetrón, granisetrón, ondansetrón alebo tropisetrón; tieto tiež môžu mať nežiaduci účinok na srdce (predĺženie QT intervalu).
- atomoxetín, liek používaný na liečbu poruchy pozornosti s hyperaktivitou.

Tieto lieky sa majú používať opatrne alebo sa im bude potrebné pri vašej liečbe Farydakom vyhnúť. Ak užívate niektorý z týchto liekov, lekár vám môže počas liečby Farydakom predpísať iný liek.

Ak si nie ste istý, či váš liek patrí medzi vyššie uvedené lieky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak vám počas liečby Farydakom predpísali ďalší liek, ktorý ste ešte neužívali, musíte to tiež povedať svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

## Farydak a jedlo a nápoje

Počas liečby Farydakom **nesmiete jesť karambolu, granátové jablká či grepy ani piť džús z granátových jabĺk alebo grepov**, pretože môžu zvýšiť množstvo lieku, ktoré vám prechádza do krvi.

## Tehotenstvo a dojčenie

Vzhľadom na možné riziko úmrtia alebo poškodenia plodu sa Farydak nesmie užívať počas:

- Gravidity

Farydak sa počas tehotenstva nemá užívať, pokiaľ nie je možný prínos pre matku vyšší ako možné riziko pre dieťa. Ak ste tehotná alebo dojdíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom. Lekár s vami prediskutuje možné riziká užívania Farydaku počas gravidity.

- Dojčenia

Ak dojdíte, nesmiete užívať Farydak.

### Antikoncepcia pre ženy a mužov

Vzhľadom na možné riziko úmrtia alebo poškodenia plodu musíte počas liečby Farydakom používať nasledujúce metódy antikoncepcie:

- Pre ženy užívajúce Farydak

Ak ste sexuálne aktívna žena, musíte si spraviť tehotenský test predtým, ako začnete užívať Farydak a počas liečby Farydakom musíte používať vysoko účinnú metódu antikoncepcie. Musíte ju používať ešte aj tri mesiace po ukončení užívania Farydaku. Lekár vás bude informovať, ktorá metóda je pre vás najlepšia. Ak užívate hormonálnu antikoncepciu, musíte okrem toho používať aj bariérovú metódu antikoncepcie (ako napríklad kondóm alebo pesar).

- Pre mužov užívajúcich Farydak

Ak ste sexuálne aktívny muž, musíte počas liečby Farydakom používať kondóm. Musíte ho používať ešte aj šesť mesiacov po ukončení užívania Farydaku. Ak vaša partnerka môže otehotnieť, musí počas vašej liečby a šesť mesiacov po nej tiež používať vysoko účinnú metódu antikoncepcie. Ak vaša partnerka otehotnie počas vašej liečby Farydakom alebo v priebehu šiestich mesiacov po ukončení vašej liečby Farydakom, ihneď o tom informujte svojho lekára.

### Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Farydak môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pri užívaní tohto lieku pocítite závraty, nemali by ste viesť vozidlo ani obsluhovať náradie či stroje.

### 3. Ako užívať Farydak

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

#### Koľko užívať

- Farydak sa užíva 21 dní (2 týždne s liečbou a 1 týždeň bez) – nazýva sa to liečebný cyklus.
- Tento liek neužívate každý deň.
- Na základe odporúčania vášho lekára sa má dávka Farydaku – 20 mg, 15 mg alebo 10 mg – užívať jedenkrát denne v 1., 3., 5., 8., 10. a 12. deň 21-dňového cyklu.
- V 3. týždni Farydak neužívajte.
- Po 3. týždni začnete znovu nový cyklus tak, ako je to uvedené nižšie v tabuľkách 1 a 2.  
1. – 8. cyklus pozri v tabuľke 1 a 9. – 16. cyklus v tabuľke 2.

**Tabuľka 1 Odporúčaný režim užívania Farydaku v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom (1. - 8. cyklus)**

1.-8. cyklus (3-týždňové cykly)	1. týždeň dni						2. týždeň dni						3. týždeň
Farydak	1		3		5		8		10		12		Prestávka
Bortezomib	1			4			8			11			Prestávka
Dexametazón	1	2		4	5		8	9		11	12		Prestávka

**Tabuľka 2 Odporúčaný režim užívania Farydaku v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom (9. – 16. cyklus).**

9.-16. cyklus (3 týždňové cykly)	1. týždeň dni						2. týždeň dni						3. týždeň
Farydak	1		3		5		8		10		12		Prestávka
Bortezomib	1						8						Prestávka
Dexametazón	1	2					8	9					Prestávka

Lekár vám presne povie, koľko kapsúl Farydaku máte užívať. Bez konzultácie s lekárom dávku nemeňte.

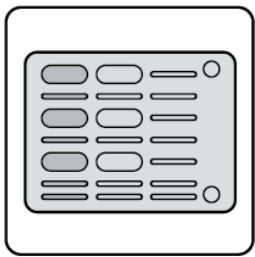
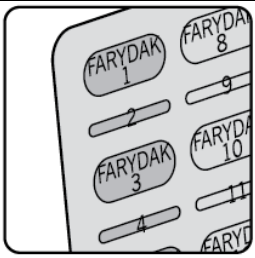
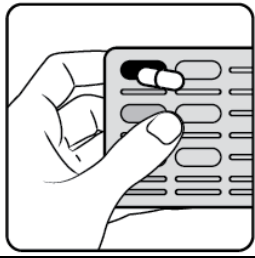
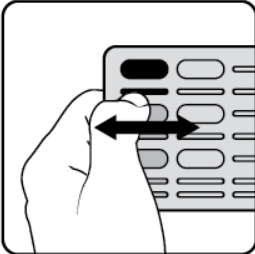
Užívajte Farydak jedenkrát denne, každý deň v tom istom čase a iba v naplánovaných dňoch.

#### Užívanie tohto lieku

- Kapsuly prehltajte vcelku a zapíjajte pohárom vody.
- Liek sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.
- Kapsuly nehryzte ani nedrvtite.

Ak budete po prehltnutí kapsuly Farydaku vracať, do ďalšieho plánovaného podania lieku neužívajte žiadne ďalšie kapsuly.

#### Ako používať blister Farydaku

	Jeden blister Farydaku = 3 týždne = 1 cyklus
	Dni cyklu sú na blistri očíslované. Užite Farydak v dňoch 1, 3 a 5 a v dňoch 8, 10 a 12.
	Pretláčajte kapsulu Farydak z viečka v dňoch 1, 3 a 5 v 1. týždni a v dňoch 8, 10 a 12 v 2. týždni.
	Počas dní, kedy nemáte Farydak užívať, vrátane prestávky cez 3. týždeň, preškrtnite nechtom príslušné prázdne priehlbiny, aby ste si zapamätali sled časového plánu vašej liečby.

#### Ako dlho užívať Farydak

Pokračujte v užívaní Farydaku tak dlho, ako vám povedal lekár. Toto je dlhodobá liečba, má 16 cyklov (48 týždňov). Lekár bude sledovať váš zdravotný stav, aby zistil, či liečba účinkuje. Ak máte otázky, ako dlho Farydak užívať, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

#### Ak užijete viac Farydaku, ako máte

Ak náhodou užijete viac kapsúl ako máte alebo ak niekto iný náhodou užije váš liek, povedzte to lekárovi alebo choďte ihneď do nemocnice. Zoberte si so sebou balenie lieku a túto informáciu pre používateľa. Možno budete potrebovať lekársku starostlivosť.

### **Ak zabudnete užiť Farydak**

- Ak ste mali užiť liek pred menej ako 12 hodinami, užite zabudnutú dávku čo najskôr. Potom pokračujte v užívaní lieku ako obvyčajne.
- Ak ste mali užiť liek pred viac ako 12 hodinami, zabudnutú dávku vynechajte. Potom pokračujte v užívaní lieku ako obvyčajne.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Nikdy neužívajte vynechanú dávku Farydaku počas niektorého z dní „bez liečby“, na ktoré nie je plánované podávanie žiadnych dávok Farydaku.

Informujte lekára o všetkých vynechaných dávkach v priebehu ktoréhokoľvek 21-dňového liečebného cyklu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

### **Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné**

**PRESTAŇTE užívať Farydak a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak u seba spozorujete niektorý z nasledujúcich príznakov:**

- ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla, silné svrbenie kože s červenou vyrážkou alebo hrčkami (možné prejavy alergickej reakcie)
- silná bolesť hlavy, pocit slabosti alebo ochrnutie končatín či tváre, ťažkosti s rozprávaním, náhla strata vedomia (možné príznaky problémov nervovej sústavy ako je krvácanie alebo opuch v lebke alebo mozgu)
- rýchle dýchanie, závraty
- náhla a drvivá bolesť v hrudi, pocit únavy, nepravidelný tlkot srdca (možné príznaky srdcového infarktu)
- vykašliavanie krvi, vytekanie krvavej tekutiny z nosa (príznaky krvácania v pľúcach)
- vracanie krvi, čierna alebo krvavá stolica, odchod čerstvej krvi konečníkom, obvykle v stolici alebo so stolicou (príznaky krvácania v tráviacom trakte)
- ťažkosti s dýchaním a modré sfarbenie okolo úst, čo môže viesť k strate vedomia (príznak závažných pľúcnych ťažkostí)
- horúčka, bolesť v hrudi, zvýšený tep srdca, znížený krvný tlak, dýchavičnosť alebo zrýchlené dýchanie (príznaky otravy krvi, ktorá je tiež známa ako sepsa)
- bolesť alebo tlak v hrudi, zmeny tlkotu srdca (rýchlejšie alebo pomalšie), búšenie srdca, točenie hlavy, mdloby, závraty, modré sfarbenie pier, sťažené dýchanie, opuch dolných končatín alebo kože (príznaky ťažkostí so srdcom)

**Ihneď informujte svojho lekára alebo lekárniku, ak u seba spozorujete niektorý z týchto vedľajších účinkov:**

- bolesť žalúdka alebo brucha, nevoľnosť, hnačka, vracanie, čierna alebo krvavá stolica, zápcha, pálenie záhy, opuch alebo nadúvanie brucha (prejavy gastrointestinálnych ťažkostí)
- nové alebo zhoršujúce sa príznaky, ako napríklad kašeľ s hlienom alebo bez hlienu, horúčka, sťažené alebo bolestivé dýchanie, sipot, bolesť v hrudi pri dýchaní, dýchavičnosť alebo sťažené dýchanie, bolesť alebo pálenie pri močení, zvýšené nutkanie na močenie, krv v moči (prejavy infekcie v pľúcach alebo v močových cestách)
- horúčka, bolesť hrdla alebo vredy v ústach spôsobené infekciou (príznaky nízkeho počtu bielych krviniek)
- náhle krvácanie alebo tvorba podliatin pod kožou (príznaky nízkeho počtu krvných doštičiek)
- hnačka, bolesť brucha, horúčka (príznaky zápalu hrubého čreva)
- točenie hlavy, hlavne pri vstávaní (príznaky nízkeho krvného tlaku)
- pocit smädu, nízka produkcia moču, strata hmotnosti, suchá začervenaná koža, podráždenosť (príznaky dehydratácie)
- opuchnuté členky (príznak nízkej hladiny albumínu v krvi, čo je známe ako hypoalbuminémia)
- pocit únavy, svrbenie, zožltnutie kože a očných bielok, nevoľnosť alebo vracanie, strata chuti do jedla, bolesť na pravej strane brucha, tmavý alebo hnedý moč, častejšie krvácanie alebo tvorba podliatin ako obvykle (príznaky ťažkostí s pečeňou)
- výrazne znížená produkcia moču, opuch nôh (prejavy ťažkostí s obličkami)
- svalová slabosť, svalové kŕče, neobvyklý tlkot srdca (prejavy zmien hladiny draslíka v krvi)

**Ďalšie vedľajšie účinky**

Ak sa ktorýkoľvek z nežiaducich účinkov zmení na závažný, informujte o tom svojho lekára alebo lekárniku.

**Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb)**

- pocit únavy (vyčerpanosť), bledá koža. Môžu to byť príznaky nízkeho počtu červených krviniek
- znížená chuť do jedla alebo pokles telesnej hmotnosti
- ťažkosti so zaspávaním a zotrvaním v spánku (nespavosť)
- bolesť hlavy
- pocit závratu, únavy alebo slabosti
- vracanie, nevoľnosť, podráždený žalúdok, ťažkosti s trávením
- opuch nôh alebo rúk
- znížená hladina fosfátov alebo sodíka v krvi

**Časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 osôb)**

- množstvo malých tekutinou naplnených pľuzgierov, ktoré sa objavujú na začervenej koži, v ústach alebo na dŕasnách (príznaky potenciálne závažnej vírusovej infekcie)
- zápal ucha, krvácanie z nosa alebo krvácanie v očnom bielku, tvorba podliatin, zápal kože spôsobený infekciou (vyrážka, červená koža, čo je známe ako erytém)
- bolesť brucha, hnačka, opuch alebo nadúvanie brucha (príznaky zápalu žalúdočnej sliznice)
- afty (kvasinková infekcia ústnej dutiny)
- pocit smädu, vysoká produkcia moču, zvýšená chuť do jedla spojená s poklesom hmotnosti (príznaky vysokej hladiny cukru v krvi)
- rýchly nárast hmotnosti, opuch rúk, členkov, nôh alebo tváre (príznaky zadržiavania vody)
- znížená hladina vápnika v krvi, niekedy spôsobujúca kŕče
- nekontrolovateľná triaška tela
- búšenie srdca
- neobvyčajné zvuky (cvakanie, štrkotanie, pukanie) vznikajúce v pľúcach pri dýchaní
- popraskané pery
- sucho v ústach alebo zmeny vnímania chuti
- nadúvanie
- bolesť alebo zápal kĺbov
- krv v moči (prejav ťažkostí s obličkami)
- neschopnosť ovládať močenie kvôli strate kontroly alebo slabej kontrole močového mechúra
- zimnica

- priberanie na váhe, pocit únavy, vypadávanie vlasov, svalová slabosť, pocit chladu (prejavu zníženej funkcie štítnej žľazy, známe ako hypotyreóza)
- celkový pocit nevoľnosti
- zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi
- znížená hladina horčičku v krvi
- zvýšená hladina odpadového produktu kreatinínu v krvi
- zvýšená hladina pečenej enzýmov alaníntransaminázy (ALT), aspartáttransaminázy (AST) alebo alkalické fosfatázy (ALP)

#### **Menej časté (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 osôb)**

- červené alebo fialové ploché drobné škvrny pod kožou

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti lieku.

### **5. Ako uchovávať Farydak**

- Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistrovej fólii.
- Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
- Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
- Neužívajte tento liek, ak spozorujete poškodenie obalu alebo ak na ňom sú nejaké znaky manipulácie.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

### **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

#### **Čo Farydak obsahuje**

- Liečivo vo Farydaku je panobinostat.
- Každá 10 mg tvrdá kapsula Farydaku obsahuje 10 mg panobinostatu. Ďalšie zložky sú: magnéziumstearát, manitol, mikrokryštalická celulóza, predželatínovaný škrob, želatína, oxid titaničitý (E171), brilantná modrá FCF (E133), žltý oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172), propylénglykol (E1520), šelaková glazúra.
- Každá 15 mg tvrdá kapsula Farydaku obsahuje 15 mg panobinostatu. Ďalšie zložky sú: magnéziumstearát, manitol, mikrokryštalická celulóza, predželatínovaný škrob, želatína, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172), propylénglykol (E1520), šelaková glazúra.
- Každá 20 mg tvrdá kapsula Farydaku obsahuje 20 mg panobinostatu. Ďalšie zložky sú: magnéziumstearát, manitol, mikrokryštalická celulóza, predželatínovaný škrob, želatína, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172), propylénglykol (E1520), šelaková glazúra.



**Ako vyzerá Farydak a obsah balenia**

Farydak 10 mg tvrdé kapsuly sú bledozelené nepriehľadné kapsuly (15,6–16,2 mm) obsahujúce biely až takmer biely prášok, s priečnym nápisom „LBH 10 mg“ čiernou farbou na viečku a dvoma priečnymi čiernymi pásikmi na tele, dodávané v blistroch.

Farydak 15 mg tvrdé kapsuly sú oranžové nepriehľadné kapsuly (19,1–19,7 mm) obsahujúce biely až takmer biely prášok, s priečnym nápisom „LBH 15 mg“ čiernou farbou na viečku a dvoma priečnymi čiernymi pásikmi na tele, dodávané v blistroch.

Farydak 20 mg tvrdé kapsuly sú červené nepriehľadné kapsuly (19,1–19,7 mm) obsahujúce biely až takmer biely prášok, s priečnym nápisom „LBH 20 mg“ čiernou farbou na viečku a dvoma priečnymi čiernymi pásikmi na tele, dodávané v blistroch.

K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balenia: blisterové balenia obsahujúce 6, 12 alebo 24 kapsúl.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Veľká Británia

**Výrobca**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел: +359 2 489 98 28

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 555

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

**PRÍLOHA IV**  
**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA**  
**O REGISTRÁCI**

## Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku PSUR pre panobinostat dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Podľa dostupných údajov po uvedení lieku na trh nie je jasná príčinná súvislosť medzi panobinostatom a zápchou. Súvislosť medzi bortezomibom a zápchou je však dobre doložená. Z dostupných údajov po uvedení lieku na trh nie je v súčasnosti možné definitívne určiť príčinnú súvislosť medzi panobinostatom a periférnou neuropatiou.

Dôvodom na zmenu súhrnu charakteristických vlastností lieku (SmPC) v časti 4.8 (Nežiaduce účinky) je zahrnutie vysvetlenia, že uvedené údaje sú najčastejšie hlásené nežiaduce účinky, ktoré možno pripísať samotnému panobinostatu.

Súčasný SmPC panobinostatu, časť 4.8 (Nežiaduce účinky), uvádza v druhom odseku: „*Údaje o bezpečnosti uvedené nižšie pochádzajú z klinického skúšania fázy III (Panorama 1) u 381 pacientov s mnohopočetným myelómom liečených 20 mg panobinostatu jedenkrát denne trikrát za týždeň, v režime 2 týždne s liečbou a 1 týždeň bez liečby, v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom.*“

Toto naznačuje, že nežiaduce účinky uvedené v tabuľke 7 SmPC sa vzťahujú na panobinostat v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom. V časti 5.1 sa však uvádza, že štúdia Panorama 1 porovnávala dve skupiny liečby: 1) panobinostat + bortezomib + dexametazón a 2) placebo + bortezomib + dexametazón. Analýzy údajov o bezpečnosti v štúdiu Panorama 1 pravdepodobne identifikujú najčastejšie hlásené nežiaduce účinky, ktoré možno pripísať panobinostatu, a nie celkovej kombinácii zahrňujúcej bortezomib a dexametazón, preto je možnosť nesprávnej interpretácie predpisujúcimi lekármi/zdravotníckymi pracovníkmi pri používaní lieku po jeho uvedení na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii potvrdil, že tabuľka 7 v časti 4.8 SmPC panobinostatu uvádza nežiaduce reakcie na liek (ADR) pre panobinostat, t.j. ADR, ktoré sa v štúdiu PANORAMA I vyskytli častejšie v skupine liečby trojkombináciou (panobinostat + bortezomib + dexametazón), ako v skupine liečby (bortezomib + dexametazón + placebo). Preto sa ADR zápcha a periférna neuropatia, pri ktorých nebolo podozrenie na príčinnú súvislosť s panobinostatom, ale o ktorých je známe, že sa vyskytujú pri bortezomibe, nezahrnuli to tabuľky 7. Aby sa minimalizovala možnosť nejasností pri údajoch o nežiaducich účinkoch uvedených v časti 4.8 (Nežiaduce účinky), najmä v tabuľke 7 SmPC panobinostatu, pridalo sa nad tabuľku 7 vysvetlenie, že uvedené údaje sú najčastejšie hlásené nežiaduce účinky, ktoré možno pripísať samotnému panobinostatu.

Vzhľadom na údaje uvedené v hodnotenom PSUR, preto PRAC považuje zmeny v informáciách o lieku obsahujúcom panobinostat za odôvodnené.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

### **Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii**

Na základe vedeckých záverov pre panobinostat je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku obsahujúceho panobinostat je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii.