ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Farydak 10 mg kapsułki, twarde
Farydak 15 mg kapsułki, twarde
Farydak 20 mg kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Farydak 10 mg kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera bezwodny mleczan panobinostatu równoważny z 10 mg panobinostatu.

Farydak 15 mg kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera bezwodny mleczan panobinostatu równoważny z 15 mg panobinostatu.

Farydak 20 mg kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera bezwodny mleczan panobinostatu równoważny z 20 mg panobinostatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda (kapsułka).

Farydak 10 mg kapsułki, twarde

Jasnozielona, nieprzeźroczysta twarda kapsułka żelatynowa (15,6-16,2 mm) zawierająca biały lub prawie biały proszek, z promieniście umieszczonym napisem „LBH 10 mg" wykonanym czarnym tuszem na nakładce kapsułki i dwiema promieniście umieszczonymi opaskami wykonanymi czarnym tuszem na rdzeniu kapsułki.

Farydak 15 mg kapsułki, twarde

Pomarańczowa, nieprzeźroczysta twarda kapsułka żelatynowa (19,1-19,7 mm) zawierająca biały lub prawie biały proszek, z promieniście umieszczonym napisem „LBH 15 mg" wykonanym czarnym tuszem na nakładce kapsułki i dwiema promieniście umieszczonymi opaskami wykonanymi czarnym tuszem na rdzeniu kapsułki.

Farydak 20 mg kapsułki, twarde

Czerwona, nieprzeźroczysta twarda kapsułka żelatynowa (19,1-19,7 mm) zawierająca biały lub prawie biały proszek, z promieniście umieszczonym napisem „LBH 20 mg" wykonanym czarnym tuszem na nakładce kapsułki i dwiema promieniście umieszczonymi opaskami wykonanymi czarnym tuszem na rdzeniu kapsułki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Farydak w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Farydak powinno być rozpoczynane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa panobinostatu wynosi 20 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę, w 1., 3., 5., 8., 10. i 12. dniu 21-dniowego cyklu. Początkowo pacjenci powinni otrzymać osiem cykli leczenia. Zaleca się, by pacjenci odnoszący kliniczne korzyści z leczenia kontynuowali terapię przez kolejnych osiem cykli. Całkowity czas trwania leczenia wynosi maksymalnie 16 cykli (48 tygodni).

Panobinostat jest podawany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, według schematu podanego w Tabeli 1 i 2. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego należy dokładnie zapoznać się z drukami informacyjnymi bortezomibu i deksametazonu, sprawdzając czy nie będzie konieczne zmniejszenie dawki.

Zalecana dawka bortezomibu to 1,3 mg/m^2 pc., podawana we wstrzyknięciu. Zalecana dawka deksametazonu to 20 mg przyjmowana doustnie, przy wypełnionym żołądku.

Tabela 1 Zalecany schemat dawkowania panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (cykle 1-8)

Cykle 1-8 (cykle 3-tygodniowe)	**Tydzień 1 Dni**							**Tydzień 2 Dni**							**Tydzień 3**
Farydak	1		3		5			8		10		12			Przerwa
Bortezomib	1			4				8			11				Przerwa
Deksametazon	1	2		4	5			8	9		11	12			Przerwa

Tabela 2 Zalecany schemat dawkowania panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (cykle 9-16)

Cykle 9-16 (cykle 3-tygodniowe)	**Tydzień 1 Dni**							**Tydzień 2 Dni**							**Tydzień 3**
Farydak	1		3		5			8		10		12			Przerwa
Bortezomib	1							8							Przerwa
Deksametazon	1	2						8	9						Przerwa

Zalecenia dotyczące monitorowania pacjentów

Morfologia krwi
Przed rozpoczęciem leczenia panobinostatem należy wykonać pełną morfologię krwi. Wyjściowa liczba płytek krwi powinna wynosić ≥100 x 10^9/l, a wyjściowa bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) ≥1,0 x 10^9/l. Pełną morfologię krwi należy wykonywać często podczas leczenia (zwłaszcza przed każdym wstrzyknięciem bortezomibu, tj. w 1., 4., 8. i 11. dniu w cyklach 1-8 oraz w 1. i 8. dniu w cyklach 9-16), szczególnie pod kątem małopłytkowości (patrz punkt 4.4). Przed rozpoczęciem

każdego cyklu leczenia panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem liczba płytek krwi powinna wynosić co najmniej ≥100 x 10^9/l (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć wykonanie dodatkowych badań krwi w okresie bez leczenia – np. w dniu 15. i (lub) 18., zwłaszcza u pacjentów w wieku ≥65 lat i pacjentów, u których początkowa liczba płytek krwi wynosi mniej niż 150 x 10^9/l.

EKG
Panobinostat może wydłużać odstęp QTc (patrz punkt 4.4). Dlatego przed rozpoczęciem leczenia, a później okresowo przed każdym cyklem leczenia należy wykonywać badanie EKG. Przed rozpoczęciem leczenia panobinostatem QTcF powinien wynosić <480 msec (patrz punkt niżej dotyczący dostosowaniu dawkowania i punkt 4.4).

Stężenie elektrolitów we krwi
Stężenie elektrolitów we krwi, zwłaszcza potasu, magnezu i fosforu należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia i kontrolować je okresowo, w razie wskazań klinicznych, szczególnie u pacjentów z biegunką. Nieprawidłowe wyniki należy korygować, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.4).

Badania czynności wątroby
Czynność wątroby należy kontrolować przed rozpoczęciem leczenia i regularnie w czasie trwania leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Badania czynności tarczycy
W Badaniu D2308 u pacjentów otrzymujących panobinostat + bortezomib + deksametazon zgłaszano łagodną niedoczynność tarczycy; u niektórych pacjentów konieczne było leczenie (patrz punkt 4.4). Czynność tarczycy i przysadki należy monitorować oznaczając stężenia hormonów (np. wolnej T4 i TSH), zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Dostosowanie dawki
Może zajść konieczność modyfikacji dawki i (lub) schematu leczenia, w zależności od indywidualnej tolerancji. Jeśli u pacjenta wystąpi działanie niepożądane leku, decyzję o sposobie kontynuowania leczenia należy podjąć na podstawie oceny klinicznej.

W razie konieczności zmniejszenia dawki, dawkę panobinostatu należy zmniejszać stopniowo, o 5 mg (tzn. z 20 mg do 15 mg lub z 15 mg do 10 mg). Nie należy zmniejszać dawki do wielkości poniżej 10 mg i należy zachować ten sam schemat dawkowania (3-tygodniowy cykl leczenia).

Małopłytkowość
Przed podaniem każdej dawki bortezomibu należy monitorować liczbę płytek krwi (tj. w 1., 4., 8. i 11. dniu w cyklach 1-8, patrz Tabela 1 oraz w 1. i 8. dniu w cyklach 9-16, patrz Tabela 2). Jeśli u pacjentów wystąpi małopłytkowość, może zajść konieczność czasowego przerwania leczenia panobinostatem, a następnie zmniejszenia jego dawki (patrz Tabela 3). U pacjentów z liczbą płytek krwi <50 x 10^9/l (powikłaną krwawieniem) lub <25 x 10^9/l leczenie produktem leczniczym Farydak należy przerwać czasowo, a następnie wznowić w zmniejszonej dawce po uzyskaniu liczby płytek krwi ≥50 x 10^9/l. Liczbę płytek krwi należy kontrolować przynajmniej dwa razy na tydzień aż do uzyskania wartości ≥50 x 10^9/l. Może zajść konieczność przetoczenia płytek krwi, jeśli zaistnieją wskazania kliniczne (patrz punkt 4.4). Jeśli małopłytkowość nie ulegnie poprawie pomimo zastosowania opisanych niżej modyfikacji leczenia i (lub) pacjent będzie wymagał wielokrotnych transfuzji płytek krwi, można rozważyć zakończenie leczenia. Ponadto można rozważyć dostosowanie dawki bortezomibu (patrz ChPL bortezomibu i Tabela 3).

Tabela 3 Modyfikacje dawkowania zalecane w przypadku małopłytkowości

Stopień małopłytkowości w dniu leczenia	**Modyfikacja dawki początkowej panobinostatu**	**Dawka panobinostatu po uzyskaniu małopytkowości stopnia 2 (≥50 x 10^9/l)**	**Modyfikacja początkowej dawki bortezomibu**	**Dawka bortezomibu po uzyskaniu małopłytkowości stopnia 2 (≥50 x 10^9/l)**	
				Pominięcie 1 dawki	**Pominięcie więcej niż 1 dawki**
Stopień 3 Płytki krwi <50 x 10^9/l z krwawieniem	Pominąć dawkę	Wznowić leczenie w zmniejszonej dawce	Pominąć dawkę	Wznowić leczenie w takiej samej dawce	Wznowić leczenie w zmniejszonej dawce
Stopień 4 Płytki krwi <25 x 10^9/l	Pominąć dawkę	Wznowić leczenie w zmniejszonej dawce	Pominąć dawkę	Wznowić leczenie w takiej samej dawce	Wznowić leczenie w zmniejszonej dawce

Toksyczność dotycząca układu pokarmowego
Toksyczność dotycząca układu pokarmowego jest bardzo częsta u pacjentów leczonych panobinostatem. U pacjentów, u których wystąpi biegunka i nudności lub wymioty może być konieczne okresowe przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki leku, zgodnie ze wskazówkami podanymi w Tabeli 4.

Tabela 4 Zalecane modyfikacje dawkowania w przypadku toksyczności dotyczącej układu pokarmowego

Działanie niepożądane leku	**Stopień nasilenia w dniu leczenia**	**Modyfikacja dawki początkowej panobinostatu**	**Dawka panobinostatu po powrocie do stopnia ≤1.**	**Modyfikacja dawki początkowej bortezomibu**	**Dawka bortezomibu po powrocie do stopnia ≤1.**
Biegunka	Stopień 2 pomimo podawania leku przeciwbiegunkowego	Pominąć dawkę	Wznowić w tej samej dawce	Pominąć dawkę	Wznowić w zmniejszonej dawce lub zmienić na podawanie raz na tydzień
	Stopień 3 pomimo podawania leku przeciwbiegunkowego	Pominąć dawkę	Wznowić w zmniejszonej dawce	Pominąć dawkę	Wznowić w zmniejszonej dawce lub w takiej samej dawce, ale podawanej raz na tydzień
	Stopień 4 pomimo podawania leku przeciwbiegunkowego	Odstawić na stałe		Odstawić na stałe	

Po wystąpieniu pierwszych objawów skurczów brzucha, luźnych stolców lub początku biegunki zaleca się, by pacjent otrzymywał lek przeciwbiegunkowy (np. loperamid).

W przypadku wystąpienia nudności stopnia 3. lub wymiotów stopnia 3. lub 4. pomimo podawania leków przeciwwymiotnych, należy czasowo wstrzymać podawanie panobinostatu, a następnie wznowić je w zmniejszonej dawce, gdy wymienione działania niepożądane będą miały nasilenie

stopnia 1.

Profilaktyczne podanie leków przeciwwymiotnych zależy od decyzji lekarza i lokalnej praktyki medycznej (patrz punkt 4.4).

Neutropenia
Wystąpienie neutropenii może wymagać czasowego lub trwałego zmniejszenia dawki. Instrukcje dotyczące czasowego przerwania leczenia i zmniejszenia dawki panobinostatu przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5 Zalecane modyfikacje dawkowania w przypadku neutropenii

Stopień neutropenii w dniu leczenia	**Modyfikacja dawki początkowej panobinostatu**	**Dawka panobinostatu po uzyskaniu zmniejszenia nasilenia neutropenii do stopnia 2. (<1,5-1,0 x 10^9/l)**	**Modyfikacja dawki początkowej bortezomibu**	**Dawka bortezomibu po uzyskaniu zmniejszenia nasilenia neutropenii do stopnia 2. (<1,5-1,0 x 10^9/l)**
Neutropenia stopnia 3. (<1,0-0,5 x 10^9/l)	Pominąć dawkę	Wznowić w tej samej dawce	Pominąć dawkę	Wznowić w tej samej dawce
Neutropenia stopnia 4. (<0,5 x 10^9/l) lub gorączka neutropeniczna (<1,0 x 10^9/l i gorączka ≥38,5°C)	Pominąć dawkę	Wznowić w zmniejszonej dawce	Pominąć dawkę	Wznowić w tej samej dawce

W przypadku wystąpienia neutropenii stopnia 3. lub 4. lekarze powinni rozważyć zastosowanie czynników wzrostu (np. G-CSF) zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Można rozważyć zakończenie leczenia, jeśli neutropenia nie ulegnie poprawie pomimo modyfikacji dawkowania i (lub) włączenia terapii czynnikiem stymulującym wzrost kolonii granulocytów zgodnie z lokalną praktyką medyczną i odpowiednimi wytycznymi i (lub) w sytuacji ciężkich zakażeń wtórnych.

Wydłużenie odstępu QTc
W przypadku występowania długiego ostępu QT przed rozpoczęciem leczenia panobinostatem (QTcF ≥480 msec przed leczeniem), początek leczenia należy opóźnić do chwili, gdy średnia QTcF przed podaniem dawki leku powróci do wartości <480 msec. Ponadto, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Farydak należy skorygować wszelkie nieprawidłowości w surowiczych stężeniach potasu, magnezu lub fosforu (patrz punkt 4.4). Jeśli do wydłużenia QT dojdzie podczas leczenia:

- Należy pominąć dawkę, jeśli QTcF wynosi ≥480 msec lub jeśli doszło do wydłużenia o ponad 60 msec względem wartości początkowych.
- Jeśli wydłużenie QT ustąpi w ciągu 7 dni, należy wznowić leczenie wcześniej stosowaną dawką, o ile wydłużenie QT miało miejsce po raz pierwszy lub zmniejszoną dawką, jeśli wydłużenie QT nawraca.
- Jeśli wydłużenie QT nie ustępuje w ciągu 7 dni, leczenie należy przerwać.
- Jeśli wartość QTcF kiedykolwiek przekracza 500 msec, leczenie produktem leczniczym Farydak należy przerwać na stałe.

Inne działania niepożądane
U pacjentów, którzy doświadczą ciężkich działań niepożądanych leku innych niż małopłytkowość, toksyczność dotycząca układu pokarmowego, neutropenia lub wydłużenie odstępu QTc, należy stosować się do następujących zaleceń:

- Nawracające działania niepożądane stopnia 2. wg CTC lub działania niepożądane stopnia 3. i 4. wg CTC - pominąć dawkę, aż nasilenie działań powróci do stopnia ≤1. wg CTC i wznowić leczenie zmniejszoną dawką.
- Nawracające działania niepożądane stopnia 3. lub 4. wg CTC - można rozważyć dalsze zmniejszenie dawki, po tym, jak nasilenie zdarzenia niepożądanego powróci do stopnia ≤1. wg CTC.

Szczególne populacje pacjentów
Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Stężenie panobinostatu w osoczu nie ulega zmianie u pacjentów z nowotworem złośliwym i zaburzeniami czynności nerek w stopniu łagodnym do ciężkiego. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej leku. Panobinostat nie był badany u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek (ang. *end-stage renal disease,* ESRD) lub u pacjentów dializowanych (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Badanie kliniczne z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym i zaburzeniami czynności wątroby wykazało, że stężenie panobinostat w osoczu wzrosło odpowiednio o 43% (1,4-krotnie) i 105% (2-krotnie) u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby leczenie panobinostatem należy rozpoczynać w zmniejszonej dawce wynoszącej 15 mg w pierwszym cyklu leczenia. Można rozważyć zwiększenie dawki z 15 mg do 20 mg w zależności od tolerancji leczenia przez pacjenta. Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby powinni rozpoczynać leczenie panobinostatem w zmniejszonej dawce wynoszącej 10 mg w pierwszym cyklu leczenia. W zależności od tolerancji leczenia przez pacjenta można rozważyć zwiększenie dawki od 10 mg do 15 mg. Pacjenci ci wymagają częstszego monitorowania podczas leczenia panobinostatem, zwłaszcza w fazie zwiększania dawki. Panobinostat nie powinien być podawany pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ze względu na brak doświadczenia i danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w tej populacji. Należy również rozważyć dostosowanie dawki bortezomibu (patrz ChPL bortezomibu i Tabela 6).

Tabela 6 Zalecana modyfikacja dawki początkowej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Stopień zaburzeń czynności wątroby*	**Stężenie bilirubiny**	**SGOT (AspAT)**	**Modyfikacja dawki początkowej panobinostatu**	**Modyfikacja dawki początkowej bortezomibu**
Łagodne	≤1,0 x GGN	>GGN	Zmniejszyć dawkę panobinostatu do 15 mg w pierwszym cyklu leczenia. Rozważyć zwiększenie dawki do 20 mg w kolejnych cyklach w zależności od tolerancji leczenia przez pacjenta.	Nie dotyczy
	>1,0 x GGN i ≤1,5 x GGN	Dowolne		
Umiarkowane	>1,5 x GGN i ≤3,0 x GGN	Dowolne	Zmniejszyć dawkę panobinostatu do 10 mg w pierwszym cyklu leczenia. Rozważyć zwiększenie dawki do 15 mg w kolejnych cyklach w zależności od tolerancji pacjenta.	Zmniejszyć dawkę bortezomibu do 0,7 mg/m^2 pc. w pierwszym cyklu leczenia. Rozważyć zwiększenie dawki do 1,0 mg/m^2 pc. lub dalsze zmniejszenie dawki do 0,5 mg/m^2 pc. w kolejnych cyklach w zależności od tolerancji pacjenta.
SGOT = aminotransferaza glutaminianowo-szczawiooctowa w surowicy; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa GGN = górna granica normy * Na podstawie klasyfikacji NCI-CTEP				

Pacjenci w podeszłym wieku
U osób w wieku ponad 65 lat odnotowano większą częstość występowania pewnych zdarzeń niepożądanych i przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Zaleca się częstsze monitorowanie pacjentów w wieku powyżej 65 lat, zwłaszcza w kierunku małopłytkowości i toksyczności dotyczącej układu pokarmowego (patrz punkt 4.4 i 4.8).

U pacjentów w wieku >75 lat można rozważyć dostosowanie dawki początkowej lub schematu podawania pozostałych leków w leczeniu skojarzonym, w zależności od stanu ogólnego pacjenta i chorób współistniejących. Leczenie panobinostatem może być rozpoczynane od dawki 15 mg, a w przypadku dobrej tolerancji w pierwszym cyklu dawkę można zwiększyć do 20 mg w drugim cyklu. Leczenie bortezomibem można rozpoczynać od dawki 1,3 mg/m^2 pc. podawanej raz na tydzień w dniu 1. i 8., a leczenie deksametazonem od dawki 20 mg podawanej w dniu 1. i 8.

Dzieci i młodzież
Stosowanie panobinostatu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest właściwe we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (mnogi) (patrz punkt 5.2).

Silne inhibitory CYP3A4
U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze będące silnymi inhibitorami CYP3A i (lub) Pgp, w tym między innymi ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, rytonawir, sakwinawir, telitromycynę, posakonazol i nefazodon, dawkę panobinostatu należy zmniejszyć do 10 mg (patrz punkt 4.5). Jeśli konieczne jest stałe leczenie silnym inhibitorem CYP3A4, można rozważyć zwiększenie dawki z 10 mg do 15 mg panobinostatu w zależności od tolerancji leczenia przez pacjenta.

Należy unikać leczenia panobinostatem u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze będące silnymi inhibitorami CYP3A4, ze względu na brak doświadczenia i danych dotyczących bezpieczeństwa w tej populacji pacjentów.

Nie należy rozpoczynać leczenia silnymi inhibitorami CYP3A u pacjentów już otrzymujących zmniejszoną dawkę panobinostatu z powodu zdarzeń niepożądanych. Jeśli leczenie to jest nieuniknione, pacjenci powinni być ściśle monitorowani i można rozważyć dalsze zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, w zależności od wskazań klinicznych (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Farydak należy podawać doustnie raz na dobę, wyłącznie w wyznaczonych dniach, za każdym razem o tej samej porze dnia. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą, z posiłkiem lub bez (patrz punkt 5.2) oraz nie należy ich otwierać, rozkruszać ani rozgryzać.

W razie pominięcia dawki można ją przyjąć do 12 godzin po upływie wyznaczonego czasu przyjęcia leku. W przypadku wystąpienia wymiotów, pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki, ale zażyć kolejną dawkę o zwykłej porze.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Panobinostat jest stosowany w leczeniu skojarzonym, dlatego przed rozpoczęciem leczenia panobinostatem należy zapoznać się z drukami informacyjnymi bortezomibu i deksametazonu.

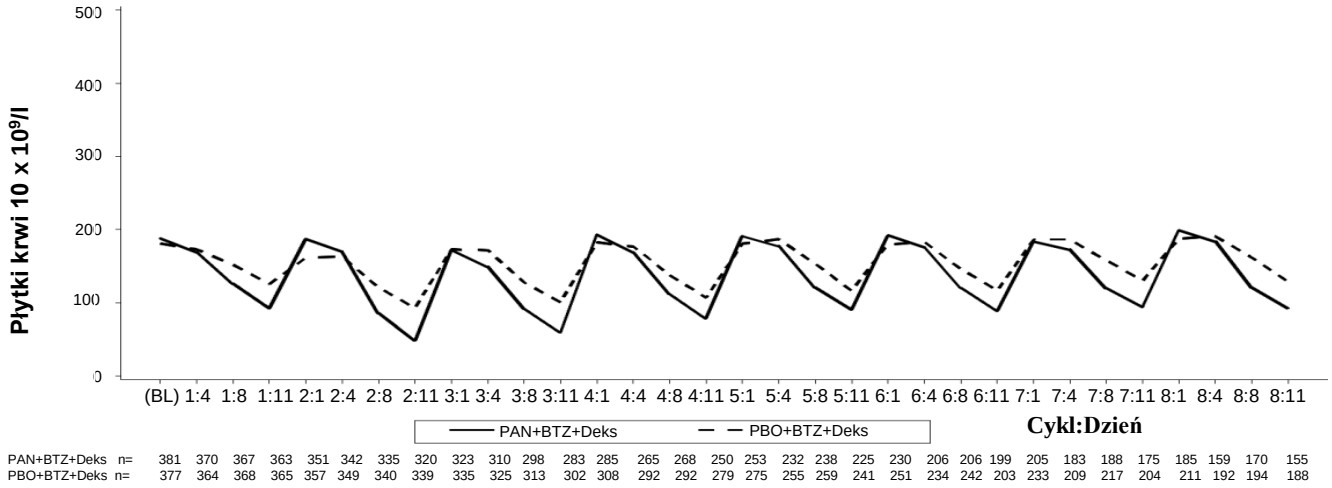
Zmniejszenie liczby krwinek w morfologii krwi obwodowej

U pacjentów leczonych panobinostatem zgłaszano występowanie hematologicznych działań niepożądanych, w tym ciężkiej małopłytkowości, neutropenii i niedokrwistości (stopnia 3. do 4. wg CTC). Dlatego przed rozpoczęciem leczenia panobinostatem konieczne jest wykonanie pełnego badania krwi i częsta kontrola tych wyników podczas leczenia (zwłaszcza przed każdym wstrzyknięciem bortezomibu, zgodnie z treścią ChPL bortezomibu).

Przed rozpoczęciem leczenia liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 100 \times 10^9$/l, a bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1{,}0 \times 10^9$/l. Liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 100 \times 10^9$/l przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia (patrz punkt 4.2).

W badaniu III fazy małopłytkowość zazwyczaj ustępowała powracając do wartości początkowych do momentu rozpoczęcia kolejnego 21-dniowego cyklu (patrz Rysunek 1). Mediana czasu do wystąpienia małopłytkowości stopnia 3. i 4. wynosiła jeden miesiąc, a mediana czasu do jej ustąpienia wynosiła 12 dni.

Rysunek 1 Mediana liczby płytek krwi w miarę upływu czasu (Badanie D2308, Populacja do oceny bezpieczeństwa, cykle 1-8)



PAN=panobinostat
BTZ= bortezomib
Deks = deksametazon

U pacjentów z małopłytkowością stopnia 3. wg CTC (liczba płytek krwi <50 x 10^9/l z krwawieniem) może zajść potrzeba czasowego wstrzymania leczenia panobinostatem i (lub) zmniejszenia kolejnej dawki. Konieczne mogą być transfuzje płytek krwi, jeśli zaistnieją wskazania kliniczne (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Krwotok

Podczas leczenia panobinostatem zgłaszano występowanie krwotoków u pacjentów. Krwotok stopnia 3. lub 4. wg CTC zgłaszano u 4,2% pacjentów, włączając przypadki krwotoku z przewodu pokarmowego oraz płuc, co w konsekwencji powodowało zgon. Dlatego zarówno lekarze, jak i pacjenci powinni mieć świadomość zwiększonego ryzyka małopłytkowości i potencjalnego zagrożenia krwotokiem, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia lub u osób przewlekle leczonych lekami przeciwzakrzepowymi.

Zakażenia

U pacjentów przyjmujących panobinostat zgłaszano występowanie miejscowych lub uogólnionych zakażeń, w tym zapalenia płuc, innych zakażeń bakteryjnych, inwazyjnych zakażeń grzybiczych takich jak grzybica kropidlakowa (aspergiloza) lub kandydoza oraz zakażeń wirusowych, w tym zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i zakażenia wirusem opryszczki zwykłej. Niektóre z tych zakażeń (np. zapalenie płuc) miało nasilenie ciężkie (np. prowadząc do posocznicy bądź niewydolności oddechowej lub wielonarządowej) i było przyczyną zgonu (patrz punkt 4.8). Należy zauważyć, że o ile neutropenię stopnia 3. i 4. obserwowano odpowiednio u 28% i 7% pacjentów, gorączka neutropeniczna występowała u 1% pacjentów (patrz punkt 4.8). Lekarze i pacjenci powinni być świadomi zwiększonego ryzyka zakażeń podczas leczenia panobinostatem.

Leczenia produktem leczniczym Farydak nie należy rozpoczynać u pacjentów z czynnymi zakażeniami. Istniejące zakażenia należy wyleczyć przed rozpoczęciem terapii. Podczas leczenia panobinostatem pacjenci powinni być monitorowani w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń; po rozpoznaniu zakażenia, należy bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwzakaźne i rozważyć przerwanie lub zakończenie podawania produktu leczniczego Farydak.

Po rozpoznaniu inwazyjnego, uogólnionego zakażenia grzybiczego, podawanie panobinostatu należy przerwać i wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwgrzybicze.

Zaburzenia dotyczące układu pokarmowego

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Farydak zgłaszano występowanie ciężkich nudności, biegunki, zaparcia i wymiotów, wymagających niekiedy zastosowania leków przeciwwymiotnych i przeciwbiegunkowych (patrz punkt 4.8). Podczas leczenia należy okresowo kontrolować stan nawodnienia i stężenie elektrolitów we krwi, zwłaszcza potasu, magnezu i fosforanów, a w razie wskazań klinicznych korygować ewentualne nieprawidłowości, aby zapobiec odwodnieniu i zaburzeniom elektrolitowym (patrz punkt 4.2).

Można rozważyć profilaktyczne podanie leków przeciwwymiotnych (np. prochlorperazyny), w zależności od decyzji lekarza i lokalnej praktyki medycznej. Należy zachować ostrożność podając leki przeciwwymiotne ze znanym ryzykiem wydłużenia odstępu QT, takie jak dolasetron, granisetron, ondansetron i tropisetron (patrz punkt 4.5).

Po wystąpieniu pierwszych objawów skurczów brzucha, luźnych stolców lub początku biegunki zaleca się, by pacjent otrzymywał lek przeciwbiegunkowy (np. loperamid) lub wszelkie dodatkowe leki, zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi. W razie potrzeby można zastosować dożylne podanie płynów i elektrolitów. Należy zachować ostrożność podając produkty lecznicze o właściwościach przeczyszczających z uwagi na ryzyko nasilenia biegunki. Należy doradzić pacjentom, by przed zastosowaniem wszelkich produktów przeczyszczających skontaktowali się z lekarzem prowadzącym.

Zmiany w zapisie EKG

Panobinostat może wydłużać repolaryzację komór serca (odstęp QT).

W badaniu klinicznym III fazy po podaniu produktu leczniczego Farydak w dawce 20 mg w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem nie zgłaszano epizodów wydłużenia QTcF >500 msec. Zbiorcze dane kliniczne pochodzące od ponad 500 pacjentów leczonych samym panobinostatem w wielu wskazaniach i w różnych dawkach wykazały, że częstość występowania wydłużenia odstępu QTc stopnia 3. wg CTC (QTcF >500 msec) wyniosła łącznie około 1% oraz 5% i więcej po podaniu dawki 60 mg lub większej; nie obserwowano epizodów *torsades de pointes*.

Z dodatkowej analizy wynika, że ryzyko wydłużenia QTc nie wzrasta z czasem (patrz punkt 4.2).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Farydak wartość QTcF powinna wynosić <480 msec.

Przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w czasie trwania terapii należy prowadzić odpowiednie monitorowanie stężenia elektrolitów (np. potasu, magnezu i fosforu) oraz zapisu EKG, zwłaszcza u pacjentów z ciężkim działaniem niepożądanym dotyczącym układu pokarmowego (patrz punkt 4.2).

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Farydak u pacjentów z już występującym wydłużeniem QTc lub z istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia wydłużenia QTc. Odnosi się to do pacjentów:

- z zespołem długiego odstępu QT.
- z niekontrolowaną lub istotną chorobą serca, w tym niedawno przebytym zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, niestabilną dławicą piersiową lub klinicznie istotną bradykardią.

Należy zachować ostrożność podając jednocześnie produkty lecznicze, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.5).

W przypadku jednoczesnego stosowania leków mogących zwiększać stężenia panobinostatu w osoczu, takich jak silne inhibitory CYP3A4, konieczne jest dostosowanie dawki (patrz punkt 4.5 i 4.2).

Hepatotoksyczność

Podczas leczenia panobinostatem zgłaszano występowanie u pacjentów zaburzeń czynności wątroby, głównie łagodnego, przemijającego zwiększenia aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej.

Przed rozpoczęciem leczenia i regularnie podczas terapii należy monitorować czynność wątroby. Jeśli wyniki badań czynności wątroby będą nieprawidłowe wg klasyfikacji NCI-CTEP, zaleca się dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz badania kontrolne aż do czasu, gdy nieprawidłowe wartości unormują się lub powrócą do stanu sprzed leczenia. Panobinostat nie powinien być podawany pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ze względu na brak doświadczenia i danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w tej populacji. Należy również rozważyć dostosowanie dawki bortezomibu (patrz ChPL bortezomibu i Tabela 6).

Pacjenci w podeszłym wieku

Zaleca się częstsze monitorowanie pacjentów w wieku powyżej 65 lat, zwłaszcza w kierunku małopłytkowości i toksyczności dotyczącej układu pokarmowego (patrz punkt 4.8 i punkt 4.2).

U pacjentów w wieku >75 lat można rozważyć dostosowanie dawki początkowej lub schematu podawania pozostałych leków w leczeniu skojarzonym, w zależności od ogólnego stanu pacjenta i chorób współistniejących (patrz punkt 4.2).

Silne induktory CYP3A4

Silne induktory mogą zmniejszać skuteczność panobinostatu, dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4, w tym między innymi karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfabutyny, ryfampicyny i ziela dziurawca (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.5).

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję przez trzy miesiące po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.5 i 4.6 oraz ChPL bortezomibu i deksametazonu). Kobiety stosujące antykoncepcję hormonalną powinny dodatkowo stosować metodę bariery antykoncepcyjnej.

Niedoczynność tarczycy

W badaniu D2308 u 8 z 381 pacjentów leczonych panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem zgłaszano zdarzenia niedoczynności tarczycy, z których 2 wymagały leczenia. W zależności od wskazań klinicznych należy kontrolować czynność tarczycy i przysadki przez oznaczenie stężenia hormonów (np. wolnej T4 i TSH) (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przemiany metaboliczne produktu leczniczego Farydak zachodzą szlakami niecytochromowymi i cytochromowymi. Około 40% panobinostatu jest metabolizowane za pośrednictwem CYP3A4. Metabolizm za pośrednictwem CYP2D6 i 2C19 był mniej znaczący. Dlatego produkty lecznicze mogące wpływać na aktywność enzymu CYP3A4 mogą zmieniać farmakokinetykę panobinostatu. Panobinostat jest substratem P-gp.

Substancje mogące zwiększać stężenie panobinostatu w osoczu

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 20 mg panobinostatu i ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A, spowodowało 1,6-krotne oraz 1,8-krotne zwiększenie odpowiednio C_{max} i AUC panobinostatu w porównaniu do sytuacji, gdy panobinostat był podawany w monoterapii.

U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze będące silnymi inhibitorami CYP3A i (lub) Pgp, w tym m. in. ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, rytonawir, sakwinawir, telitromycynę, posakonazol i nefazodon, dawkę panobinostatu należy zmniejszyć (patrz punkt 4.2).

Należy poinformować pacjentów o powstrzymaniu się od spożywania owoców karamboli, grejpfruta, soku grejpfrutowego, granatów i soku z granatów, ponieważ wiadomo, że hamują one aktywność enzymów cytochromu P450 3A i mogą zwiększać biodostępność panobinostatu.

Substancje mogące zmniejszać stężenie panobinostatu

Około 40% panobinostatu jest metabolizowana za pośrednictwem CYP3A4. W badaniach klinicznych ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), AUC panobinostatu zmniejszyło się o około 20% pod wpływem jednoczesnego podania deksametazonu, będącego łagodnym/umiarkowanym induktorem CYP3A4 zależnym od dawki. Należy oczekiwać, że działanie silnych induktorów będzie większe oraz, że będą one mogły zmniejszyć skuteczność panobinostatu, dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4, w tym m. in. karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfabutyny, ryfampicyny i ziela dziurawca (*Hypericum perforatum*).

Substancje, których stężenia w osoczu mogą zwiększać się pod wpływem panobinostatu

Panobinostat zwiększał C_{max} i AUC dekstrometorfanu (substratu CYP2D6) odpowiednio o 1,8 i 1,6 razy i nie można wykluczyć, że efekt ten może być bardziej nasilony wobec substratu CYP2D6 o większej wrażliwości. Należy unikać stosowania panobinostatu u pacjentów przyjmujących substraty CYP2D6 o wąskim indeksie terapeutycznym (w tym m.in. pimozyd). Gdy produkt leczniczy Farydak jest podawany jednocześnie z wrażliwymi substratami CYP2D6 (np. atomoksetyną, dekstrometorfanem, metoprololem, nebiwololem, perfenazyną i pimozydem), należy ustalać dawkę poszczególnych substratów CYP2D6 w zależności od tolerancji leczenia przez pacjenta i często monitorować pacjentów w celu wykrycia działań niepożądanych.

Substancje, których stężenie w osoczu może być zmniejszone pod wpływem panobinostatu

Hormonalne środki antykoncepcyjne
Obecnie nie wiadomo, czy panobinostat może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Ponadto, podczas stosowania panobinostatu jednocześnie z deksametazonem, o którym wiadomo, że jest słabym lub umiarkowanym induktorem CYP3A4 oraz innych enzymów i białek transportujących, należy wziąć pod uwagę ryzyko zmniejszenia skuteczności środków antykoncepcyjnych. Kobiety stosujące antykoncepcję hormonalną powinny dodatkowo stosować metodę barierową antykoncepcji.

Nie ma dostępnych danych pozwalających wykluczyć ryzyko, że panobinostat może być słabym induktorem enzymu CYP3A4 w przewodzie pokarmowym. Może to potencjalnie skutkować nieznacznie zmniejszoną ekspozycją na wrażliwe substraty CYP3A4.

Przewidywane interakcje farmakodynamiczne

Wydłużenie odstępu QT
Dane niekliniczne i kliniczne wskazują, że panobinostat ma zdolność wydłużania odstępu QT. Jednoczesne stosowanie przeciwarytmicznych produktów leczniczych (w tym m. in. amiodaronu, dyzopiramidu, prokainamidu, chinidyny i sotalolu) oraz innych substancji, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT (w tym m. in. chlorochiny, halofantryny, klarytromycyny, metadonu, moksyfloksacyny, beprydylu i pimozydu) nie jest zalecane. Leki przeciwwymiotne o znanym ryzyku

wydłużenia odstępu QT takie jak dolasetron, granisetron, ondansetron i tropisetron powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Na podstawie wyników badań na zwierzętach prawdopodobieństwo, że panobinostat zwiększa ryzyko zarówno zgonu płodu, jak i wad rozwojowych kośćca podczas stosowania u kobiet w ciąży jest wysokie. U kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia produktem Farydak i muszą one stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez trzy miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Farydak. Kobiety stosujące antykoncepcję hormonalną powinny dodatkowo stosować metodę barierową antykoncepcji.

Ze względu na cytostatyczny/cytotoksyczny mechanizm działania panobinostat może oddziaływać na jakość nasienia powstałego podczas leczenia. Mężczyźni aktywni seksualnie przyjmujący Farydak oraz ich partnerki powinni stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w czasie, gdy mężczyzna przyjmuje leczenie panobinostatem i przez sześć miesięcy po przyjęciu przez niego ostatniej dawki produktu leczniczego Farydak.

Podczas jednoczesnego podawania panobinostatu i deksametazonu, o którym wiadomo, że jest słabym lub umiarkowanym induktorem CYP3A4, a także innych enzymów i białek transportujących, należy wziąć pod uwagę ryzyko zmniejszonej skuteczności hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Ponadto, obecnie nie wiadomo, czy panobinostat może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych i dlatego kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne powinny dodatkowo używać metod barierowych antykoncepcji.

Ciąża

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Farydak u pacjentek w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję oraz szkodliwy wpływ na zarodek i płód (patrz punkt 5.3). Z uwagi na cytostatyczny/cytotoksyczny mechanizm działania panobinostatu możliwe ryzyko dla płodu jest wysokie. Produkt leczniczy Farydak powinien być stosowany podczas ciąży wyłącznie w sytuacji, gdy spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko dla płodu. Jeśli lek jest stosowany podczas ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania tego leku, należy ją poinformować o ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy panobinostat przenika do mleka kobiecego. Biorąc pod uwagę cytostatyczny/cytotoksyczny mechanizm działania panobinostatu, karmienie piersią jest przeciwwskazane podczas leczenia produktem leczniczym Farydak (patrz punkt 4.3).

Płodność

Wyniki badań nieklinicznych wskazują, że leczenie produktem leczniczym Farydak może mieć niekorzystny wpływ na płodność mężczyzn (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Farydak może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Po podaniu produktu leczniczego Farydak mogą wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania panobinostatu poddano ocenie u łącznej liczby 451 pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim) leczonych panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz u łącznej liczby 278 pacjentów leczonych panobinostatem w monoterapii.

Poniższe dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z badania klinicznego III fazy (Panorama 1), w którym uczestniczyło 381 pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim) leczonych panobinostatem w dawce 20 mg raz na dobę trzy razy w tygodniu, z 2 tygodniami podawania leku i 1 tygodniem przerwy, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.
Mediana czasu trwania ekspozycji na badane leczenie podczas tego badania wyniosła 5,0 miesięcy. U 15,7% pacjentów ekspozycja na badane leczenie wyniosła ≥48 tygodni.

Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były: biegunka, uczucie zmęczenia, nudności i wymioty.

Hematologiczne działania toksyczne występujące podczas leczenia obejmowały małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenię i limfopenię.

U 1,3% pacjentów odnotowano QTcF >480 i <500 msec, a zmiana o >60 msec względem wartości początkowych miała miejsce u 0,8% pacjentów. U żadnego pacjenta nie obserwowano bezwzględnej wartości QTcF >500 msec.

Zdarzenia dotyczące serca (najczęściej migotanie przedsionków, częstoskurcz, kołatanie i częstoskurcz zatokowy) zgłaszano u 17,6% pacjentów leczonych panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z 9,8% pacjentów otrzymujących placebo w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, a omdlenia zgłaszano odpowiednio u 6,0% i 2,4% pacjentów.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od ich przyczyny, obserwowano u 36,2% pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (AE) prowadzącymi do przerwania leczenia były: biegunka (4,5%), osłabienie i uczucie zmęczenia (2,9% każde) oraz zapalenie płuc (1,3%).

Zgony występujące podczas leczenia, niezwiązane z badanym wskazaniem [szpiczak plazmocytowy (mnogi)] zgłaszano u 6,8% pacjentów otrzymujących panobinostat + bortezomib + deksametazon oraz u 3,2% pacjentów otrzymujących placebo + bortezomib + deksametazon.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych

W Tabeli 7 przedstawiono działania niepożądane leku obserwowane w badaniu III fazy (Panorama 1). Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdego układu, działania niepożądane wymieniono według częstości występowania, poczynając od najczęstszych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, przy każdym działaniu niepożądanym zaznaczono kategorię częstości występowania zgodnie z następującą konwencją (CIOMS III): bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 7 obejmuje działania niepożądane leku, które występują z powodu dodania panobinostatu do leczenia skojarzonego bortezomibem i deksametazonem. Podana kategoria częstości odnosi się do leczenia skojarzonego wszystkimi tymi produktami leczniczymi, tj. panobinostatem + bortezomibem + deksametazonem. Informacje o działaniach niepożądanych związanych z leczeniem

bortezomibem lub deksametazonem znajdują się w odpowiednich ChPL.

Tabela 7 Działania niepożądane panobinostatu obserwowane u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim) w badaniu III fazy

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość występowania**	**Działanie niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc
	Często	Wstrząs septyczny, zakażenie układu moczowego, zakażenie wirusowe, opryszczka jamy ustnej, zapalenie okrężnicy spowodowane przez *Clostridium difficile*, zapalenie ucha środkowego, zapalenie tkanki łącznej, posocznica, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie dolnych dróg oddechowych, kandydoza
	Niezbyt często	Grzybicze zapalenie płuc, wirusowe zapalenie wątroby typu B, grzybica kropidlakowa (aspergiloza)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego[a]	Bardzo często	Pancytopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, limfopenia
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	Niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszony apetyt, hipofosfatemia [a], hiponatremia [a], hipokaliemia [a]
	Często	Hiperglikemia, odwodnienie, hipoalbuminemia, zatrzymanie płynów, hiperurykemia, hipokalcemia, hipomagnezemia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy, ból głowy
	Często	Krwotok śródczaszkowy, omdlenie, drżenie, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	Często	Krwotok spojówkowy
Zaburzenia serca	Często	Bradykardia, migotanie przedsionków, częstoskurcz zatokowy, częstoskurcz, kołatania
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Niedociśnienie
	Często	Nadciśnienie, krwiak, niedociśnienie ortostatyczne
	Niezbyt często	Wstrząs krwotoczny
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel, duszność
	Często	Niewydolność oddechowa, rzężenia, świsty, krwawienie z nosa
	Niezbyt często	Krwotok płucny, krwioplucie
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, niestrawność
	Często	Krwotok z przewodu pokarmowego, obecność świeżej krwi w kale, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie czerwieni warg, wzdęcie brzucha, suchość jamy ustnej, wzdęcia z oddawaniem gazów
	Niezbyt często	Zapalenie okrężnicy, krwawe wymioty, ból żołądka i jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zaburzenia czynności wątroby, hiperbilirubinemia[a]

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Zmiany skórne, wysypka, rumień
	Niezbyt często	Wybroczyny
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Obrzęk stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Niewydolność nerek, krwiomocz, nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia, obrzęki obwodowe, gorączka, osłabienie
	Często	Dreszcze, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała
	Często	Wzrost stężenia mocznika we krwi, zmniejszenie wskaźnika przesączania kłębuszkowego, wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, wzrost stężenia kreatyniny we krwi [a], wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej SGPT (AlAT) [a], wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej SGOT (AspAT) [a]

[a] Częstość na podstawie wartości laboratoryjnych

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia żołądka i jelit
Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą toksyczne działania dotyczące układu pokarmowego, głównie biegunka, nudności i wymioty. Jednak przerwanie leczenia z powodu tych działań zgłaszano u względnie małego odsetka pacjentów, wynoszącego 4,5% w przypadku biegunki oraz po 0,5% w przypadku nudności i wymiotów. Należy poinformować pacjentów o konieczności skontaktowania się z lekarzem prowadzącym w razie wystąpienia ciężkiej toksyczności dotyczącej układu pokarmowego, mogących wymagać dostosowania dawki lub przerwania leczenia (patrz punkt 4.4).

Małopłytkowość
Ze względu na charakterystykę szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) oraz znane hematotoksyczne działanie panobinostatu i bortezomibu stosowanego w skojarzeniu z panobinostatem, często obserwowano małopłytkowość o ciężkim nasileniu. Małopłytkowość stopnia 3. lub 4. wg CTC występowała u 256 pacjentów, a mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła jeden miesiąc. Małopłytkowość jest jednak odwracalna (mediana czasu do jej ustąpienia wynosi 12 dni) i zazwyczaj postępowanie polega na dostosowaniu dawki i przerwaniu leczenia z przetoczeniem płytek krwi lub bez (patrz punkt 4.4). Transfuzje płytek krwi podczas leczenia otrzymało 33,3% pacjentów z grupy leczonej panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz 10,3% pacjentów z grupy, której podawano placebo w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.

Małopłytkowość rzadko prowadzi do zakończenia leczenia (1,6% pacjentów). U większości pacjentów z małopłytkowością nie doszło do krwotoku. U 20,7% pacjentów wystąpił krwotok, najczęściej krwawienie z nosa (4,7%), krwiak (2,6%) i krwotok spojówkowy (2,1%). Krwotoki stopnia 3. lub 4. wg CTC zgłaszano u 4,2% pacjentów, najczęściej były to krwawienia z przewodu pokarmowego. Pięciu pacjentów (1,3%) zmarło z powodu zdarzeń w przebiegu krwotoku. Wśród pacjentów, którzy zmarli z powodu krwotoku u jednego pacjenta występowała małopłytkowość stopnia 4., u trzech pacjentów – małopłytkowość stopnia 3., a u 1 pacjenta – małopłytkowość stopnia 1.

Neutropenia
Neutropenia była często zgłaszana na podstawie wyników badań laboratoryjnych wykonywanych podczas badania (neutropenia wszystkich stopni: 75%). Większość nowych przypadków ciężkiej neutropenii było stopnia 3. (28%), ze znacznie mniejszą liczbą przypadków stopnia 4. (6,6%). Chociaż neutropenia występowała u wielu pacjentów, gorączkę neutropeniczną odnotowano tylko u niewielkiej liczby osób (1,0%, zarówno wszystkich stopni wg CTC, jak i stopnia 3. i 4.). Pacjenci z neutropenią są

bardziej narażeni na zakażenia, głównie zakażenia górnych dróg oddechowych lub zapalenie płuc. Tylko 0,3% pacjentów zostało wycofanych z leczenia z powodu neutropenii.

Uczucie zmęczenia i osłabienie
Uczucie zmęczenia i osłabienie zgłaszano odpowiednio u 41,2% i 22,0% pacjentów. Uczucie zmęczenia stopnia 3. wg CTC zgłaszano u 15,7% pacjentów, a stopnia 4. u 1,3%. Osłabienie stopnia 3. obserwowano u 9,4% pacjentów, a osłabienie stopnia 4. wg CTC nie wystąpiło u żadnego pacjenta. Leczenie zakończono u 2,9% pacjentów z powodu uczucia zmęczenia i osłabienia.

Zakażenia
Pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim) podlegają ryzyku zakażeń. Potencjalnymi czynnikami, które mogą przyczyniać się do tego stanu są: wcześniejsza chemioterapia, przeszczepienie komórek macierzystych, charakterystyka choroby oraz neutropenia lub limfopenia związane z leczeniem produktem leczniczym Farydak. Do najczęściej zgłaszanych zakażeń należą zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc oraz zapalenie części nosowej gardła. Zgłaszano przypadki zgonów w wyniku zapalenia płuc lub posocznicy. Zakończenie leczenia spowodowane zakażeniami zgłaszano u 5% pacjentów.

Wydłużenie odstępu QT i nieprawidłowy zapis EKG
Obserwowano wydłużenie odstępu QTc, głównie o nasileniu łagodnym: odstęp QTcF >450 msec i ≤480 msec zgłaszano u 10,8% pacjentów, przy maksymalnym wzroście o >30 msec i ≤60 msec względem wartości wyjściowych u 14,5% pacjentów. QTcF >500 msec nie wystąpił u żadnego pacjenta.

U pacjentów leczonych panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem zgłaszano nieprawidłowe zapisy EKG (elektrokardiografii), obejmujące głównie obniżenie odcinka ST-T (21,7%) oraz zmiany w załamku T (39,6%). Niezależnie od chronologii zdarzeń, omdlenia zgłaszano u 9% pacjentów z obniżeniem odcinka ST-T, u 7,2% pacjentów ze zmianami w załamku T i u 4,9% pacjentów bez żadnej z tych nieprawidłowości w zapisie EKG. Podobnie, chorobę niedokrwienną serca (w tym zawał i niedokrwienie mięśnia sercowego) zgłaszano u 4,5% pacjentów z obniżeniem odcinka ST-T, u 4,8% pacjentów ze zmianami w załamku T i u 2,7% pacjentów bez tych nieprawidłowości w zapisie EKG.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Częstość występowania zgonów niezwiązanych ze wskazaniem analizowanym w badaniu wyniosła 8,8% u pacjentów w wieku ≥65 lat w porównaniu z 5,4% u pacjentów w wieku <65 lat.

Działania niepożądane będące przyczyną trwałego zakończenia leczenia wystąpiły u 30%, 44% i 47% pacjentów odpowiednio w wieku <65 lat, 65-75 lat i ≥75 lat. Do zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 obserwowanych częściej u pacjentów należały (wartości procentowe przedstawiono odpowiednio dla pacjentów w wieku <65 lat, 65-75 lat i ≥75 lat): małopłytkowość (60%, 74% i 91%), niedokrwistość (16%, 17% i 29%), biegunka (21%, 27% i 47%) oraz uczucie zmęczenia (18%, 28% i 47%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Aleje Jerozolimskie 181C
02 - 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem zgłaszanym podczas badań klinicznych jest ograniczone. Obserwowane działania niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa leku, a występujące zdarzenia dotyczyły głównie zaburzeń hematologicznych i żołądkowo-jelitowych, takich jak małopłytkowość, pancytopenia, biegunka, nudności, wymioty i jadłowstręt. W przypadku przedawkowania należy rozpocząć monitorowanie czynności serca oraz ocenę stężenia elektrolitów i liczby płytek krwi, a także wdrożyć niezbędne leczenie podtrzymujące. Nie wiadomo, czy panobinostat jest usuwany z ustroju podczas dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne środki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX42

Mechanizm działania

Farydak jest inhibitorem deacetylazy histonowej (HDAC) hamującym aktywność enzymatyczną enzymów HDAC w stężeniach nanomolarnych. Enzymy HDAC katalizują usuwanie grup acetylowych z reszt lizynowych histonów i pewnych białek niehistonowych. Zahamowanie aktywności HDAC skutkuje nasileniem acetylacji białek histonowych, zmianą epigenetyczną powodującą relaksację chromatyny, co prowadzi do aktywacji transkrypcji. *In vitro* panobinostat powodował kumulację acetylowanych histonów i innych białek, co prowadziło do zatrzymania cyklu komórkowego i (lub) apoptozy niektórych zmienionych komórek. W przeszczepach międzygatunkowych pobranych od myszy leczonych panobinostatem obserwowano zwiększone stężenia acetylowanych histonów. Panobinostat wykazuje większe działanie cytotoksyczne względem komórek nowotworowych niż wobec komórek prawidłowych.

Działanie farmakodynamiczne

Leczenie komórek nowotworowych panobinostatem powodowało zależny od dawki wzrost acetylacji histonów H3 i H4 zarówno *in vitro*, jak i w nieklinicznych zwierzęcych modelach przeszczepów międzygatunkowych, wykazując działanie hamujące w miejscach docelowych. Ponadto, ekspozycja na panobinostat powodowała wzmożoną ekspresję genu supresorowego p21CDKNIA (inhibitora kinaz cyklinozależnych 1/p21), będącego główną substancją pośredniczącą w zatrzymaniu i różnicowaniu fazy G1.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczna u pacjentów z nawrotowym lub nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim) (Badanie D2308 – Panorama 1)
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oceniano w randomizowanym, podwójnie ślepym, wieloośrodkowym badaniu III fazy kontrolowanym placebo u pacjentów z nawrotowym lub nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali 1-3 linii leczenia.

Pacjenci otrzymywali panobinostat (w dawce 20 mg doustnie raz na dobę, trzy razy w tygodniu, wg schematu dawkowania z 2 tygodniami leczenia i 1 tygodniem przerwy), w skojarzeniu z bortezomibem (w dawce 1,3 mg/m^2 pc. we wstrzyknięciu dożylnym) i deksametazonem (w dawce 20 mg). Leczenie podawano przez maksymalnie 16 cykli (patrz Tabela 1 i 2).

Pacjentów w łącznej liczbie 768 zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej panobinostat + bortezomib + deksametazon (n=387) lub do grupy otrzymującej placebo + bortezomib + deksametazon (n=381), ze stratyfikacją według wcześniejszego stosowania bortezomibu [Tak (n=336

(43,8%)), Nie (n=432 (56,3%))] i liczby wcześniej stosowanych linii leczenia przeciwszpiczakowego [1 linia leczenia (n=352 (45,8%)), 2 do 3 linii leczenia (n=416 (54,2%))]. Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby były zrównoważone i porównywalne w obu grupach badania.

Mediana wieku wyniosła 63 lata, zakres 28-84; 42,1% pacjentów było w wieku ponad 65 lat. W badaniu uczestniczyło łącznie 53,0% mężczyzn. Pacjenci rasy kaukaskiej stanowili 65,0% populacji badania, pacjenci rasy azjatyckiej 30,2%, a pacjenci rasy czarnej 2,9%. U 93% pacjentów odnotowano wynik 0-1 w skali sprawności ECOG. Mediana liczby wcześniej stosowanych linii leczenia wyniosła 1,0. U ponad połowy pacjentów (57,2%) przeprowadzono wcześniej przeszczepienie komórek macierzystych, a 62,8% pacjentów doświadczyło nawrotu choroby po wcześniejszym zastosowaniu terapii przeciwnowotworowych (np. melfalanem u 79,6%, deksametazonem u 81,1%, talidomidem u 51,2%, cyklofosfamidem u 45,3%, bortezomibem u 43,0%, bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem u 37,8%, lenalidomidem u 20,4%). U ponad jednej trzeciej (35,8%) pacjentów stwierdzono nawrót i oporność choroby na wcześniejsze leczenie.

Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 28,75 miesiąca w grupie otrzymującej panobinostat + bortezomib + deksametazon oraz 29,04 miesiąca w grupie otrzymującej placebo + bortezomib + deksametazon.

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie bez progresji choroby (PFS) według zmodyfikowanych kryteriów Europejskiej Grupy ds. Transplantacji Szpiku Kostnego (ang. *European Bone Marrow Transplant Group*, mEBMT) i wg oceny badacza. W całkowitej populacji pacjentów PFS w oparciu o pełną analizowaną grupę (ang. *full analysis set*, FAS) było statystycznie znamiennie różne w obu grupach leczenia (wartość p<0,0001 w stratyfikowanym logarytmicznym teście log-rang, przy szacunkowej 37% redukcji ryzyka w grupie otrzymującej panobinostat + bortezomib + deksametazon w porównaniu z grupą otrzymującą placebo + bortezomib + deksametazon [współczynnik ryzyka HR: 0,63 (95% CI: 0,52; 0,76)]. Mediana PFS (95% CI) wyniosła odpowiednio 12,0 miesięcy (10,3; 12,9) oraz 8,1 miesięcy (7,6; 9,2).

Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS). Przeżycie całkowite nie było statystycznie znamienne między obiema grupami leczenia. Mediana OS wyniosła: 40,3 miesiąca w grupie leczonej panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz 35,8 miesięcy w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem [HR: 0,94 (95% Cl: 0,78; 1,14)].

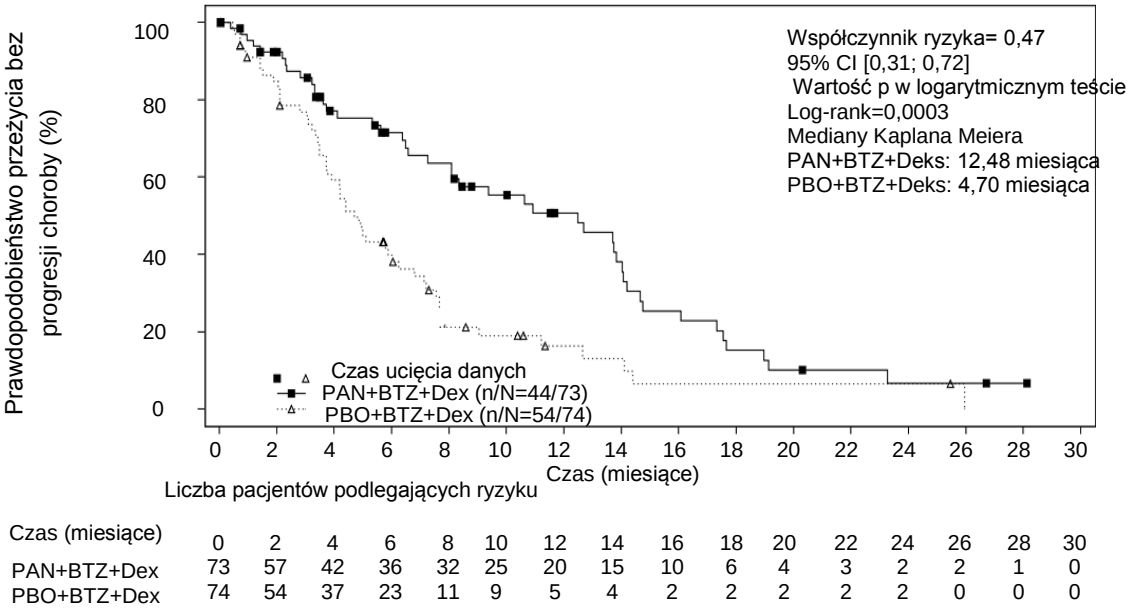
W predefiniowanej podgrupie pacjentów, którzy wcześniej otrzymali leczenie bortezomibem i lekiem immunomodulującym (n=193), 76% pacjentów otrzymało wcześniej przynajmniej dwa schematy leczenia. W tej podgrupie pacjentów (n=147) mediana czasu trwania leczenia wyniosła 4,5 miesiąca w grupie otrzymującej panobinostat + bortezomib + deksametazon oraz 4,8 miesiąca w grupie otrzymującej placebo + bortezomib + deksametazon. Mediana PFS (95% CI) wyniosła 12,5 miesiąca (7,26,; 14,03) w grupie leczonej panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz 4,7 miesiąca (3,71; 6,05) w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem [HR: 0,47 (0,31; 0,72)]. U tych pacjentów mediana stosowanych wcześniej terapii wyniosła 3. Wyniki dotyczące skuteczności zostały podsumowane w Tabeli 8, a krzywe Kaplana-Meiera dla PFS przedstawiono na Rysunku 2.

Tabela 8 Przeżycie bez progresji choroby u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący

	Farydak bortezomib i deksametazon n=73	Placebo bortezomib i deksametazon n=74
Przeżycie bez progresji choroby		
Mediana, miesiące [95% CI]	12,5 [7,26; 14,03]	4,7 [3,71; 6,05]
Współczynnik ryzyka [95% CI][1]	0,47 (0,31; 0,72)	

[1] Współczynnik ryzyka obliczono na podstawie stratyfikowanego modelu Coxa

Rysunek 2 Wykres Kaplana-Meiera dotyczący przeżycia bez progresji choroby u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący



Liczba pacjentów podlegających ryzyku

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

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

W podgrupie pacjentów, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący (n=147) całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR – *overall response rate*) według zmodyfikowanych kryteriów EBMT wyniósł 59% w grupie leczonej panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz 39% w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Wskaźniki odpowiedzi podano w Tabeli 9.

Tabela 9 Wskaźniki odpowiedzi u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący

	Farydak bortezomib i deksametazon n=73	**Placebo bortezomib i deksametazon n=74**
Całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR) [95% CI]	43 (59%) (46,8; 70,3)	29 (39%) (28; 51,2)
Odpowiedź całkowita (CR – *complete response*)	6 (8%)	0
Prawie całkowita odpowiedź (nCR – *near complete response*)	10 (14%)	6 (8%)
Odpowiedź częściowa	27 (37%)	23 (31%)

Skuteczność kliniczna u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim) opornym na leczenie bortezomibem (Badanie DUS71 – Panorama 2)

Badanie DUS71 było dwuetapowym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem II fazy z jedną grupą leczenia, w którym doustny panobinostat (20 mg) w skojarzeniu z bortezomibem (1,3 mg/m^2 pc.) i deksametazonem (20 mg) podawano 55 pacjentom z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), u których stwierdzono oporność na leczenie bortezomibem i którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia. Warunkiem koniecznym udziału w badaniu była wcześniejsza ekspozycja na lek immunomodulujący (lenalidomid lub talidomid). Oporność na bortezomib definiowano jako progresję choroby w czasie leczenia bortezomibem lub w ciągu 60 dni od ostatniej linii leczenia zawierającej bortezomib.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była ocena całkowitego wskaźnika odpowiedzi (ORR) po 8 cyklach leczenia, z zastosowaniem kryteriów mEBMT.

Pacjenci byli wcześniej intensywnie leczeni i otrzymali wiele linii leczenia (mediana: 4; zakres: 2-11). Bortezomib był wcześniej stosowany u wszystkich 55 pacjentów, a także przyjmowali oni wcześniej co najmniej jeden lek immunomodulujący (lenalidomid: 98,2%, talidomid: 69,1%). U większości pacjentów wykonano wcześniej transplantację (63,6%).

Mediana czasu trwania ekspozycji na badane leczenie wyniosła 4,6 miesięcy (zakres: 0,1-24,1 miesiąca). Pacjenci uzyskali ORR [≥PR (odpowiedź częściowa)] wynoszący 34,5% i 52,7% [≥ MR (odpowiedź minimalna)]. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 1,4 miesiąca, a mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 6,0 miesięcy. Mediana OS wyniosła 17,5 miesiąca.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w szpiczaku plazmocytowym (mnogim) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Panobinostat jest szybko i niemal całkowicie wchłaniany, a T_{max} jest osiągany w ciągu 2 godzin od doustnego podania pacjentom z zaawansowanym nowotworem złośliwym. Bezwzględna biodostępność panobinostatu po podaniu doustnym wyniosła około 21%. Po podaniu doustnym farmakokinetyka panobinostatu ma charakterystykę liniową w zakresie dawek 10-30 mg, ale po

większych dawkach AUC wzrasta w stopniu mniejszym niż proporcjonalnie do dawki.

Wielkość AUC panobinostatu oraz zmienność między pacjentami pozostawała niezmieniona podczas przyjmowania leku z pokarmem lub bez, natomiast stężenie C_{max} ulegało zmniejszeniu o <45%, a T_{max} wydłużało się o 1 do 2,5 godzin pod wpływem pokarmu (tj. zarówno po spożyciu zwykłego, jak i bogatotłuszczowego śniadania). Ponieważ pokarm nie miał wpływu na ogólną biodostępność panobinostatu (AUC), u pacjentów z nowotworem złośliwym lek może być podawany niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Panobinostat wiąże się z białkami osocza ludzkiego w stopniu umiarkowanym (w około 90%). Jego frakcja w erytrocytach wynosi 0,60 *in vitro*, niezależnie od stężenia. Objętość dystrybucji panobinostatu w stanie stacjonarnym (Vss) wynosi około 1 000 litrów na podstawie szacunkowych obliczeń parametrów końcowych w analizie farmakokinetyki populacyjnej.

Metabolizm

Panobinostat jest intensywnie metabolizowany, a duża część dawki jest metabolizowana zanim dotrze do krążenia ogólnego. Właściwe szlaki przemian metabolicznych uczestniczące w biotransformacji panobinostatu to procesy redukcji, hydrolizy, utleniania i glukuronidacji. Metabolizm oksydacyjny panobinostatu odgrywał mniej istotną rolę, odpowiadając za eliminację około 40% dawki. Głównym enzymem oksydacyjnym jest cytochrom P450 3A4 (CYP3A4), przy potencjalnie mniejszym udziale CYP2D6 i 2C19.

Panobinostat stanowił 6 do 9% ekspozycji leku w osoczu. Uważa się, że substancja macierzysta jest odpowiedzialna za ogólne działania farmakologiczne panobinostatu.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki [^{14}C] panobinostatu pacjentom 29 do 51% podanej radioaktywności jest wydalane z moczem, a 44 do 77% z kałem. Panobinostat w postaci niezmienionej stanowił <2,5% dawki w moczu i <3,5% dawki w kale. Pozostałość to metabolity. Pozorny nerkowy klirens panobinostatu (CL_R/F) wahał się od 2,4 do 5,5 l/h. Okres półtrwania panobinostatu w fazie końcowej wynosi około 37 godzin na podstawie szacunkowej oceny parametrów końcowych w analizie farmakokinetyki populacyjnej.

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież
Panobinostat nie był oceniany u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim) w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku
W badaniu klinicznym III fazy 162 z 387 pacjentów było w wieku 65 lat i starszym. AUC panobinostatu w osoczu pacjentów w wieku 65 lat lub młodszych było podobne jak u pacjentów w wieku ponad 65 lat w zbiorczej analizie badań z panobinostatem podawanym w monoterapii w zakresie dawek od 10 mg do 80 mg.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę panobinostatu oceniano w badaniu I fazy z udziałem 24 pacjentów z guzami litymi i różnym stopniem zaburzeń czynności wątroby. Łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności wątroby wg klasyfikacji NCI-CTEP powodowały wzrost AUC panobinostatu w osoczu odpowiednio o 43% i 105%. Nie ma danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę panobinostatu oceniano w badaniu I fazy z udziałem 37 pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi i różnym stopniem zaburzeń czynności nerek. Łagodne, umiarkowane i ciężkie zaburzenia czynności nerek określane na podstawie klirensu kreatyniny z moczem nie powodowały wzrostu AUC panobinostatu w osoczu w grupach pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym

Stwierdzono, że głównymi docelowymi narządami działań toksycznych po podaniu panobinostatu szczurom i psom był układ erytropoetyczny, mielopoetyczny i limfatyczny. Zmiany w tarczycy, w tym zmiany w stężeniu hormonów u psów [zmniejszenie stężenia trójjodotyroniny (T3)] i u szczurów [zmniejszenie stężenia trójjodotyroniny (T3), tyroksyny (T4) (samce) i tyreotropiny (TSH)] obserwowano przy ekspozycjach odpowiadających 0,07-2,2 wartości AUC u ludzi.

Działanie rakotwórcze i mutagenne

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości z panobinostatem. Panobinostat wykazywał działanie mutagenne w teście Amesa, powodował endoreduplikację w limfocytach krwi obwodowej człowieka *in vitro* oraz uszkodzenie DNA w badaniu COMET *in vivo* na mysich komórkach chłoniaka L5178Y, co przypisuje się farmakologicznemu mechanizmowi działania leku.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

U samic szczura obserwowano nasilenie wczesnych resorpcji (dawki ≥30 mg/kg mc.). Zanik gruczołu krokowego z towarzyszącym mu zmniejszeniem ziarnistości wydzielniczych, zwyrodnienie jąder, oligospermię i zwiększoną ilość pozostałości komórkowych w najądrzu obserwowano u psów przy ekspozycjach odpowiadających 0,41-0,69 wartości AUC u ludzi i zmiany te nie były w pełni odwracalne po 4-tygodniowym okresie bez leczenia.

Na podstawie danych z badań na zwierzętach przewiduje się, że prawdopodobieństwo zwiększenia ryzyka zgonu płodu i zaburzeń rozwoju kośćca pod wpływem panobinostatu jest duże. Śmiertelność zarodka i płodu oraz nasilenie anomalii w obrębie kośćca (obecność dodatkowych segmentów mostka, dodatkowych żeber, zwiększenie liczby drobnych zmian szkieletowych, opóźnienie kostnienia i zmienność dotycząca segmentów mostka) obserwowano przy ekspozycji przekraczającej 0,25 wartości AUC u ludzi.

W badaniach na zwierzętach nie oceniano wpływu panobinostatu na przebieg porodu oraz rozwój pourodzeniowy i dojrzewanie potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Stearynian magnezu
Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana (kukurydziana)

Otoczka kapsułki

Farydak 10 mg kapsułki, twarde
Żelatyna
Dwutlenek tytanu (E171)
Błękit brylantowy FCF (E133)
Tlenek żelaza, żółty (E172)

Farydak 15 mg kapsułki, twarde
Żelatyna
Dwutlenek tytanu (E171)
Tlenek żelaza, żółty (E172)
Tlenek żelaza, czerwony (E172)

Farydak 20 mg kapsułki, twarde
Żelatyna
Dwutlenek tytanu (E171)
Tlenek żelaza, czerwony (E172)

Tusz drukarski

Tlenek żelaza, czarny (E172)
Glikol propylenowy (E1520)
Polewa szelakowa

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry wykonane z PVC/PCTFE/Aluminium zawierające 6 kapsułek.

Opakowania zawierające 6, 12 lub 24 kapsułki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Farydak 10 mg kapsułki twarde

EU/1/15/1023/001-003

Farydak 15 mg kapsułki twarde

EU/1/15/1023/004-006

Farydak 20 mg kapsułki twarde

EU/1/15/1023/007-009

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

28 sierpnia 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu