

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Farydak 10 mg σκληρά καψάκια
Farydak 15 mg σκληρά καψάκια
Farydak 20 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Farydak 10 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει άνδρη γαλακτική πανομπινιστάτη, η οποία ισοδυναμεί με 10 mg πανομπινιστάτης.

Farydak 15 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει άνδρη γαλακτική πανομπινιστάτη, η οποία ισοδυναμεί με 15 mg πανομπινιστάτης.

Farydak 20 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει άνδρη γαλακτική πανομπινιστάτη, η οποία ισοδυναμεί με 20 mg πανομπινιστάτης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο Σκληρό (καψάκιο).

Farydak 10 mg σκληρά καψάκια

Ανοιχτό πράσινο αδιαφανές καψάκιο σκληρής ζελατίνης (15,6–16,2 mm) το οποίο περιέχει λευκή έως υπόλευκη κόνι, με ακτινοειδή ένδειξη "LBH 10 mg" με μαύρη μελάνη στο καπάκι και δύο ακτινοειδείς λωρίδες με μαύρη μελάνη στο σώμα.

Farydak 15 mg σκληρά καψάκια

Πορτοκαλί αδιαφανές καψάκιο σκληρής ζελατίνης (19,1–19,7 mm) το οποίο περιέχει λευκή έως υπόλευκη κόνι, με ακτινοειδή ένδειξη "LBH 15 mg" με μαύρη μελάνη στο καπάκι και δύο ακτινοειδείς λωρίδες με μαύρη μελάνη στο σώμα.

Farydak 20 mg σκληρά καψάκια

Ερυθρό αδιαφανές καψάκιο σκληρής ζελατίνης (19,1–19,7 mm) το οποίο περιέχει λευκή έως υπόλευκη κόνι, με ακτινοειδή ένδειξη "LBH 20 mg" με μαύρη μελάνη στο καπάκι και δύο ακτινοειδείς λωρίδες με μαύρη μελάνη στο σώμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Farydak, σε συνδυασμό με μπορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη, ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον και / ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα που έχουν λάβει προηγουμένως τουλάχιστον δύο θεραπευτικά σχήματα περιλαμβανομένης της μπορτεζομίμης και ενός ανοσοτροποποιητικού παράγοντα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Farydak θα πρέπει να ξεκινά από ιατρό έμπειρο στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών θεραπειών.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της πανομπινιστάτης είναι 20 mg, λαμβανόμενα από του στόματος άπαξ ημερησίως, στις ημέρες 1, 3, 5, 8, 10 και 12 κύκλου 21 ημερών. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν αρχικά θεραπεία για οχτώ κύκλους. Συνιστάται οι ασθενείς με κλινικό όφελος να συνεχίσουν τη θεραπεία για οχτώ επιπλέον κύκλους. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας είναι έως και 16 κύκλοι (48 εβδομάδες).

Η πανομπινιστάτη χορηγείται σε συνδυασμό με μπορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη, όπως παρουσιάζεται στους Πίνακες 1 και 2. Οι πληροφορίες συνταγογράφησης της μπορτεζομίμης και της δεξαμεθαζόνης θα πρέπει να εξετάζονται πριν από την έναρξη της συνδυαστικής θεραπείας προκειμένου να εκτιμηθεί εάν απαιτείται μείωση της δόσης.

Η συνιστώμενη δόση της μπορτεζομίμης είναι 1,3 mg/m² χορηγούμενα ως ένεση. Η συνιστώμενη δόση της δεξαμεθαζόνης είναι τα 20 mg λαμβανόμενα από του στόματος με πλήρες στομάχι.

Πίνακας 1 Συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα πανομπινιστάτης σε συνδυασμό με μπορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (κύκλοι 1-8)

Κύκλοι 1-8: (Κύκλοι 3 εβδομάδων)	Εβδομάδα 1 Ημέρες						Εβδομάδα 2 Ημέρες						Εβδομάδα 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Περίοδος ανάπαυσης
Βορτεζομίμη	1			4			8			11			Περίοδος ανάπαυσης
Δεξαμεθαζόνη	1	2		4	5		8	9		11	12		Περίοδος ανάπαυσης

Πίνακας 2 Συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα πανομπινιστάτης σε συνδυασμό με μπορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (κύκλοι 9-16)

Κύκλοι 9-16: (Κύκλοι 3 εβδομάδων)	Εβδομάδα 1 Ημέρες						Εβδομάδα 2 Ημέρες						Εβδομάδα 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Περίοδος ανάπαυσης
Μπορτεζομίμη	1						8						Περίοδος ανάπαυσης
Δεξαμεθαζόνη	1	2					8	9					Περίοδος ανάπαυσης

Συστάσεις παρακολούθησης

Αριθμός κυττάρων του αίματος

Πρέπει να πραγματοποιηθεί πλήρες αιμοδιάγραμμα πριν από την έναρξη της θεραπείας με πανομπινοστάτη. Ο αρχικός αριθμός αιμοπεταλίων θα πρέπει να είναι $\geq 100 \times 10^9/l$ και ο αρχικός απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (ANC) θα πρέπει να είναι $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Το πλήρες αιμοδιάγραμμα θα πρέπει να παρακολουθείται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (συγκεκριμένα πριν από την κάθε ένεση της μπορτεζομίμπης, δηλαδή τις ημέρες 1,4,8 και 11 των κύκλων 1 έως 8 και τις ημέρες 1 και 8 των κύκλων 9 έως 16), ειδικά για τη θρομβοκυτταροπενία (βλ. παράγραφο 4.4). Πριν από την έναρξη οποιουδήποτε κύκλου θεραπείας με πανομπινοστάτη σε συνδυασμό με μπορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη, ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να είναι τουλάχιστον $\geq 100 \times 10^9/l$ (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να εξετάζεται η διενέργεια επιπλέον αιματολογικών ελέγχων κατά τη διάρκεια της «περιόδου ανάπαυσης» - π.χ. τις ημέρες 15 και/ή 18, ιδιαίτερα σε ασθενείς ≥ 65 ετών και ασθενείς με αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από $150 \times 10^9/l$.

ΗΓΚ

Η πανομπινοστάτη ενδέχεται να αυξήσει το διάστημα QTc (βλ. παράγραφο 4.4). Επομένως, το ΗΚΓ θα πρέπει να καταγράφεται πριν από την έναρξη της θεραπείας και να επαναλαμβάνεται κατά διαστήματα πριν από κάθε κύκλο θεραπείας. Το QTcF θα πρέπει να είναι < 480 msec πριν από την έναρξη της θεραπείας με την πανομπινοστάτη (βλ. στη συνέχεια την παράγραφο για τις προσαρμογές της δόσης και την παράγραφο 4.4).

Ηλεκτρολύτες αίματος

Οι ηλεκτρολύτες αίματος, ειδικά το κάλιο, το μαγνήσιο και ο φωσφόρος, θα πρέπει να μετρούνται κατά την αρχική εκτίμηση και να παρακολουθούνται κατά διαστήματα σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις, ειδικά σε ασθενείς με διάρροια. Οι μη φυσιολογικές τιμές θα πρέπει να διορθώνονται σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας

Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται πριν από τη θεραπεία και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις, ειδικά στους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Εξετάσεις λειτουργίας του θυρεοειδούς

Ήπιος υποθυρεοειδισμός αναφέρθηκε σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πανομπινοστάτη + μπορτεζομίμπη + δεξαμεθαζόνη στη μελέτη D2308, μερικοί ασθενείς χρειάστηκε να υποβληθούν σε θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4). Οι λειτουργία του θυρεοειδούς και της υπόφυσης πρέπει να παρακολουθούνται με μέτρηση των επιπέδων των ορμονών (π.χ. ελεύθερη T4 και TSH) όπως ενδείκνυται κλινικά.

Προσαρμογές της δόσης

Ενδέχεται να απαιτείται τροποποίηση της δόσης και/ή του σχήματος της θεραπείας βάσει της ατομικής ανεκτικότητας. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η κλινική κρίση σχετικά με τον τρόπο συνέχισης της θεραπείας όταν ο ασθενής εμφανίζει ανεπιθύμητη αντίδραση φαρμάκου.

Εάν απαιτείται μείωση της δόσης, η δόση της πανομπινοστάτης θα πρέπει να μειώνεται με σταδιακές μειώσεις των 5 mg (δηλ. από 20 mg έως 15 mg ή από 15 mg έως 10 mg). Η δόση δεν θα πρέπει να μειώνεται κάτω από 10 mg και θα πρέπει να τηρείται το ίδιο σχήμα θεραπείας (κύκλος θεραπείας 3-εβδομάδων).

Θρομβοκυτταροπενία

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθείται πριν από την κάθε δόση της μπορτεζομίμης. (π.χ. τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 των κύκλων 1-8, βλ. Πίνακα 1 και τις ημέρες 1 και 8 των κύκλων 9-16, βλ. Πίνακα 2). Εάν οι ασθενείς εμφανίζουν θρομβοκυτταροπενία, η πανομπινοστάτη ενδέχεται να πρέπει να διακοπεί προσωρινά και ενδέχεται να πρέπει να μειωθεί η επόμενη δόση (βλ. Πίνακα 3). Σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων $<50 \times 10^9/l$ (επιπλεγμένη με αιμορραγία) ή $<25 \times 10^9/l$, η θεραπεία με Farydak θα πρέπει να αναστέλλεται και να συνεχίζεται σε μειωμένη δόση επί ανάκαμψης σε αριθμό αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθείται τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα .έως $\geq 50 \times 10^9/l$. Ενδέχεται να απαιτούνται μεταγίσεις των αιμοπεταλίων, εάν ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4). Ενδέχεται να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας εάν η θρομβοκυτταροπενία δεν βελτιώνεται παρά τις τροποποιήσεις της θεραπείας που περιγράφηκαν παραπάνω και/ή ο ασθενής χρειάζεται επανειλημμένες μεταγίσεις αιμοπεταλίων. Επιπρόσθετα, ενδέχεται να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης της μπορτεζομίμης (βλ. Π.Χ.Π. μπορτεζομίμης και Πίνακα 3).

Πίνακας 3 Συνιστώμενες προσαρμογές δόσης για θρομβοκυτταροπενία

Βαθμός θρομβοκυτταροπενίας την ημέρα της θεραπείας	Προαρμογή της δόσης της πανομπινοστάτης	Δόση πανομπινοστάτης σε ανάκαμψη σε θρομβοκυτταροπενία βαθμού 2 ($\geq 50 \times 10^9/l$)	Προσαρμογή ή της δόσης έναρξης της μπορτεζομίμης	Δόση μπορτεζομίμης σε ανάκαμψη σε θρομβοκυτταροπενία βαθμού 2 ($\geq 50 \times 10^9/l$)	
				Παραλείπεται 1 δόση	Παραλείπονται περισσότερες από 1 δόσεις
Βαθμού 3 Αιμοπετάλια $<50 \times 10^9/l$ με αιμορραγία	Παράλειψη δόσης	Συνέχιση σε μειωμένη δόση	Παράλειψη δόσης	Συνέχιση στην ίδια δόση	Συνέχιση σε μειωμένη δόση
Βαθμού 4 Αιμοπετάλια $<25 \times 10^9/l$	Παράλειψη δόσης	Συνέχιση σε μειωμένη δόση	Παράλειψη δόσης	Συνέχιση στην ίδια δόση	Συνέχιση σε μειωμένη δόση

Γαστρεντερική τοξικότητα

Η γαστρεντερική τοξικότητα είναι πολύ συχνή στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με πανομπινοστάτη. Οι ασθενείς που εμφανίζουν διάρροια και ναυτία ή έμετο ενδέχεται να χρήζουν προσωρινής διακοπής ή μείωσης της δόσης, σύμφωνα με όσα αναφέρονται επιγραμματικά στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4 Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης επί γαστρεντερικής τοξικότητας

Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου	Βαθμός στην ημέρα της θεραπείας	Τροποποίηση της δόσης έναρξης της πανομπινοστάτης	Δόση πανομπινοστάτης επί ανάκαμψης σε ≤1ου βαθμού	Τροποποίηση της δόσης έναρξης της μπορτεζομίμπης	Δόση μπορτεζομίμπης επί ανάκαμψης σε ≤1ου βαθμού
Διάρροια	2ου βαθμού παρά τη λήψη αντιδιαρροϊκού φαρμακευτικού προϊόντος	Παράλειψη δόσης	Συνέχιση στην ίδια δόση	Παράλειψη δόσης	Συνέχιση σε μειωμένη δόση ή αλλαγή σε άπαξ εβδομαδιαίως χορήγηση
	3ου βαθμού παρά τη λήψη αντιδιαρροϊκού φαρμακευτικού προϊόντος	Παράλειψη δόσης	Συνέχιση σε μειωμένη δόση	Παράλειψη δόσης	Συνέχιση σε μειωμένη δόση ή στην ίδια δόση αλλά με άπαξ εβδομαδιαίως σχήμα
	4ου βαθμού παρά τη λήψη αντιδιαρροϊκού φαρμακευτικού προϊόντος	Οριστική διακοπή		Οριστική διακοπή	

Με το πρώτο σημείο κοιλιακής κράμπας, μαλακών κοπράνων ή έναρξης διάρροιας, συνιστάται ο ασθενής να ακολουθήσει θεραπεία με αντιδιαρροϊκό φαρμακευτικό προϊόν (π.χ. λοπεραμίδη).

Σε περίπτωση ναυτίας 3ου βαθμού ή εμέτου 3ου ή 4ου βαθμού παρά τη χορήγηση αντιεμετικού, η πανομπινοστάτη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά και να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση επί ανάκαμψης σε 1ου βαθμού.

Θα πρέπει να χορηγηθεί προφυλακτική αντιεμετική αγωγή κατά την κρίση του ιατρού και σύμφωνα με την τοπική ιατρική πράξη (βλ. παράγραφο 4.4).

Ουδετεροπενία

Η ουδετεροπενία ενδέχεται να χρήζει προσωρινής ή μόνιμης μείωσης της δόσης. Οι οδηγίες για τις διακοπές και τις μειώσεις της δόσης για την πανομπινιστάτη αναφέρονται επιγραμματικά στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5 Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για την ουδετεροπενία

Βαθμός ουδετεροπενίας στην ημέρα της θεραπείας	Τροποποίηση της δόσης έναρξης της πανομπινιστάτης	Δόση πανομπινιστάτης επί ανάκαμψης σε 2ου βαθμού ουδετεροπενία (<1,5-1,0 x 10 ⁹ /l)	Τροποποίηση της δόσης έναρξης της μπορτεζομίμης	Δόση μπορτεζομίμης επί ανάκαμψης σε 2ου βαθμού ουδετεροπενία (<1,5-1,0 x 10 ⁹ /l)
Ουδετεροπενία 3ου βαθμού (<1,0-0,5 x 10 ⁹ /l)	Παράλειψη δόσης	Συνέχιση στην ίδια δόση	Παράλειψη δόσης	Συνέχιση στην ίδια δόση
Ουδετεροπενία 4ου βαθμού (<0,5 x 10 ⁹ /l) ή εμπύρετη ουδετεροπενία (<1,0 x 10 ⁹ /l και πυρετός ≥38,5°C)	Παράλειψη δόσης	Συνέχιση σε μειωμένη δόση	Παράλειψη δόσης	Συνέχιση στην ίδια δόση

Σε περίπτωση ουδετεροπενίας 3ου ή 4ου βαθμού, οι ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο χρήσης αυξητικών παραγόντων (π.χ. G-CSF) σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Ενδέχεται να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε περίπτωση μη βελτίωσης της ουδετεροπενίας παρά τις τροποποιήσεις της δόσης και/ή παρά την προσθήκη θεραπείας με παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων σύμφωνα με την τοπική ιατρική πράξη και τις κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας, και/ή σε περίπτωση σοβαρών δευτεροπαθών λοιμώξεων.

Παράταση QTc

Σε περίπτωση διαστήματος μακρού QT πριν από την έναρξη της πανομπινιστάτης (QTcF ≥480 msec κατά την αρχική εκτίμηση), η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι το μέσο QTcF πριν από τη δόση να επιστρέψει σε <480 msec. Επιπρόσθετα, τυχόν μη φυσιολογικές τιμές καλίου, μαγνησίου ή φωσφόρου στον ορό θα πρέπει να διορθωθούν πριν από την έναρξη της θεραπείας με Farydak (βλ. παράγραφο 4.4). Σε περίπτωση παράτασης του QT κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

- Η δόση θα πρέπει να παραληφθεί, εάν το QTcF είναι ≥480 msec ή πάνω από 60 msec σε σχέση με την αρχική εκτίμηση.
- Εάν η παράταση του QT αποδράμει σε διάστημα 7 ημερών, συνεχίστε τη θεραπεία στην προηγούμενη δόση για την αρχική εμφάνιση ή σε μειωμένη δόση εάν επανεμφανίζεται παράταση του διαστήματος QT.
- Εάν η παράταση του QT δεν αποδράμει σε διάστημα 7 ημερών, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.
- Εάν οποιαδήποτε τιμή του QTcF υπερβαίνει τα 500 msec, η θεραπεία με Farydak θα πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου

Για τους ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου πέραν της θρομβοκυτταροπενίας, της γαστρεντερικής τοξικότητας, της ουδετεροπενίας ή της παράτασης του QTc, η σύσταση είναι η εξής:

- Επανεμφάνισης τοξικότητας 2ου βαθμού κατά CTC ή 3ου και 4ου βαθμού κατά CTC - παραλείψτε τη δόση μέχρι να σημειωθεί ανάκαμψη σε ≤1ου βαθμού κατά CTC και συνεχίστε τη θεραπεία σε μειωμένη δόση.
- Επανεμφάνιση τοξικότητας 3ου ή 4ου βαθμού κατά CTC - ενδέχεται να εξεταστεί το ενδεχόμενο περαιτέρω μείωσης της δόσης μόλις το ανεπιθύμητο συμβάν έχει αποδράμει σε ≤1ου βαθμού κατά CTC.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η έκθεση της πανομινοστάτης στο πλάσμα δεν μεταβάλλεται στους καρκινοπαθείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Επομένως, δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης έναρξης. Η πανομινοστάτη δεν έχει μελετηθεί στους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) ή στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Μία κλινική μελέτη σε καρκινοπαθείς ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία έδειξε ότι η έκθεση της πανομινοστάτης στο πλάσμα αυξήθηκε κατά 43% (1,4-φορές) και 105% (2-φορές) στους ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να αρχίσουν να λαμβάνουν πανομινοστάτη στη μειωμένη δόση των 15 mg κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεραπείας. Το ενδεχόμενο κλιμάκωσης της δόσης από 15 mg σε 20 mg θα πρέπει να εξετάζεται βάσει της ανεκτικότητας του ασθενούς. Οι ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να αρχίσουν να λαμβάνουν πανομινοστάτη στη μειωμένη δόση των 10 mg κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεραπείας. Ενδέχεται να εξεταστεί το ενδεχόμενο κλιμάκωσης της δόσης από τα 10 mg στα 15 mg βάσει της ανεκτικότητας του ασθενούς. Η συχνότητα της παρακολούθησης αυτών των ασθενών θα πρέπει να αυξάνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πανομινοστάτη, ειδικά κατά τη διάρκεια της φάσης κλιμάκωσης της δόσης. Η πανομινοστάτη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία λόγω έλλειψης εμπειρίας και δεδομένων ασφάλειας στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Θα πρέπει να εξετάζεται, επίσης, το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης της μπορτεζομίμπης (βλ. Π.Χ.Π. μπορτεζομίμπης και Πίνακα 6).

Πίνακας 6 Συνιστώμενη τροποποίηση της δόσης έναρξης για τους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Βαθμός ηπατικής δυσλειτουργίας*	Επίπεδο χολερυθρίνης	Επίπεδα SGOT (AST)	Τροποποίηση της δόσης έναρξης της πανομπινοστάτης	Τροποποίηση της δόσης έναρξης της μπορτεζομίμπης
Ήπιο	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	Μείωση της δόσης της πανομπινοστάτης στα 15 mg στον πρώτο κύκλο θεραπείας. Εξέταση του ενδεχομένου προς τα πάνω κλιμάκωσης της δόσης έως τα 20 mg στους επόμενους κύκλους βάσει της ανεκτικότητας του ασθενούς.	Καμία
	$> 1,0 \times \text{ULN}$ και $\leq 1,5 \times \text{ULN}$	Οποιαδήποτε		
Μέτρια	$> 1,5 \times \text{ULN}$ και $\leq 3,0 \times \text{ULN}$	Οποιαδήποτε	Μείωση της δόσης της πανομπινοστάτης στα 10 mg στον πρώτο κύκλο θεραπείας. Εξέταση του ενδεχομένου προς τα πάνω κλιμάκωσης της δόσης έως τα 15 mg στους επόμενους κύκλους βάσει της ανεκτικότητας του ασθενούς.	Μείωση της δόσης της μπορτεζομίμπης στα $0,7 \text{ mg/m}^2$ στον πρώτο κύκλο θεραπείας. Εξέταση του ενδεχομένου κλιμάκωσης της δόσης στο $1,0 \text{ mg/m}^2$ ή περαιτέρω μείωσης της δόσης στα $0,5 \text{ mg/m}^2$ στους επόμενους κύκλους βάσει της ανεκτικότητας του ασθενούς.

SGOT = γλουταμινική οξαλοξική τρανσαμινάση ορού
 AST = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση
 ULN = ανώτατο φυσιολογικό όριο
 *Βάσει της ταξινόμησης NCI-CTEP

Πληθυσμός ηλικιωμένων

Οι ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών είχαν μεγαλύτερη συχνότητα επιλεγμένων ανεπιθύμητων συμβάντων και διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων. Συνιστάται η συχνότερη παρακολούθηση των ασθενών άνω των 65 ετών, ειδικά για τη θρομβοκυτταροπενία και τη γαστρεντερική τοξικότητα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Για τους ασθενείς ηλικίας > 75 ετών, ανάλογα με τη γενική κατάσταση του ασθενούς και τις ταυτόχρονες ασθένειες, ενδέχεται να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσαρμογής των δόσεων έναρξης ή του προγράμματος χορήγησης των συστατικών του συνδυαστικού σχήματος. Ενδέχεται να ξεκινήσει η χορήγηση πανομπινοστάτης στη δόση των 15 mg, και εάν γίνει ανεκτή στον πρώτο κύκλο, να κλιμακωθεί στα 20 mg στον δεύτερο κύκλο. Η μπορτεζομίμπη ενδέχεται να ξεκινήσει στα $1,3 \text{ mg/m}^2$ άπαξ εβδομαδιαίως στις ημέρες 1 και 8, και η δεξαμεθαζόνη ενδέχεται να ξεκινήσει στα 20 mg στις ημέρες 1 και 8.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της πανομπινοστάτης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών στην ένδειξη του πολλαπλού μυελώματος (βλ. παράγραφο 5.2).

Ισχυροί αναστολείς CYP3A4

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 και/ή της Pgp που περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων, κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ριτοναβίρη, σακίναβίρη, τελιθρομυκίνη, ποσακοναζόλη και νεφαδοζόνη, η δόση της πανομπινοστάτης θα πρέπει να μειώνεται σε 10 mg (βλ. παράγραφο 4.5). Αν απαιτείται η συνέχιση της θεραπείας με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο κλιμάκωσης της δόσης από τα 10 mg στα 15 mg πανομπινοστάτης βάσει της ανεκτικότητας του ασθενούς.

Σ ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4, η θεραπεία με πανομπινοστάτη θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω έλλειψης εμπειρίας και δεδομένων ασφαλείας για αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

Δεν θα πρέπει να αρχίζει θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν μειωμένη δόση πανομπινοστάτης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Αν αυτό δεν μπορεί να αποφευχθεί, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να εξετάζεται το ενδεχόμενο περεταίρω μείωσης της δόσης ή διακοπής σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.5)

Τρόπος χορήγησης

Το Farydak θα πρέπει να χορηγείται από το στόμα άπαξ ημερησίως μόνο στις προγραμματισμένες ημέρες, την ίδια ώρα κάθε μέρα. Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2) και δεν θα πρέπει να ανοίγονται, να συνθλίβονται ή να μασώνται. Σε περίπτωση παράλειψης της δόσης, η δόση μπορεί να ληφθεί έως 12 ώρες μετά από την προκαθορισμένη ώρα της δόσης. Σε περίπτωση εμέτου ο ασθενής δεν θα πρέπει να πάρει επιπλέον δόση, αλλά θα πρέπει να πάρει την επόμενη συνήθη συνταγογραφημένη δόση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η πανομπινοστάτη χρησιμοποιείται σε συνδυαστική θεραπεία. Επομένως, οι πληροφορίες συνταγογράφησης της μορτεζομίμπης και της δεξαμεθαζόνης θα πρέπει να εξετάζονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με πανομπινοστάτη.

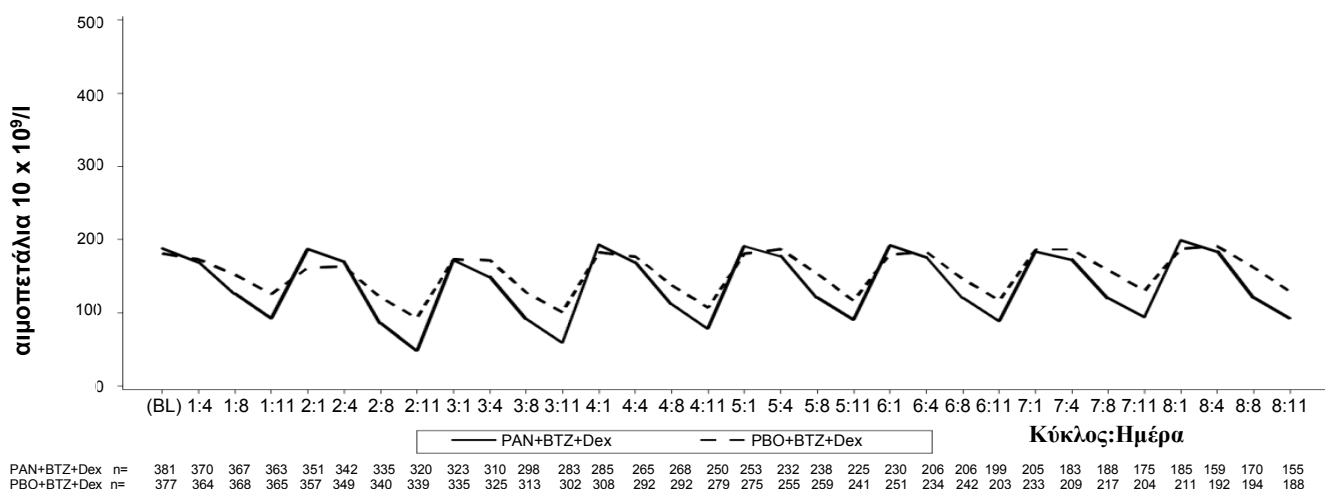
Μείωση στον αριθμό των κυττάρων του αίματος

Αναφέρθηκαν αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής θρομβοκυτταροπενίας, ουδετεροπενίας και αναιμίας (3ου έως 4ου βαθμού κατά CTC) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πανομπινοστάτη. Επομένως, πρέπει να πραγματοποιηθεί πλήρες αιμοδιάγραμμα πριν από την έναρξη της θεραπείας με πανομπινοστάτη, με συχνή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας (συγκεκριμένα πριν από την κάθε ένεση της μορτεζομίμπης σύμφωνα με την Π.Χ.Π. της μορτεζομίμπης).

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να είναι $\geq 100 \times 10^9/l$ και ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων θα πρέπει να είναι $\geq 1,0 \times 10^9/l$ πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να είναι $\geq 100 \times 10^9/l$ πριν από την έναρξη οποιουδήποτε κύκλου θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Στη μελέτη φάσης III, η θρομβοκυτταροπενία τυπικά ανέκαμψε στα αρχικά επίπεδα έως την έναρξη του επόμενου κύκλου 21 ημερών (βλ. Εικόνα 1). Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη για βαθμού 3 και 4 θρομβοκυτταροπενία ήταν ένας μήνας και ο διάμεσος χρόνος έως την ανάκαμψη ήταν 12 ημέρες.

Εικόνα 1 Διάμεσοι αριθμοί αιμοπεταλίων με την πάροδο του χρόνου (Μελέτη D2308, Παράμετροι ασφάλειας, κύκλοι 1-8)



PAN=πανομπινοστάτη
 BTZ=μπορτεζομίμη
 Dex = Δεξαμεθαζόνη

Σε ασθενείς με CTC βαθμού 3 θρομβοκυτταροπενία (αριθμός αιμοπεταλίων <50 x 10⁹/l με αιμορραγία) η πανομπινοστάτη χρειάζεται να διακοπεί προσωρινά και/ή η επόμενη δόση μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί. Μπορεί να απαιτηθούν μεταγγίσεις αιμοπεταλίων όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Αιμορραγία

Έχει αναφερθεί αιμορραγία στους ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πανομπινοστάτη. Αναφέρθηκε αιμορραγία 3ου ή 4ου βαθμού κατά CTC στο 4,2% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των περιστατικών γαστρεντερικής και πνευμονικής αιμορραγίας με θανατηφόρες εκβάσεις. Επομένως, οι ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν επίγνωση του αυξημένου κινδύνου θρομβοκυτταροπενίας και της δυνατότητας αιμορραγίας, ειδικά στους ασθενείς με διαταραχές της πήξης ή σε αυτούς που λαμβάνουν χρόνια αντιπηκτική θεραπεία.

Λοίμωξη

Εστιακές και συστηματικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας, άλλων βακτηριακών λοιμώξεων, διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων όπως είναι η ασπεργίλλωση ή η καντιντίαση, και ιογενών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένου του ιού της ηπατίτιδας B και του απλού έρπητα, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με πανομπινοστάτη. Ορισμένες από αυτές τις λοιμώξεις (π.χ. πνευμονία) έχουν υπάρξει σοβαρές (π.χ. οδήγησαν σε σηψαιμία, ή αναπνευστική ανεπάρκεια ή ανεπάρκεια πολλών οργάνων) και είχαν θανατηφόρες εκβάσεις (βλ. παράγραφο 4.8). Αξίζει να σημειωθεί ότι ενώ παρατηρήθηκε ουδετεροπενία 3ου και 4ου βαθμού στο 28% και 7% των ασθενών, αντίστοιχα, εμπύρετη ουδετεροπενία παρατηρήθηκε στο 1% των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.8). Οι γιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων με την πανομπινοστάτη.

Η αγωγή με Farydak δεν θα πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις. Οι προϋπάρχουσες λοιμώξεις θα πρέπει να αντιμετωπιστούν πριν από την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πανομπινοστάτη. Εάν τεθεί διάγνωση λοίμωξης, θα πρέπει να χορηγηθεί άμεσα κατάλληλη αντιμολυσματική θεραπεία και να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής ή οριστικής διακοπής του Farydak.

Αν τεθεί διάγνωση διεισδυτικής συστηματικής μυκητιασικής λοίμωξης, η πανομινοστάτη θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η χορήγηση κατάλληλης αντιμυκητιασικής θεραπείας.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Στους ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με Farydak έχει αναφερθεί σοβαρή ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα και έμετος, για την αντιμετώπιση των οποίων ορισμένες φορές απαιτείται η χρήση αντιεμετικών και αντιδιαρροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 4.8). Τα επίπεδα των υγρών και των ηλεκτρολυτών στο αίμα, ειδικά του καλίου, του μαγνησίου και του φωσφόρου, θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και να διορθώνονται σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις προκειμένου να προληφθεί η δυνητική αφυδάτωση και διαταραχές των ηλεκτρολυτών (βλ. παράγραφο 4.2).

Ενδέχεται να εξεταστεί το ενδεχόμενο προφυλακτικής αντιεμετικής αγωγής (π.χ. προχλωροπεραζίνη) κατά την κρίση του ιατρού και σύμφωνα με την τοπική ιατρική πράξη. Τα αντιεμετικά φαρμακευτικά προϊόντα με γνωστό κίνδυνο παράτασης του QT, όπως είναι η δολασετρόνη, η γρανισετρόνη, η ονδανσετρόνη και η τροπισετρόνη θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5).

Με το πρώτο σημείο κοιλιακής κράμπας, μαλακών κοπράνων ή έναρξης διάρροιας, συνιστάται ο ασθενής να ακολουθήσει θεραπεία με αντιδιαρροϊκό φαρμακευτικό προϊόν (π.χ. λοπεραμίδη) ή οποιαδήποτε επιπλέον θεραπεία σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας. Ενδέχεται να χρησιμοποιηθεί αναπλήρωση ενδοφλέβιων υγρών και ηλεκτρολυτών, κατά περίπτωση. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή φαρμακευτικά προϊόντα με υπακτικές ιδιότητες εξαιτίας της δυνατότητας παρόξυνσης της διάρροιας. Θα πρέπει να δίνεται στους ασθενείς η συμβουλή να απευθύνονται στο γιατρό τους για να συζητήσουν τη χρήση οποιουδήποτε υπακτικού προϊόντος.

Ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές

Η πανομινοστάτη ενδέχεται να παρατείνει την καρδιακή κοιλιακή επαναπόλωση (διάστημα QT).

Δεν αναφέρθηκε κανένα επεισόδιο παράτασης του QTcF >500 msec με τη δόση των 20 mg Farydak στην κλινική μελέτη φάσης III, σε συνδυασμό με μορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη. Συγκεντρωτικά κλινικά δεδομένα από περισσότερους από 500 ασθενείς υπό πανομινοστάτη μόνο σε πολλές ενδείξεις και σε διαφορετικά δοσολογικά επίπεδα έχουν δείξει ότι η επίπτωση της παράτασης του QTc 3ου βαθμού κατά CTC (QTcF >500 msec) ήταν περίπου 1% συνολικά και 5% ή περισσότερο στη δόση των 60 mg ή άνω. Δεν παρατηρήθηκε κανένα επεισόδιο ριποειδούς ταχυκαρδίας.

Η επιπλέον ανάλυση προτείνει ότι ο κίνδυνος παράτασης του QTc δεν αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου (βλ. παράγραφο 4.2).

Το QTcF θα πρέπει να είναι <480 msec πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Farydak.

Κατάλληλη παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο, μαγνήσιο και φωσφόρος) και του ΗΚΓ θα πρέπει να πραγματοποιείται κατά την αρχική εκτίμηση και κατά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ειδικά στους ασθενείς με σοβαρή γαστρεντερική ανεπιθύμητη ενέργεια (βλ. παράγραφο 4.2).

Το Farydak θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ασθενείς που διατρέχουν ήδη ή μπορεί να διατρέξουν σημαντικό κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QTc. Αυτό περιλαμβάνει ασθενείς:

- με σύνδρομο μακρού QT.
- με μη ελεγχόμενη ή σημαντική καρδιακή νόσο, συμπεριλαμβανομένου του πρόσφατου εμφράγματος του μυοκαρδίου, της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, της ασταθούς στηθάγχης ή της κλινικά σημαντικής βραδυκαρδίας.

Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν παράταση του QTc θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλ.παράγραφο 4.5).

Σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης παραγόντων που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της πανομιπινιστάτης στο πλάσμα, όπως οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4, απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.2).

Ηπατοτοξικότητα

Ηπατική δυσλειτουργία, κυρίως ήπιες παροδικές αυξήσεις στις αμινοτρανσφεράσες και την ολική χολερυθρίνη, έχουν αναφερθεί στους ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πανομιπινιστάτη.

Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται πριν από τη θεραπεία και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν τα αποτελέσματα των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας δείχνουν ανωμαλίες σύμφωνα με την ταξινόμηση NCI-CTEP, συνιστώνται προσαρμογές της δόσης για τους ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται μέχρι να επιστρέψουν οι τιμές στα φυσιολογικά επίπεδα ή στα επίπεδα πριν από τη θεραπεία. Η πανομιπινιστάτη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία λόγω έλλειψης εμπειρίας και δεδομένων ασφάλειας στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Θα πρέπει να εξετάζεται, επίσης, το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης της μορτεζομίμης (βλ. Π.Χ.Π. μορτεζομίμης και Πίνακα 6).

Πληθυσμός ηλικιωμένων

Συνιστάται η συχνότερη παρακολούθηση των ασθενών άνω των 65 ετών, ειδικά για τη θρομβοκυτταροπενία και τη γαστρεντερική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.8 και παράγραφο 4.2).

Για τους ασθενείς ηλικίας >75 ετών, ανάλογα με τη γενική κατάσταση του ασθενούς και τις ταυτόχρονες ασθένειες, ενδέχεται να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσαρμογής των δόσεων έναρξης ή του προγράμματος χορήγησης των συστατικών του συνδυαστικού σχήματος (βλ. παράγραφο 4.2).

Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4

Ισχυροί επαγωγείς μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της πανομιπινιστάτης, για το λόγο αυτό η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 που περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη και το βότανο St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν πανομιπινιστάτη σε συνδυασμό με μορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη πρέπει να χρησιμοποιούν υψηλής αποτελεσματικότητας αντισύλληψη για τρεις μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.6 και τις ΠΧΠ των μορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη) Οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να χρησιμοποιούν συμπληρωματικά μία αντισυλληπτική μέθοδο φραγμού.

Υποθυρεοειδισμός

Αναφέρθηκε υποθυρεοειδισμός σε 8 από 381 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πανομιπινιστάτη + μορτεζομίμη + δεξαμεθαζόνη στη μελέτη D2308, 2 από τους οποίους χρειάστηκαν θεραπεία. Οι λειτουργίες του θυρεοειδούς και της υπόφυσης θα πρέπει να παρακολουθούνται με μέτρηση των επιπέδων των ορμονών (π.χ ελεύθερη T4 και TSH) όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο μεταβολισμός του Farydak γίνεται μέσω αμφότερων διαμεσολαβούμενων από μη-CYP και CYP οδών. Περίπου το 40% της πανομπινოსτάτης μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4. Ο μεταβολισμός μέσω των CYP2D6 και 2C19 ήταν ελάχιστων. Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία δύνανται να επηρεάσουν την ενζυμική δραστηριότητα του CYP3A4 ενδέχεται να μεταβάλλουν τη φαρμακοκινητική της πανομπινოსτάτης. Η πανομπινოსτάτη είναι ένα υπόστρωμα της P-gp.

Παράγοντες, οι οποίοι ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της πανομπινოსτάτης στο πλάσμα

Η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης 20 mg πανομπινოსτάτης με κετοконаζόλη, ισχυρό αναστολέα του CYP3A, αύξησε τη C_{max} και την AUC της πανομπινოსτάτης κατά 1,6- και 1,8- φορές, αντίστοιχα, συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με πανομπινოსτάτη.

Στους ασθενείς που λαμβάνουν συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία είναι ισχυροί αναστολείς των CYP3A και/ή Pgp, συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, της κετοконаζόλης, της ιτρακοναζόλης, της βορικοναζόλης, της ριτοναβίρης, της σακουϊναβίρης, της τελιθρομυκίνης, της ποζακοναζόλης και της νεφαζοδόνης, η δόση της πανομπινοςτάτης θα πρέπει να μειωθεί. (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν οδηγίες να αποφεύγουν τα γκρέιπφρουτ το εξωτικό φρούτο καραμπόλα, το γκρέιπφρουτ, το χυμό του γκρέιπφρουτ, τα ρόδια και το χυμό των ροδιών, καθώς αυτά είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 3A και ενδέχεται να αυξάνουν τη βιοδιαθεσιμότητα της πανομπινοςτάτης.

Παράγοντες που προβλέπεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της πανομπινοςτάτης

Το κλάσμα της πανομπινοςτάτης που μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4 είναι περίπου 40%. Στις κλινικές μελέτες του πολλαπλού μυελώματος, η έκθεση της πανομπινοςτάτης μειώθηκε κατά περίπου 20% με την ταυτόχρονη χρήση δεξαμεθαζόνης, η οποία είναι ένας δοσοεξαρτώμενος ήπιος/μέτριος αναστολέας του CYP3A4. Οι ισχυροί επαγωγείς αναμένεται να έχουν μεγαλύτερες επιδράσεις, και ενδέχεται να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της πανομπινοςτάτης, και κατά συνέπεια η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4, συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων της καρβαμαζεπίνης, της φαινοβαρβιτάλης, της φαινυτοΐνης, της ριφαμπουτίνης, της ριφαμπικίνης και του βοτάνου St. John (*Hypericum perforatum*) θα πρέπει να αποφεύγεται.

Παράγοντες, των οποίων οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα ενδέχεται να αυξηθούν με την πανομπινοςτάτη

Η πανομπινοςτάτη αύξησε τη C_{max} και την AUC της δεξτρομεθορφάνης (υπόστρωμα του CYP2D6) κατά 1,8- και 1,6-φορές, αντίστοιχα, και δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι η επίδραση μπορεί να είναι μεγαλύτερη σε ένα περισσότερο ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP2D6. Να αποφεύγεται η χρήση πανομπινοςτάτης σε ασθενείς που λαμβάνουν υποστρώματα CYP2D6 με στενό θεραπευτικό δείκτη (περιλαμβανομένων μεταξύ άλλων της πιμοζίδης). Όταν το Farydak συγχορηγείται με ευαίσθητα υποστρώματα του CYP2D6 (π.χ. ατομοξετίνη, δεξτρομεθορφάνη, μετοπρολόλη, νεμπιβολόλη, περφεναζίνη, και πιμοζίδη) να τιτλοποιείται η δόση κάθε υποστρώματος CYP2D6 ξεχωριστά βάσει της ανεκτικότητας και να παρακολουθούνται συχνά οι ασθενείς για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Παράγοντες των οποίων η έκθεση στο πλάσμα μπορεί να μειωθεί με την πανομπινοςτάτη

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Δεν είναι προς το παρόν γνωστό αν η πανομπινοςτάτη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών. Επιπλέον όταν η πανομπινοςτάτη χορηγείται μαζί με δεξαμεθαζόνη, η οποία είναι γνωστό ότι είναι ένας ασθενής έως μέτριος αναστολέας του CYP3A4 όπως και άλλων ενζύμων και μεταφορέων ο κίνδυνος για μειωμένη αποτελεσματικότητα των αντισυλληπτικών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να χρησιμοποιούν συμπληρωματικά μία αντισυλληπτική μέθοδο φραγμού.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να αποκλείσουν τον κίνδυνο να είναι η πανομπινιστάτη ένας ασθενής επαγωγέας του ενζύμου CYP3A4 στη γαστρεντερική οδό. Αυτό θα μπορούσε δυνητικά να οδηγήσει σε ελαφρά μειωμένη έκθεση σε ευαίσθητα υποστρώματα CYP3A4.

Αναμενόμενες φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Παράταση του διαστήματος QT

Βάσει προκλινικών και κλινικών δεδομένων, η πανομπινιστάτη δύναται να παρατείνει το διάστημα QT. Η ταυτόχρονη χρήση αντι-αρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων (συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, της αμιωδαρόνης, της δισοπυραμίδης, της προκαϊναμίδης, της κινιδίνης και της σοταλόλης) ή άλλων ουσιών που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT (συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, της χλωροκίνης, της αλοφαντρίνης, της κλαριθρομυκίνης, της μεθαδόνης, της μοξιφλοξασίνης, της βεπριδύλης και της πιμοζίδης) δεν συνιστάται. Τα αντιεμετικά φαρμακευτικά προϊόντα με γνωστό κίνδυνο παράτασης του QT, όπως είναι η δολασετρόνη, η γρανισετρόνη, η ονδανσετρόνη και η τροπισετρόνη θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/ Αντισύλληψη σε άρρενες και θήλυς

Βάσει ευρημάτων σε ζώα, η πιθανότητα της πανομπινιστάτης να αυξήσει τον κίνδυνο τόσο του εμβρυϊκού θανάτου όσο και των αναπτυξιακών σκελετικών ανωμαλιών κατά τη χορήγησή του σε εγκύους γυναίκες προβλέπεται να είναι υψηλή. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να κάνουν δοκιμασία κύησης πριν την έναρξη της θεραπείας με Farydak και πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τρεις μήνες μετά από την τελευταία δόση του Farydak. Οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να χρησιμοποιούν συμπληρωματικά μία αντισυλληπτική μέθοδο φραγμού.

Λόγω του κυτταροστατικού/κυτταροτοξικού τρόπου δράσης της, η πανομπινιστάτη μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα σχηματισμού σπέρματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι σεξουαλικά ενεργοί άνδρες, οι οποίοι λαμβάνουν Farydak και οι γυναίκες σύντροφοί τους θα πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας του άνδρα και για έξι μήνες μετά από τη τελευταία δόση του Farydak.

Όταν η πανομπινιστάτη χορηγείται μαζί με δεξαμεθαζόνη, η οποία είναι γνωστό ότι αποτελεί ασθενή έως μέτριο επαγωγέα του CYP3A4 καθώς και άλλων ενζύμων και μεταφορέων, πρέπει να εξεταστεί ο κίνδυνος μειωμένης αποτελεσματικότητας των ορμονικών αντισυλληπτικών. Επιπρόσθετα, αυτή τη στιγμή είναι άγνωστο εάν η πανομπινιστάτη ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών, και, επομένως, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να χρησιμοποιήσουν επιπλέον μέθοδο αντισύλληψης φραγμού.

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες για τη χρήση του Farydak σε εγκύους ασθενείς. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική και εμβρυϊκή τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεδομένου του κυτταροστατικού/κυτταροτοξικού τρόπου δράσης της πανομπινιστάτης, ο πιθανός κίνδυνος για το έμβρυο είναι υψηλός. Το Farydak θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερσκελίζουν τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο. Εάν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, ή εάν μία ασθενής καταστεί έγκυος όσο το χρησιμοποιεί, η ασθενής πρέπει να ενημερωθεί για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η πανομιπνοστάτη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Με δεδομένο τον κυτταροστατικό/κυτταροτοξικό τρόπο δράσης, ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Farydak (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Βάσει μη κλινικών ευρημάτων, η ανδρική γονιμότητα ενδέχεται να διακυβεύεται με τη θεραπεία με Farydak (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Farydak έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μπορεί παρουσιαστεί ζάλη μετά τη χορήγηση του Farydak (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Τα δεδομένα ασφάλειας της πανομιπνοστάτης έχουν εκτιμηθεί από ένα σύνολο 451 ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με πανομιπνοστάτη σε συνδυασμό με μορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη και από συνολικά 278 ασθενείς που έχουν λάβει μονοθεραπεία με πανομιπνοστάτη.

Τα δεδομένα ασφάλειας που αναφέρονται στη συνέχεια βασίζονται στην κλινική μελέτη φάσης III (Panorama 1) σε 381 ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα υπό θεραπεία με 20 mg πανομιπνοστάτης άπαξ ημερησίως τρεις φορές την εβδομάδα, σε δοσολογικό σχήμα 2 εβδομάδων θεραπείας και 1 εβδομάδας μη θεραπείας σε συνδυασμό με μορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη.

Η διάμεση διάρκεια έκθεσης στη μελέτη ήταν 5,0 μήνες. Το 15,7% των ασθενών εκτέθηκε στην υπό μελέτη θεραπεία για ≥ 48 εβδομάδες.

Οι συχνότερες μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η διάρροια, η κόπωση, η ναυτία και ο έμετος.

Οι οφειλόμενες στη θεραπεία αιματολογικές τοξικότητες περιλάμβαναν τη θρομβοκυτταροπενία, την αναιμία, την ουδετεροπενία και τη λεμφοπενία.

QTcF >480 και <500 msec κατεγράφη στο 1,3% των ασθενών και μεταβολή από την αρχική εκτίμηση >60 msec παρατηρήθηκε στο 0,8% των ασθενών. Κανένας ασθενής δεν είχε απόλυτη τιμή QTcF >500 msec.

Καρδιολογικά συμβάματα (συχνότερα κολπική μαρμαρυγή, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών και κολπική ταχυκαρδία) αναφέρθηκαν στο 17,6% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πανομιπνοστάτη + μορτεζομίμη + δεξαμεθαζόνη έναντι 9,8% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο + μορτεζομίμη + δεξαμεθαζόνη και συγκοπή αναφέρθηκε στο 6,0% έναντι 2,4% αντίστοιχα.

Διακοπή λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων, ανεξαρτήτως αιτίας, παρατηρήθηκε στο 36,2% των ασθενών. Τα συχνότερα ανεπιθύμητα συμβάντα που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν η διάρροια (4,5%), η εξασθένιση και η κόπωση (2,9% σε κάθε περίπτωση) και η πνευμονία (1,3%).

Θάνατοι κατά τη διάρκεια της θεραπείας εξαιτίας της υπό μελέτη ένδειξης (πολλαπλό μυέλωμα) αναφέρθηκαν στο 6,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με πανομιπνοστάτη + μορτεζομίμη + δεξαμεθαζόνη έναντι 3,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο + μορτεζομίμη + δεξαμεθαζόνη.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου από κλινικές μελέτες σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου από τη μελέτη φάσης III (Panorama 1) εμφανίζονται στον Πίνακα 7. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου παρατίθενται σύμφωνα με τις κατηγορίες συστήματος οργάνου στο MedDRA. Σε κάθε τάξη συστήματος οργάνων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου κατατάσσονται ανά συχνότητα, με πρώτες τις πιο συχνές ενέργειες. Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας βαρύτητας. Επιπλέον, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη αντίδραση φαρμάκου βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση (CIOMS III): πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Ο πίνακας 7 περιλαμβάνει ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν εξαιτίας της προσθήκης του ranobinostat στον συνδυασμό μπορτεζομίμπης και δεξαμεθαζόνης. Η κατηγορία συχνότητας αντικατοπτρίζει τον συνδυασμό όλων των φαρμακευτικών προϊόντων, δηλαδή ranobinostat+μπορτεζομίμπη+ δεξαμεθαζόνη. Για ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη θεραπεία με μπορτεζομίμπη ή δεξαμεθαζόνη, παρακαλούμε αναφερθείτε στη σχετική ΠΧΠ.

Πίνακας 7 Ανεπιθύμητες ενέργειες του ranobinostat, οι οποίες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα στη μελέτη φάσης III

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, πνευμονία
	Συχνές	Σηπτική καταπληξία, ουρολοίμωξη, ιογενής λοίμωξη, στοματικός έρπης, κολίτιδα από <i>Clostridium difficile</i> , μέση ωτίτιδα, κυτταρίτιδα, σηψαιμία, γαστρεντερίτιδα, λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού, καντιντίαση
	Όχι συχνές	Μυκητιασική πνευμονία, ηπατίτιδα Β, ασπεργίλλωση
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος ^a	Πολύ συχνές	Πανκυτταροπενία, θρομβοκυτταροπενία, αναιμία, λεμφοπενία, ουδετεροπενία, λεμφοπενία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Συχνές	Υποθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη, υποφωσφαταιμία ^a , υπονατρίαμια ^a , υποκαλσιαιμία ^a
	Συχνές	Υπεργλυκαιμία, αφυδάτωση, υπασβεστιαίμια, κατακράτηση υγρών, υπερουριχαιμία, υπασβεστιαίμια, υπομαγνησιαίμια
Ψυχιατρικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ζάλη, κεφαλαλγία
	Συχνές	Ενδοκρανιακή αιμορραγία, συγκοπή, τρόμος, δυσγευσία
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Αιμορραγία επιπεφυκότα
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Βραδυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών
	Όχι συχνές	Έμφραγμα μυοκαρδίου
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπόταση
	Συχνές	Υπέρταση, αιμάτωμα, ορθοστατική υπόταση
	Όχι συχνές	Αιμορραγική καταπληξία

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Πολύ συχνές	Βήχας, δύσπνοια
	Συχνές	Αναπνευστική ανεπάρκεια, ρόγχοι, συριγμός, επίσταξη
	Όχι συχνές	Πνευμονική αιμορραγία, αιμόπτυση
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνές	Διάρροια, ναυτία, εμετός, κοιλιακός πόνος, δυσπεψία
	Συχνές	Γαστρεντερική αιμορραγία, αιματοχεσία, γαστρίτιδα, χελίτιδα, κοιλιακή διάταση, ξηροστομία, τυμπανισμός
	Όχι συχνές	Κολίτιδα, αιματέμεση, γαστρεντερικός πόνος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, υπερχολερυθριναιμία ^a
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Δερματικές βλάβες, εξάνθημα, ερύθημα
	Όχι συχνές	Πετέχειες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Οίδημα αρθρώσεων
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια, αιματουρία, ακράτεια ούρων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση, περιφερικό οίδημα, πυρεξία, εξασθένιση
	Συχνές	Ρίγη, κακουχία
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Μειωμένο σωματικό βάρος
	Συχνές	Αυξημένη ουρία αίματος, μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, παρατεταμένο διάστημα QT στο ΗΚΓ, αυξημένη κρεατινίνη αίματος ^a , αυξημένη αλανινική τρανσαμινάση SGPT (ALT) ^a , αυξημένη ασπαρτική τρανσαμινάση SGOT (AST) ^a

^a Η συχνότητα βασίζεται σε εργαστηριακές τιμές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου

Γαστρεντερικές

Η γαστρεντερική τοξικότητα, και κυρίως η διάρροια, η ναυτία και ο έμετος, συγκαταλέγονται στις συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, η διακοπή της θεραπείας εξαιτίας αυτών των ενεργειών αναφέρθηκε σε σχετικά μικρό ποσοστό ασθενών, με τη διάρροια στο 4,5% και τη ναυτία και τον έμετο στο 0,5% σε κάθε περίπτωση. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να επικοινωνούν με τον ιατρό τους εάν εμφανιστεί σοβαρή γαστρεντερική τοξικότητα και ενδέχεται να χρειαστεί προσαρμογή ή διακοπή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Θρομβοκυτταροπενία

Εξαιτίας της φύσης του πολλαπλού μυελώματος και της γνωστής αιματολογικής τοξικότητας της πανομιπνοστάτης και του συνδυαστικού της παράγοντα της μπορτεζομίμπης, έχει παρατηρηθεί συχνά θρομβοκυτταροπενία, συχνά σοβαρή. Θρομβοκυτταροπενία 3ου ή 4ου βαθμού κατά CTC παρατηρήθηκε σε 256 ασθενείς, με διάμεσο χρόνο έναρξης ενός μήνα. Ωστόσο, η θρομβοκυτταροπενία είναι αναστρέψιμη (διάμεσος χρόνος έως την ανάκαμψη 12 ημέρες) και μπορεί συνήθως να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά με προσαρμογή της δόσης και διακοπή με ή χωρίς μετάγγιση αιμοπεταλίων (βλ. παράγραφο 4.4). 33,3% των ασθενών στο σκέλος της θεραπείας με πανομιπνοστάτη + μπορτεζομίμπη + δεξαμεθαζόνη και 10,3% των ασθενών στο σκέλος θεραπείας με εικονικό φάρμακο + μπορτεζομίμπη + δεξαμεθαζόνη έλαβαν μεταγγίσεις αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η θρομβοκυτταροπενία οδηγεί σπάνια σε διακοπή της θεραπείας (1,6% των ασθενών). Οι περισσότεροι ασθενείς με θρομβοκυτταροπενία δεν εμφάνισαν αιμορραγία. Το 20,7% των ασθενών εμφάνισε αιμορραγία, συχνότερα επίσταξη (4,7%), αιμάτωμα (2,6%) και αιμορραγία επιπεφυκότα (2,1%). Αναφέρθηκε αιμορραγία 3ου ή 4ου βαθμού κατά CTC στο 4,2% των ασθενών, η οποία συνήθιστα περιλαμβάνει τη γαστρεντερική αιμορραγία. Πέντε ασθενείς (1,3%) πέθαναν από συμβάματα που σχετίζονταν με αιμορραγία. Μεταξύ των ασθενών που πέθαναν από αιμορραγία, ένας ασθενής είχε θρομβοκυτταροπενία βαθμού 4, τρεις ασθενείς είχαν θρομβοκυτταροπενία βαθμού 3 και 1 ασθενής είχε θρομβοκυτταροπενία βαθμού 1

Ουδετεροπενία

Η ουδετεροπενία αναφέρονταν συχνότερα επί τη βάση των εργαστηριακών ευρημάτων που προσδιορίζονται κατά τη διάρκεια της μελέτης (όλοι οι βαθμοί: 75%). Η πιο πρόσφατα εμφανιζόμενη σοβαρή ουδετεροπενία ήταν 3ου βαθμού (28%), με σημαντικά λιγότερα περιστατικά 4ου βαθμού (6,6%). Παρόλο που πολλοί ασθενείς εμφάνισαν ουδετεροπενία, εμπύτερη ουδετεροπενία σημειώθηκε μόνο σε ένα κλάσμα των υπό θεραπεία ασθενών (1,0%, αμφοτέρω για όλους τους βαθμούς κατά CTC και για τον 3ο και 4ο βαθμό). Οι ασθενείς με ουδετεροπενία είναι επιρρεπείς στη λοίμωξη, κυρίως τη λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού ή την πνευμονία. Μόνο το 0,3% των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία λόγω ουδετεροπενίας.

Κόπωση και εξασθένιση

Κόπωση και εξασθένιση αναφέρθηκαν στο 41,2% και 22,0% των ασθενών, αντίστοιχα. Κόπωση 3ου βαθμού κατά CTC αναφέρθηκε στο 15,7% των ασθενών, και 4ου βαθμού αναφέρθηκε στο 1,3%. Εξασθένιση 3ου βαθμού παρατηρήθηκε στο 9,4% των ασθενών, χωρίς οι ασθενείς με εμφανίζουν εξασθένιση σε 4ου βαθμού κατά CTC. Η θεραπεία διακόπηκε στο 2,9% των ασθενών λόγω κόπωσης και η εξασθένισης.

Λοιμώξεις

Οι ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα διατρέχουν κίνδυνο λοιμώξεων. Οι δυναμικά συμβάλλοντες παράγοντες ενδέχεται να περιλαμβάνουν το προηγούμενο ιστορικό χημειοθεραπείας, η μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων, η φύση της νόσου και ουδετεροπενία ή λεμφοπενία που σχετίζεται με τη θεραπεία με Farydak. Οι συχνότερα αναφερθείσες λοιμώξεις περιλαμβάνουν τη λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, την πνευμονία και τη ρινοφαρυγγίτιδα. Αναφέρθηκαν θανατηφόρα περιστατικά, τα οποία περιλαμβάνουν είτε πνευμονία είτε σηψαιμία. Διακοπή της θεραπείας λόγω λοιμώξεων αναφέρθηκε στο 5% των ασθενών.

Παράταση του QT και ανωμαλίες στο ΗΚΓ

Παρατηρήθηκε παράταση του QTc και ήταν κυρίως ήπια σε βαθμό: Διάστημα QTcF >450 msec και ≤480 msec αναφέρθηκε στο 10,8% των ασθενών, με μέγιστη αύξηση από την αρχική εκτίμηση >30 msec και ≤60 msec στο 14,5% των ασθενών. QTcF >500 msec δεν αναφέρθηκε σε οποιονδήποτε ασθενή.

Έχουν αναφερθεί ανωμαλίες στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ECG) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πανομιπινιστάτη + μπορτεζομίμη + δεξαμεθαζόνη, οι οποίες κυρίως αφορούν κατάσπαση του ST-T (21,7%) και μεταβολές του κύματος T (39,6%). Ανεξάρτητα από τη χρονολογική σειρά συγκοπή αναφέρθηκε στο 9% των ασθενών με ύφεση του ST-T και στο 7,2% των ασθενών με μεταβολή στο κύμα T και στο 4,9% των ασθενών που δεν παρουσίαζαν καμία από αυτές τις ανωμαλίες του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Παρομοίως ισχαιμική καρδιακή νόσος (περιλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της ισχαιμίας) αναφέρθηκαν στο 4,5% των ασθενών με κατάσπαση του ST-T και στο 4,8% με μεταβολή του κύματος T και στο 2,7% των ασθενών που δεν παρουσίαζαν καμία από αυτές τις ανωμαλίες του ηλεκτροκαρδιογραφήματος

Ειδικοί πληθυσμοί

Πληθυσμός ηλικιωμένων

Η επίπτωση των θανάτων που δεν σχετίζονται με την υπό μελέτη ένδειξη ήταν 8,8% στους ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών συγκριτικά με το 5,4% στους ασθενείς ηλικίας < 65 ετών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες οδηγούν σε οριστική διακοπή της θεραπείας σημειώθηκαν στο 30%, 44% και 47% των ασθενών ηλικίας < 65 ετών, 65-75 ετών και ≥ 75 ετών, αντίστοιχα. Στα συμβάντα 3ου-4ου βαθμού που παρατηρήθηκαν συχνότερα στους ασθενείς περιλαμβάνονταν τα ακόλουθα (παρουσιάζονται τα ποσοστά για τους ασθενείς ηλικίας < 65 ετών, 65-75 ετών και ≥ 75 ετών, αντίστοιχα): θρομβοκυτταροπενία (60%, 74% και 91%), αναιμία (16%, 17% και 29%), διάρροια (21%, 27% και 47%), και κόπωση (18%, 28% και 47%).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών έχει αναφερθεί περιορισμένη εμπειρία με υπερδοσολογία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν συνεπείς με το προφίλ ασφάλεια, με συμβάντα τα οποία αφορούσαν κυρίως αιματολογικές και γαστρεντερικές διαταραχές, όπως είναι η θρομβοκυτταροπενία, η πανκυτταροπενία, η διάρροια, η ναυτία, ο έμετος και η ανορεξία. Θα πρέπει να πραγματοποιείται καρδιακή παρακολούθηση και εκτίμηση των ηλεκτρολυτών και του αριθμού των αιμοπεταλίων, και να δίνεται η απαραίτητη υποστηρικτική φροντίδα σε περίπτωση υπερδοσολογίας. Δεν είναι γνωστό εάν η πανομινοστάτη είναι επιδεκτική διύλισης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XX42

Μηχανισμός δράσης

Το Farydak είναι ένας αναστολέας της ιστονικής αποακετυλάσης (HDAC) που αναστέλλει την ενζυμική δραστηριότητα των ιστονικών αποακετυλασών (HDACs) σε νανομοριακές συγκεντρώσεις. Οι HDACs καταλύουν την αφαίρεση ακετυλικών ομάδων από τα υπόλοιπα λυσίνης ιστονικών και μερικών μη ιστονικών πρωτεϊνών. Η αναστολή της δραστηριότητας της HDAC έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ακετυλίωσης ιστονικών πρωτεϊνών μια επιγενετική αλλοίωση η οποία έχει ως αποτέλεσμα χαλαρότητα της χρωματίνης που οδηγεί σε μεταγραφική ενεργότητα. *In vitro* η πανομινοστάτη προκάλεσε τη συσσώρευση ακετυλιωμένων ιστονικών πρωτεϊνών και άλλων πρωτεϊνών προκαλώντας αναστολή του κυτταρικού κύκλου και /ή απόπτωση μερικών μετασχηματισμένων κυττάρων. Αυξημένα επίπεδα ακετυλιωμένων ιστονών παρατηρήθηκαν σε ξενομοσχεύματα από ποντικούς που έλαβαν πανομινοστάτη. Η πανομινοστάτη δείχνει μεγαλύτερη κυτταροτοξικότητα προς τα κύτταρα των όγκων σε σύγκριση με τα φυσιολογικά κύτταρα.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η θεραπεία των καρκινικών κυττάρων με πανομπινοστάτη οδήγησε σε εξαρτώμενη από τη δόση αύξηση στην ακετυλίωση των ιστόνων H3 και H4 τόσο *in vitro* όσο και σε ζωικά προκλινικά μοντέλα ξενομοσχεύματος, επιδεικνύοντας ισχυρή αναστολή του στόχου. Επιπρόσθετα, η αυξημένη έκφραση του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p21CDKN1A (εξαρτώμενος από την κυκλίνη αναστολέας της κινάσης 1/p21), κύριου διαμεσολαβητή της αναστολής στη φάσης G1 και της διαφοροποίησης, πυροδοτήθηκε με την έκθεση στην πανομπινοστάτη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Κλινική αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με υποτροπιάζον και υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα (Μελέτη D2308 – Panorama 1)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της πανομπινοστάτης σε συνδυασμό με μπορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη αξιολογήθηκαν σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη φάσης III σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι είχαν λάβει 1-3 προηγούμενες γραμμές θεραπείας.

Οι ασθενείς έλαβαν πανομπινοστάτη (20 mg λαμβανόμενα από του στόματος άπαξ ημερησίως, τρεις φορές την εβδομάδα, σε δοσολογικό σχήμα 2 εβδομάδων θεραπείας και 1 εβδομάδας αποχής από τη θεραπεία), σε συνδυασμό με μπορτεζομίμη (ενδοφλέβια ένεση 1,3 mg/m²) και δεξαμεθαζόνη (20 mg). Η θεραπεία χορηγήθηκε για μέγιστο διάστημα 16 κύκλων (βλ. Πίνακες 1 και 2).

Συνολικά 768 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 είτε στο σκέλος της πανομπινοστάτης + μπορτεζομίμη + δεξαμεθαζόνη (n=387) είτε στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου + μπορτεζομίμη + δεξαμεθαζόνη (n=381), με στρωματοποίηση ανά προηγούμενη χρήση μπορτεζομίμης [Ναι (n=336 (43,8%)), Όχι (n=432 (56,3%))] και αριθμός προηγούμενων γραμμών κατά του μυελώματος [1 προηγούμενη γραμμή (n=352 (45,8%)), 2 έως 3 προηγούμενες γραμμές (n=416 (54,2%))]. Τα δημογραφικά και αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου ήταν ισοσκελισμένα και συγκρίσιμα μεταξύ των σκελών της μελέτης.

Η διάμεση ηλικία ήταν τα 63 έτη, εύρος 28-84. Το 42,1% των ασθενών είχε ηλικία άνω των 65 ετών. Συνολικά, το 53,0% των ασθενών ήταν άνδρες. Οι Καυκάσιοι συνιστούσαν το 65,0% του πληθυσμού της μελέτης, οι Ασιάτες το 30,2% και οι αφροαμερικανοί το 2,9%. Η κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG ήταν 0-1 στο 93% των ασθενών. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 1,0. Περισσότεροι από τους μισούς (57,2%) ασθενείς είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων και το 62,8% των ασθενών υποτροπίασε μετά από προηγούμενη αντινεοπλασματική θεραπεία (π.χ. μελφαλάνη 79,6%, δεξαμεθαζόνη 81,1%, θαλιδομίδη 51,2%, κυκλοφωσφαιμίδη 45,3%, μπορτεζομίμη 43,0%, συνδυασμό μπορτεζομίμης και δεξαμεθαζόνης 37,8%, λεναλιδομίδη 20,4%). Περισσότερο από το ένα τρίτο (35,8%) των ασθενών υποτροπίασε και ήταν ανθεκτικό στην προηγούμενη θεραπεία.

Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 28,75 μήνες στο σκέλος της πανομπινοστάτης + μπορτεζομίμη + δεξαμεθαζόνη και 29,04 μήνες στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου + μπορτεζομίμη + δεξαμεθαζόνη.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια της Ευρωπαϊκής Ομάδας Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών (mEBMT) και σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή. Στο συνολικό πληθυσμό ασθενών η PFS βάσει του πλήρους συνόλου ανάλυσης (FAS) ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετική ανάμεσα στα σκέλη θεραπείας (στρωματοποιημένος έλεγχος Log-rank $p < 0,0001$, με εκτιμώμενη μείωση του κινδύνου κατά 37% στο σκέλος της πανομπινοστάτης + μπορτεζομίμης + δεξαμεθαζόνης συγκριτικά με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου + μπορτεζομίμη + δεξαμεθαζόνη (λόγος κινδύνου: 0,63 (95% CI: 0,52, 0,76)). Η διάμεση PFS (95% CI) ήταν 12,0 μήνες (10,3, 12,9) και 8,1 μήνες (7,6, 9,2), αντίστοιχα.

Η συνολική επιβίωση (OS) είναι το κύριο δευτερεύον τελικό σημείο. Η συνολική επιβίωση (OS) δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση OS ήταν 40,3 μήνες στο σκέλος της πανομινοστάτης + μπορτεζομίμης + δεξαμεθαζόνης και 35,8 μήνες στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου + μπορτεζομίμης + δεξαμεθαζόνης (λόγος κινδύνου 0,94 (95% CI: 0,78, 1,14)).

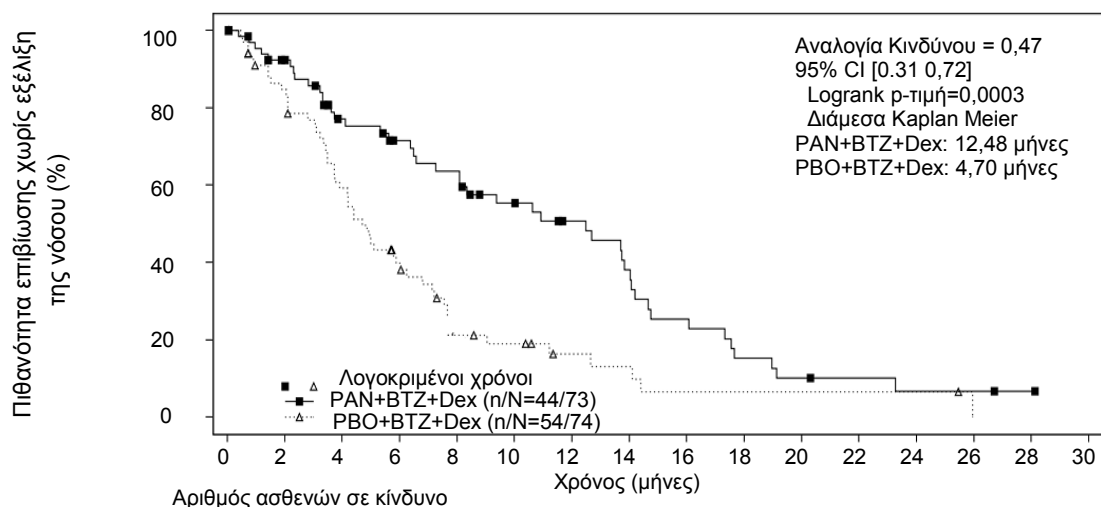
Από την προκαθορισμένη υποομάδα ασθενών με προηγούμενη θεραπεία με μπορτεζομίμη και έναν ανοσοτροποποιητικό παράγοντα (N=193), 76% των ασθενών είχαν προηγουμένως λάβει τουλάχιστον δύο θεραπευτικά σχήματα. Σε αυτό το υποσύνολο των ασθενών (N=147) η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 4,5 μήνες στο σκέλος που έλαβε πανομινοστάτη + μπορτεζομίμη + δεξαμεθαζόνη και 4,8 μήνες στο σκέλος που έλαβε εικονικό φάρμακο + μπορτεζομίμη + δεξαμεθαζόνη. Η διάμεση PFS (95% CI) ήταν 12,5 μήνες (7,26, 14,03) στο σκέλος που έλαβε πανομινοστάτη + μπορτεζομίμη + δεξαμεθαζόνη και 4,7 μήνες (3,71, 6,05) στο σκέλος που έλαβε εικονικό φάρμακο + μπορτεζομίμη + δεξαμεθαζόνη [HR: 0,47 (0,31 0,72)]. Οι ασθενείς αυτοί είχαν ένα διάμεσο 3 προηγούμενων θεραπειών, τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον πίνακα 8 και οι καμπύλες Kaplan Meier για την PFS παρέχονται στην Εικόνα 2

Πίνακας 8 Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς που έλαβαν προηγουμένως τουλάχιστον δύο θεραπευτικά σχήματα περιλαμβανομένης της μπορτεζομίμης και ενός ανοσοτροποποιητικού παράγοντα

	Farydak μπορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη N=73	Εικονικό φάρμακο μπορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη N=74
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου		
Διάμεση, μήνες [95% CI]	12,5 [7,26, 14,03]	4,7 [3,71, 6,05]
Αναλογία κινδύνου [95% CI] ¹	0,47 (0,31, 0,72)	

¹ Η αναλογία κινδύνου αποκτήθηκε από στρωματοποιημένο μοντέλο Cox

Εικόνα 2 Διάγραμμα Kaplan-Meier επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν προηγουμένως τουλάχιστον δύο θεραπευτικά σχήματα περιλαμβανομένης της μπορτεζομίμης και ενός ανοσοτροποποιητικού παράγοντα.



Χρόνος (μήνες)	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= πανοπινοστάτη
PBO= εικονικό φάρμακο
BTZ= Μπορτεζομίμη
Dex = Δεξαμεθαζόνη

Στην υποομάδα των ασθενών που έλαβαν προηγουμένως τουλάχιστον δύο θεραπευτικά σχήματα περιλαμβανομένης της μπορτεζομίμης και ενός ανοσοτροποποιητικού παράγοντα (n=147), το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης με χρήση των τροποποιημένων κριτηρίων EBMΤ ήταν 59% στο σκέλος που έλαβε πανοπινοστάτη + μπορτεζομίμη + δεξαμεθαζόνη και 39% στο σκέλος που έλαβε εικονικό φάρμακο + μπορτεζομίμη + δεξαμεθαζόνη. Τα ποσοστά ανταπόκρισης συνοψίζονται στον Πίνακα 9.

Table 9 Ποσοστά ανταπόκρισης σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν προηγουμένως τουλάχιστον δύο θεραπευτικά σχήματα περιλαμβανομένης της μπορτεζομίμης και ενός ανοσοτροποποιητικού παράγοντα

	Farydak μπορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη N=73	Εικονικό φάρμακο μπορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη N=74
Συνολική ανταπόκριση [95% CI]	43 (59%) (46,8, 70,3)	29 (39%) (28, 51,2)
Πλήρης ανταπόκριση	6 (8%)	0
Σχεδόν πλήρης ανταπόκριση	10 (14%)	6 (8%)
Μερική ανταπόκριση	27 (37%)	23 (31%)

Κλινική αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ανθεκτικό στη μορτεζομίμη πολλαπλό μυέλωμα (Μελέτη DUS71 – Panorama 2)

Η μελέτη DUS71 ήταν μία πολυκεντρική μελέτη φάσης II δύο σταδίων, ενός σκέλους, ανοιχτού σχεδιασμού της από του στόματος λαμβανόμενης πανομπινιστάτης (20 mg) σε συνδυασμό με μορτεζομίμη (1,3 mg/m²) και δεξαμεθαζόνη (20 mg) σε 55 ασθενείς με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι ήταν ανθεκτικοί στη μορτεζομίμη και είχαν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Οι ασθενείς έπρεπε να εκτεθούν σε ένα IMiD (λενολιδομίδη ή θαλιδομίδη). Η ανθεκτικότητα στη μορτεζομίμη ορίστηκε ως εξέλιξη της νόσου στις ή σε διάστημα 60 ημερών από την τελευταία γραμμή θεραπείας που περιέχει μορτεζομίμη.

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η εκτίμηση του συνολικού ποσοστού ανταπόκρισης (ORR) μετά από 8 κύκλους θεραπείας σύμφωνα με τα κριτήρια mEBMT.

Οι ασθενείς είχαν ήδη λάβει σημαντική προηγούμενη θεραπεία και πολλά προηγούμενα σχήματα (διάμεσος αριθμός: 4, εύρος: 2-11). Και οι 55 ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μορτεζομίμη και τουλάχιστον ένα IMiD (λενολιδομίδη: 98,2%, θαλιδομίδη: 69,1%). Η πλειοψηφία των ασθενών είχε υποβληθεί σε προηγούμενη μεταμόσχευση (63,6%).

Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης στην υπό μελέτη θεραπεία ήταν 4,6 εβδομάδες (εύρος: 0,1-24,1 μήνες). Οι ασθενείς πέτυχαν ORR (\geq PR (μερική ανταπόκριση)) της τάξεως του 34,5% και 52,7%. (\geq MR (ελάχιστη ανταπόκριση)). Ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 1,4 μήνες και η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης (CR) ήταν 6,0 μήνες. Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) ήταν 17,5 μήνες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο πολλαπλό μυέλωμα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η πανομπινιστάτη απορροφάται ταχέως και σχεδόν πλήρως με T_{max} να επιτυγχάνεται σε διάστημα 2 ωρών από την από του στόματος χορήγηση σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο. Η απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της πανομπινιστάτης ήταν περίπου 21%. Μετά από την από του στόματος χορήγηση, η φαρμακοκινητική της πανομπινιστάτης φαίνεται να είναι γραμμική στο δοσολογικό εύρος των 10-30 mg, αλλά η AUC αυξάνεται λιγότερο από αναλογικά με δοσολογία σε υψηλότερες δόσεις.

Η συνολική έκθεση της πανομπινιστάτης και η ποικιλία μεταξύ των ασθενών παρέμεινε αμετάβλητη με ή χωρίς τροφή, ενώ η C_{max} μειώθηκε κατά <45% και η T_{max} παρατάθηκε κατά 1 έως 2,5 ώρες με την τροφή (δηλ. τόσο φυσιολογικό πρωινό όσο και πλούσιο σε λιπαρά πρωινό). Από τη στιγμή που η τροφή δεν μετέβαλε τη συνολική βιοδιαθεσιμότητα (AUC), η πανομπινιστάτη μπορεί να χορηγηθεί ανεξαρτήτως τροφής στους καρκινοπαθείς.

Κατανομή

Η πανομπινιστάτη δεσμεύεται μετρίως (περίπου 90%) στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος. Το κλάσμα της ερυθροκύτταρα είναι 0,60 *in vitro*, ανεξάρτητα από τη συγκέντρωση. Ο όγκος κατανομής της πανομπινιστάτης σε σταθερή κατάσταση (Vss) είναι περίπου 1.000 λίτρα βάσει των τελικών εκτιμήσεων των παραμέτρων στην ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού.

Βιομετασχηματισμός

Η πανομπινოსτάτη μεταβολίζεται εκτενώς, και μεγάλο κλάσμα της δόσης μεταβολίζεται πριν εισέλθει στη συστηματική κυκλοφορία. Οι σχετικές μεταβολικές οδοί που εμπλέκονται στο βιομετασχηματισμό της πανομπινოსτάτης είναι οι διαδικασίες της αναγωγής, υδρόλυσης, οξειδωσης και γλυκουρονιδίωσης. Ο οξειδωτικός μεταβολισμός της πανομπινοςτάτης διαδραμάτισε λιγότερο κυρίαρχο ρόλο, με το 40% περίπου της δόσης να απομακρύνεται μέσω της συγκεκριμένης οδού. Το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4) είναι το κύριο ένζυμο οξειδωσης, με πιθανή ελάσσωσ συμμετοχή των CYP2D6 και 2C19.

Η πανομπινοςτάτη αντιπροσώπευε το 6 έως 9% της σχετιζόμενης με το φάρμακο έκθεσης στο πλάσμα. Η γονική ουσία θεωρείται υπεύθυνη για τη συνολική φαρμακολογική δραστηριότητα της πανομπινοςτάτης.

Αποβολή

Μετά από εφάπαξ από του στόματος λαμβανόμενη δόση [¹⁴C] πανομπινοςτάτης σε ασθενείς, 29 έως 51% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας απεκκρίνεται στα ούρα και 44 έως 77% στα κόπρανα. Η αμετάβλητη πανομπινοςτάτη ήταν υπεύθυνη για το <2,5% της δόσης στα ούρα και <3,5% της δόσης στα κόπρανα. Το υπόλοιπο είναι μεταβολίτες. Η φαινόμενη νεφρική κάθαρση της πανομπινοςτάτης (CL_R/F) βρέθηκε να κυμαίνεται από 2,4 έως 5,5 l/h. Η πανομπινοςτάτη είχε τελική ημίσεια ζωής απομάκρυνσης περίπου 37 ωρών βάσει της τελικής εκτίμησης των παραμέτρων στην ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η πανομπινοςτάτη δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Πληθυσμός ηλικιωμένων

Στην κλινική μελέτη φάσης III 162 από τους 387 ασθενείς είχαν ηλικία 65 ετών ή άνω. Στην ομαδοποίηση των μελετών της μονοθεραπείας με πανομπινοςτάτη μεταξύ του δοσολογικού εύρους των 10 mg και 80 mg, η έκθεση της πανομπινοςτάτης στο πλάσμα στους ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή κάτω ήταν παρόμοια με αυτή των ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της πανομπινοςτάτης αξιολογήθηκε σε μία μελέτη φάσης I, σε 24 ασθενείς με συμπαγείς όγκους και ποικίλους βαθμούς ηπατικής δυσλειτουργίας. Η ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σύμφωνα με την ταξινόμηση NCI-CTEP αύξησε την έκθεση της πανομπινοςτάτης στο πλάσμα κατά 43% και 105%, αντίστοιχα. Δεν διατίθενται φαρμακοκινητικά δεδομένα για τους ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της πανομπινοςτάτης εκτιμήθηκε σε μία μελέτη φάσης I, σε 37 ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους και ποικίλους βαθμούς νεφρικής λειτουργίας. Ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία βάσει της αρχικής κάθαρσης κρεατινίνης ούρων δεν αύξησε την έκθεση της πανομπινοςτάτης στο πλάσμα στις ομάδες με ήπια, μέτρια και σοβαρή νόσο.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης

Τα κύρια όργανα-στόχοι της τοξικότητας που ταυτοποιήθηκαν μετά τη χορήγηση της πανομιπνοστάτης σε αρουραίους και σκύλους, ήταν το ερυθροποιητικό, το μυελοποιητικό και το λεμφικό σύστημα. Οι μεταβολές στον θυρεοειδή περιλαμβανομένων ορμονών σε σκύλους (μειωμένη τριωδοθυρονίνη (T3)) και αρουραίους (μείωση στην τριωδοθυρονίνη (T3), την τετρωδοθυρονίνη (T4) (σε άρρενες) και τη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH)) παρατηρήθηκαν σε εκθέσεις που αντιστοιχούν σε 0,07-2,2 της ανθρώπινης AUC που παρατηρείται κλινικά.

Καρκινογένεση και μεταλλαξιγένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης με την πανομιπνοστάτη. Η πανομιπνοστάτη έχει επιδείξει μεταλλαξιγόνο δυναμική στη δοκιμασία Ames, επιδράσεις ενδο-επιπλασιασμού στα λεμφοκύτταρα του ανθρώπινου περιφερικού αίματος *in vitro*, και βλάβη του DNA σε μία *in vivo* μελέτη COMET σε L5178Y κύτταρα λεμφώματος επίμυα, οι οποίες αποδίδονται στο φαρμακολογικό τρόπο δράσης.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Παρατηρήθηκε μια αύξηση στην πρώιμη επαναρρόφηση σε θήλυς αρουραίους (σε δόσεις ≥ 30 mg/kg). Ατροφία του προστάτη συνοδευόμενη από μειωμένα εκκριτικά κοκκία, εκφύλιση των όρχεων, ολιγοσπερμία, και αυξημένη νέκρωση στην επιδιδυμίδα σε σκύλους σε εκθέσεις που αντιστοιχούν σε 0,41-0,69 των ανθρώπινων κλινικών AUC οι οποίες δεν ήταν πλήρως αναστρέψιμες μετά από περίοδο ανάκαμψης 4 εβδομάδων

Με βάση τα δεδομένα σε ζώα η πιθανότητα η πανομιπνοστάτη να αυξάνει τον κίνδυνο εμβρυικού θανάτου και της ανάπτυξης σκελετικών ανωμαλιών προβλέπεται υψηλή. Εμβρυική θνησιμότητα και αυξήσεις στις σκελετικές ανωμαλίες (επιπλέον στερνίδια, επιπλέον πλευρές αυξήσεις σε μικρές σκελετικές μεταβολές, καθυστερημένη οστεοποίηση και μεταβολές στα στερνίδια) παρατηρήθηκαν με εκθέσεις που αντιστοιχούν σε 0,25 των ανθρώπινων κλινικών AUC.

Οι επιδράσεις της πανομιπνοστάτης στον τοκετό και την μεταγεννητική ανάπτυξη και ωρίμανση δεν αξιολογήθηκαν σε μελέτες σε ζώα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Στεατικό μαγνήσιο
Μανιτόλη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Προζελατινοποιημένο άμυλο (αραβοσίτου)

Περίβλημα του καψακίου:

Farydak 10 mg σκληρά καψάκια
Ζελατίνη
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Κυανό FCF (E133)
Οξείδιο σιδήρου, κίτρινο (E172)

Farydak 15 mg σκληρά καψάκια

Ζελατίνη

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Οξείδιο σιδήρου, κίτρινο (E172)

Οξείδιο σιδήρου, ερυθρό (E172)

Farydak 20 mg σκληρά καψάκια

Ζελατίνη

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Οξείδιο σιδήρου, ερυθρό (E172)

Μελάνι εκτύπωσης

Οξείδιο σιδήρου, μέλαν (E172)

Προπυλενογλυκόλη (E1520)

Κομμέα λάκκας στιλβωμένα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

PVC/PCTFE/Alu συσκευασίες κυψέλης, οι οποίες περιέχουν 6 καψάκια.

Συσκευασίες που περιέχουν 6, 12 ή 64 καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Farydak 10 mg καψάκια σκληρά

EU/1/15/1023/001-003

Farydak 15 mg καψάκια σκληρά

EU/1/15/1023/004-006

Farydak 20 mg καψάκια σκληρά

EU/1/15/1023/007-009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

28 Αυγούστου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ)ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Πριν από την κυκλοφορία του Farydak σε κάθε Κράτος Μέλος ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, λεπτομέρειες της διανομής, καθώς και τυχόν άλλες πτυχές του προγράμματος, με την Εθνική Αρμόδια Αρχή.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα έχει ως στόχο να αντιμετωπίσει τον κίνδυνο λάθους στη φαρμακευτική αγωγή.

Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος στο οποίο πωλείται Farydak, όλοι οι ασθενείς / φροντιστές, οι οποίοι αναμένεται να χρησιμοποιήσουν Farydak έχουν πρόσβαση σε / τους παρέχεται το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- Πακέτο πληροφοριών για τον ασθενή

Το πακέτο πληροφοριών για τον ασθενή πρέπει να περιέχει:

- Το Φύλλο οδηγιών για το Χρήστη
- Μία κάρτα συμμόρφωσης ασθενούς
- **Η κάρτα συμμόρφωσης ασθενούς** θα περιέχει οδηγίες σχετικά με τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:
 - Πώς να εξοικειωθείτε με την κάρτα συμμόρφωσης: η ενότητα αυτή παρέχει μια γενική επισκόπηση της κάρτας συμμόρφωσης και τον σκοπό της.
 - Πώς να χρησιμοποιήσετε την κάρτα συμμόρφωσης: η ενότητα αυτή παρέχει μια γενική εικόνα για το πώς να χρησιμοποιήσετε την κάρτα συμμόρφωσης.
 - Πώς να πάρετε το φάρμακο σύμφωνα με την συνταγή: η ενότητα αυτή παρέχει οδηγίες για το πώς να συμπληρώσετε την κάρτα συμμόρφωσης.
 - Σύσταση στον ασθενή να φέρνει την κάρτα συμμόρφωσης σε κάθε επίσκεψη: η ενότητα αυτή θυμίζει τον ασθενή να φέρει την κάρτα συμμόρφωσης στον επαγγελματία υγείας σε κάθε επίσκεψη.
 - Ένα πίνακα που περιγράφει το θεραπευτικό σχήμα για κάθε ημέρα του κύκλου με χώρο για τον ασθενή για να σημειώνει τι φάρμακο πήρε.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Farydak 10 mg σκληρά καψάκια
πανομπινοστάτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει άνδρη γαλακτική πανομπινοστάτη, η οποία ισοδυναμεί με 10 mg πανομπινοστάτης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

6 καψάκια
12 καψάκια
24 καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Farydak 10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Farydak 10 mg καψάκια
πανομπινιστάτη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

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

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Farydak 15 mg σκληρά καψάκια
πανομπινοστάτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει άνυδρη γαλακτική πανομπινοστάτη, η οποία ισοδυναμεί με 15 mg πανομπινοστάτης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

6 καψάκια
12 καψάκια
24 καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Farydak 15 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Farydak 15 mg καψάκια
πανομπινιστάτη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

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

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Farydak 20 mg σκληρά καψάκια
πανομπινοστάτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει άνυδρη γαλακτική πανομπινοστάτη, η οποία ισοδυναμεί με 20 mg πανομπινοστάτης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

6 καψάκια
12 καψάκια
24 καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Farydak 20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Farydak 20 mg καψάκια
πανομπινιστάτη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

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

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Farydak 10 mg σκληρά καψάκια
Farydak 15 mg σκληρά καψάκια
Farydak 20 mg σκληρά καψάκια
πανομιπινოსτάτη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Farydak και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Farydak
3. Πώς να πάρετε το Farydak
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Farydak
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Farydak και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Farydak

Το Farydak είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία πανομιπινοςτάτη, η οποία ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων, τα οποία ονομάζονται αναστολείς της παν-αποκετυλάσης.

Ποια είναι η χρήση του Farydak

Το Farydak χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με έναν σπάνιο καρκίνο του αίματος, ο οποίος ονομάζεται πολλαπλό μυέλωμα. Το πολλαπλό μυέλωμα είναι μία διαταραχή των κυττάρων του πλάσματος (είδος κυττάρου του αίματος), τα οποία αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα στον μυελό των οστών.

Το Farydak εμποδίζει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων του πλάσματος και μειώνει τον αριθμό των καρκινικών κυττάρων.

Το Farydak χρησιμοποιείται πάντα μαζί με δύο άλλα αντικαρκινικά φάρμακα. τη μπορτεζομίμη και τη δεξαμεθαζόνη.

Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο δράσης του Farydak ή τους λόγους για τους οποίους σας έχει συνταγογραφηθεί, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Farydak

Μην πάρετε το Farydak:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη πανομπινοστάτη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- αν θηλάζετε

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ακολουθήστε όλες τις οδηγίες του γιατρού σας προσεκτικά.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε Farydak:

- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα ή είχατε ποτέ ηπατική νόσο.
- εάν έχετε καρδιακά προβλήματα ή προβλήματα καρδιακού ρυθμού, όπως είναι ο ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός ή μία κατάσταση, η οποία ονομάζεται σύνδρομο μακρού QT.
- εάν έχετε βακτηριακή, ιογενή ή μυκητιασική λοίμωξη.
- εάν έχετε γαστρεντερικά προβλήματα, όπως είναι η διάρροια, η ναυτία ή ο έμετος.
- εάν έχετε προβλήματα με την πήξη του αίματος (διαταραχή της πηκτικότητας).

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αμέσως κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Farydak:

- εάν παρατηρήσετε τυχόν σημεία γαστρεντερικού προβλήματος.
- εάν παρατηρήσετε τυχόν σημεία ηπατικού προβλήματος.
- εάν παρατηρήσετε τυχόν σημεία λοίμωξης.
- εάν παρατηρήσετε τυχόν σημεία καρδιακού προβλήματος.

Ο κατάλογος των σχετιζόμενων συμπτωμάτων παρέχεται στην παράγραφο 4, Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ο γιατρός σας ενδέχεται να πρέπει να αλλάξει τη δόση σας, να διακόψει προσωρινά ή να σταματήσει πλήρως τη θεραπεία σας με το Farydak σε περίπτωση που σας παρουσιαστούν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Farydak

Θα υποβάλλεστε σε εξετάσεις αίματος τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Farydak. Οι εξετάσεις αυτές πραγματοποιούνται για να:

- ελεγχθεί πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας (μετρώντας τα επίπεδα της χολερυθρίνης και των τρανσαμινασών στο αίμα σας, οι οποίες είναι οι ουσίες που συνθέτει το ήπαρ σας).
- ελεγχθεί η ποσότητα ορισμένων κυττάρων του αίματος (λευκά αιμοσφαίρια, ερυθρά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια).
- ελεγχθεί η ποσότητα των ηλεκτρολυτών (όπως είναι το κάλιο, το μαγνήσιο, ο φωσφόρος) στο σώμα σας.
- Ελεγχθεί πόσο καλά δουλεύουν ο θυρεοειδής και η υπόφυση (μετρώντας τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα σας).

Η καρδιακή σας συχνότητα θα ελέγχεται, επίσης, χρησιμοποιώντας ένα μηχάνημα, το οποίο μετρά την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς (ονομάζεται ΗΚΓ).

Παιδιά και έφηβοι

Το Farydak δεν θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Farydak

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που λαμβάνονται χωρίς συνταγή, όπως είναι οι βιταμίνες ή τα φυτικά συμπληρώματα, γιατί μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το Farydak.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των μυκητιασικών λοιμώξεων (όπως είναι η κετοконаζόλη, η ιτρακοναζόλη, η βορικοναζόλη ή η ποζακοναζόλη) και ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων (όπως είναι τα αντιβιοτικά, όπως είναι η κλαριθρομυκίνη ή η τελιθρομυκίνη). Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φυματίωσης, όπως η ριφαμπουτίνη και η ριφαμπικίνη.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να σταματήσουν τις επιληπτικές κρίσεις ή τους σπασμούς (αντιεπιληπτικά όπως η καρβαμαζεπίνη, η φερφεραζίνη, η φαινοβαρβάταλη ή φαινυτοΐνη).
- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HIV, όπως είναι η ριτοναβίρη, σακουιναβίρη.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης όπως η νεφαζοδόνη.
- St. John's wort, ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη.
- φάρμακα για την πρόληψη της πήξης του αίματος, τα οποία ονομάζονται αντιπηκτικά, όπως είναι η βαρφαρίνη ή η ηπαρίνη.
- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του βήχα, όπως είναι η δεξτρομεθορφάνη.
- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού, όπως είναι η αμιωδαρόνη, η δισοπυραμίδη, η προκαϊναμίδη, η κινιδίνη, η προπαφαινόνη ή η σοταλόλη.
- φάρμακα, τα οποία ενδέχεται να έχουν ανεπιθύμητη επίδραση στην καρδιά (η οποία ονομάζεται παράταση του διαστήματος QT), όπως είναι η χλωροκίνη, η αλοφαντρίνη, η μεθαδόνη, η μοξιφλοξασίνη, η βεπριδίλη, ή η πιμοζίδη.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υπέρτασης όπως η μετοπρολόλη ή η νεμπιβολόλη.
- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αρκετών προβλημάτων ψυχικής υγείας, όπως είναι η ρισπεριδόνη.
- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, όπως είναι η ταμοξιφαίνη.
- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ναυτίας και του εμέτου όπως είναι η δολασετρόνη, η ονδανσετρόνη ή η τροπισετρόνη. Αυτά ενδέχεται να ασκήσουν, επίσης, δυσμενή επίδραση στην καρδιά (παράταση του QT).
- η ατομοξετίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας.

Τα φάρμακα αυτά πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή ή μπορεί να χρειαστεί να αποφευχθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Farydak. Αν παίρνετε κάποιο από αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει ένα διαφορετικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Farydak.

Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν δεν είστε βέβαιος εάν το φάρμακό σας είναι ένα από τα φάρμακα που αναφέρονται πιο πάνω.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Farydak, θα πρέπει να ενημερώσετε, επίσης, τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν σας έχει συνταγογραφηθεί άλλο φάρμακο, το οποίο δεν έχετε ήδη λάβει.

Το Farydak με τροφές και ποτά

Δεν θα πρέπει να τρώτε το εξωτικό φρούτο καραμπόλα, ρόδι ή γκρέιπφρουτ ή να πίνετε χυμό ροδιού ή γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Farydak, καθώς αυτό ενδέχεται να αυξήσει την ποσότητα του φαρμάκου που διέρχεται στο αίμα σας.

Κόηση και θηλασμός

Λόγω του πιθανού κινδύνου θανάτου ή δυσπλασιών για το έμβρυο, το Farydak δεν θα πρέπει να λαμβάνεται κατά:

- Την κύηση

Το Farydak δεν θα πρέπει να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν το πιθανό όφελος για τη μητέρα είναι μεγαλύτερο από τον πιθανό κίνδυνο για το μωρό. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας. Ο γιατρός θα συζητήσει μαζί σας τους πιθανούς κινδύνους από τη λήψη του Farydak κατά τη διάρκεια της κύησης.

- Το θηλασμό

Δεν θα πρέπει να πάρετε το Farydak εάν θηλάζετε.

Αντισύλληψη για τις γυναίκες και τους άνδρες

Λόγω του πιθανού κινδύνου θανάτου ή δυσπλασιών για το έμβryo θα πρέπει να χρησιμοποιείται τις ακόλουθες μεθόδους αντισύλληψης ενόσω παίρνετε το Farydak:

- Για τις γυναίκες που παίρνουν Farydak

Εάν είστε σεξουαλικά ενεργή γυναίκα, πρέπει να κάνετε μια δοκιμασία κύησης πριν αρχίσετε τη θεραπεία με Farydak και πρέπει να χρησιμοποιείτε ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Farydak. Πρέπει να τη χρησιμοποιείτε, επίσης, για τρεις μήνες μετά από τη διακοπή της λήψης του Farydak. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας ποια είναι η καλύτερη μέθοδος για να χρησιμοποιήσετε. Αν χρησιμοποιείτε ορμονικό αντισυλληπτικό θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε επίσης και μία αντισυλληπτική μέθοδο φραγμού (όπως προφυλακτικό ή διάφραγμα).

- Για τους άνδρες που παίρνουν Farydak

Εάν είστε σεξουαλικά ενεργός άνδρας, πρέπει να χρησιμοποιείτε προφυλακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Farydak. Θα πρέπει να τα χρησιμοποιείτε, επίσης, για έξι μήνες μετά από τη διακοπή της λήψης του Farydak. Εάν σύντροφός σας μπορεί να μείνει έγκυος θα πρέπει να χρησιμοποιεί, επίσης, ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας και για έξι μήνες στη συνέχεια. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν η σύντροφός σας μείνει έγκυος ενώ λαμβάνετε το Farydak ή κατά τη διάρκεια των έξι μηνών που έπονται της θεραπείας σας με Farydak.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Farydak είναι πιθανό να έχει μια μικρή επίπτωση στην ικανότητά σας να οδηγείτε και να χρησιμοποιείτε μηχανές. Εάν αισθανθείτε ζάλη όσο παίρνετε αυτό το φάρμακο μην οδηγήσετε όχημα και μη χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανήματα.

3. Πώς να πάρετε το Farydak

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόση δόση θα πρέπει να πάρετε

- Το Farydak λαμβάνεται σε διάστημα 21 ημερών (2 εβδομάδες θεραπείας και 1 εβδομάδα αποχής από τη θεραπεία) - αυτό ονομάζεται κύκλος θεραπείας.
- Δεν παίρνετε το φάρμακο καθημερινά.
- Με βάση τη σύσταση του γιατρού σας η δόση του Farydak είναι είτε 20 mg ή 15 mg ή 10 mg, η οποία πρέπει να λαμβάνεται μία φορά την ημέρα τις ημέρες 1, 3, 5, 8, 10 και 12 κύκλου 21-ημερών.
- Μην παίρνετε το Farydak στην Εβδομάδα 3.
- Μετά από την Εβδομάδα 3, ξεκινάτε ένα νέο κύκλο ξανά όπως φαίνεται στους Πίνακες 1 και 2 παρακάτω.
Παρακαλούμε δείτε τον Πίνακα 1 για τους κύκλους 1 έως 8 και τον Πίνακα 2 για τους κύκλους 9 -16.

Πίνακας 1 Συνιστώμενο πρόγραμμα για τη λήψη του Farydak σε συνδυασμό με μπορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (κύκλοι 1-8)

Κύκλοι 1-8 (Κύκλοι 3-εβδομάδων)	Εβδομάδα 1 Ημέρες						Εβδομάδα 2 Ημέρες						Εβδομάδα 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Περίοδος ανάπαυσης
Μπορτεζομίμη	1			4			8			11			Περίοδος ανάπαυσης
Δεξαμεθαζόνη	1	2		4	5		8	9		11	12		Περίοδος ανάπαυσης

Πίνακας 2 Συνιστώμενο πρόγραμμα για τη λήψη του Farydak σε συνδυασμό με μπορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (κύκλοι 9-16)

Κύκλοι 9-16 (Κύκλοι 3-εβδομάδων)	Εβδομάδα 1 Ημέρες						Εβδομάδα 2 Ημέρες						Εβδομάδα 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Περίοδος ανάπαυσης
Μπορτεζομίμη	1						8						Περίοδος ανάπαυσης
Δεξαμεθαζόνη	1	2					8	9					Περίοδος ανάπαυσης

Ο γιατρός σας θα σας πει ακριβώς πόσα καψάκια Farydak πρέπει να πάρετε. Μην αλλάξετε τη δόση χωρίς να έχετε μιλήσει πρώτα με τον γιατρό σας.

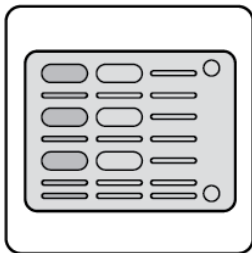
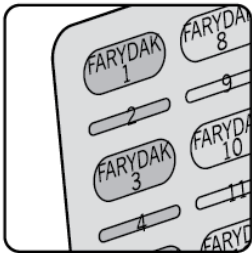
Παίρνετε το Farydak μία φορά την ημέρα την ίδια ώρα κάθε μέρα μόνο στις προγραμματισμένες μέρες.

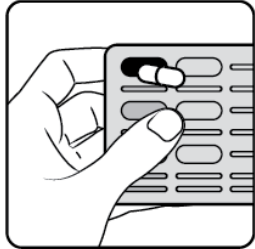
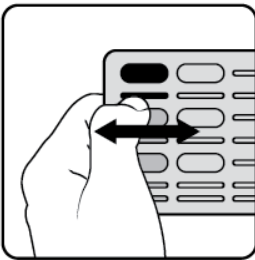
Λήψη του φαρμάκου

- Καταπίνετε το καψάκιο ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό.
- Το φάρμακο μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.
- Μην μασάτε ή θρυμματίζετε τα καψάκια.

Εάν πρέπει να κάνετε εμετό μετά από την κατάποση καψακίων Farydak, μην πάρετε άλλα καψάκια μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη σας επίσκεψη.

Πώς να χρησιμοποιήσετε την κυψέλη του Farydak

	Μία κυψέλη Farydak = 3 εβδομάδες = 1 κύκλος
	Οι ημέρες του κύκλου είναι αριθμημένες στην κυψέλη. Πάρτε το Farydak τις ημέρες 1, 3 και 5 και τις ημέρες 8, 10 και 12.

	<p>Πιέστε την κάψουλα του Farydak από τις θήκες στις ημέρες 1, 3 και 5 της εβδομάδας 1 και στις ημέρες 8, 10 και 12 της εβδομάδας 2.</p>
	<p>Τις ημέρες που δεν πρέπει να πάρετε Farydak, συμπεριλαμβανομένης της περιόδου ανάπαυσης την εβδομάδα 3, ξύστε τις αντίστοιχες άδειες κοιλότητες με το νύχι σας για να βοηθηθείτε να παρακολουθείτε το πρόγραμμά λήψης της φαρμακευτικής σας αγωγής.</p>

Για πόσο χρονικό διάστημα πρέπει να πάρετε το Farydak

Συνεχίστε να παίρνετε το Farydak για όσο διάστημα σας λέει ο γιατρός σας. Πρόκειται για μία μακροχρόνια θεραπεία με 16 κύκλους (48 εβδομάδες). Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την κατάστασή σας για να διαπιστώσει εάν η θεραπεία επιδρά. Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με το για πόσο διάστημα πρέπει να παίρνετε το Farydak, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Farydak από την κανονική

Εάν πάρετε κατά λάθος περισσότερα καψάκια από όσα θα έπρεπε ή εάν κάποιος άλλος έχει πάρει κατά λάθος το φάρμακό σας, επικοινωνήστε με γιατρό ή μεταβείτε αμέσως νοσοκομείο. Να έχετε μαζί σας τη συσκευασία και αυτό το φύλλο οδηγιών. Μπορεί να χρειαστείτε φαρμακευτική θεραπεία.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Farydak

- Εάν έχουν παρέλθει λιγότερες από 12 ώρες από την ώρα που θα έπρεπε να έχετε λάβει το φάρμακο, πάρτε τη δόση που παραλείψατε αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Στη συνέχεια, συνεχίστε να λαμβάνετε κανονικά το φάρμακο.
- Εάν έχουν παρέλθει περισσότερες από 12 ώρες από την ώρα που θα έπρεπε να έχετε λάβει το φάρμακο, παραλείψτε τη δόση που παραλείψατε. Στη συνέχεια, συνεχίστε να λαμβάνετε κανονικά το φάρμακο.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Μην πάρετε ποτέ τη δόση του Farydak που παραλείψατε σε μία από τις ημέρες "αποχής από τη θεραπεία" όταν δεν έχει προγραμματιστεί δόση του Farydak.

Ενημερώστε τον γιατρό σας για όλες τις δόσεις που έχετε παραλείψει κατά τη διάρκεια οποιουδήποτε κύκλου θεραπείας 21 ημερών.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν να είναι σοβαρές

ΣΤΑΜΑΤΗΣΤΕ τη λήψη του Farydak και ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια αν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω:

- δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση, οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, τη γλώσσα ή τον φάρυγγα, σοβαρό κνησμό του δέρματος, με ερυθρό εξάνθημα ή επηρμένες διογκώσεις (πιθανά σημεία αλλεργικής αντίδρασης)
- σοβαρός πονοκέφαλος, αίσθημα αδυναμίας ή παράλυση των άκρων ή του προσώπου, δυσκολία κατά την ομιλία, αιφνίδια απώλεια της συνείδησης (δυναμικά σημεία προβλημάτων του νευρικού συστήματος, όπως είναι η αιμορραγία ή το οίδημα στο σκελετό ή τον εγκέφαλο)
- ταχεία αναπνοή, αίσθημα ζάλης
- αιφνίδιος και συνθλιπτικός πόνος στο στήθος, αίσθημα κόπωσης, ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (δυναμικά σημεία καρδιακού επεισοδίου)
- βήχας με αίμα, έκκριση υγρού με αίμα από τη μύτη (σημεία αιμορραγίας στους πνεύμονες)
- αιματέμεση, μαύρα κόπρανα ή κόπρανα με αίμα, διέλευση ναπού αίματος από τον πρωκτό, συνήθως στα ή με τα κόπρανα (σημεία γαστρεντερικής αιμορραγίας)
- δυσκολία στην αναπνοή με μπλε χρώμα γύρω από το στόμα, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε απώλεια της συνείδησης (σημείο σοβαρών πνευμονικών προβλημάτων)
- πυρετός, πόνος στο στήθος, αυξημένη καρδιακή συχνότητα, μειωμένη αρτηριακή πίεση, δύσπνοια ή ταχεία αναπνοή (σημεία δηλητηρίασης του αίματος, τα οποία είναι, επίσης, γνωστά ως σηψαιμία)
- πόνος ή δυσφορία στον θώρακα, μεταβολές στον καρδιακό σας ρυθμό (γρήγορος ή αργός), αίσθημα παλμών, λιποθυμία, ζάλη, μπλε αποχρωματισμός των χειλιών, δύσπνοια, οίδημα των κάτω άκρων ή του δέρματος (σημεία καρδιολογικών προβλημάτων)

Ενημερώστε αμέσως έναν γιατρό ή έναν φαρμακοποιό, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες

- πόνος στο στομάχι ή την κοιλία, ναυτία, διάρροια, έμετος, μαύρα κόπρανα ή κόπρανα με αίμα, δυσκοιλιότητα, καύσος, οίδημα ή τυμπανισμός της κοιλίας (σημεία γαστρεντερικού προβλήματος)
- νέα ή επιδεινούμενα συμπτώματα, όπως είναι ο βήχας με ή χωρίς βλέννη, πυρετό, δύσκολη ή επώδυνη αναπνοή, συριγμό, πόνο στο στήθος κατά την αναπνοή, δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή, πόνος ή αίσθημα καύσου κατά την ούρηση, υπερβολικό αίσθημα ανάγκης ούρησης, αίμα στα ούρα (σημεία λοίμωξης στους πνεύμονες ή το ουροποιητικό)
- πυρετός, πονόλαιμος ή στοματικά έλκη λόγω λοιμώξεων (σημεία χαμηλού επιπέδου λευκών αιμοσφαιρίων)
- αιφνίδια απώλεια ή εκχύμωση κάτω από το δέρμα (σημεία χαμηλού επιπέδου αιμοπεταλίων στο αίμα)
- διάρροια, κοιλιακό άλγος, πυρετός (σημεία φλεγμονής στο κόλον)
- ζάλη, ειδικά σε όρθια στάση (σημείο χαμηλής αρτηριακής πίεσης)
- αίσθημα δίψας, χαμηλή παραγωγή ούρων, απώλεια βάρους, ξηρό ερυθρωπό δέρμα, ευερεθιστότητα (σημεία αφυδάτωσης)
- διογκωμένοι αστράγαλοι (σημείο χαμηλού επιπέδου λευκωματίνης στο αίμα, το οποίο είναι γνωστό ως υποαλβουμινουρία)
- αίσθημα κόπωσης, κνησμός, ωχρότητα δέρματος ή του λευκού τμήματος των οφθαλμών, ναυτία ή έμετος, απώλεια όρεξης, πόνος στη δεξιά πλευρά του στομάχου σας, ούρα σκούρου ή καφέ χρώματος, ευκολότερη αιμορραγία ή εκχυμώσεις από ότι συνήθως (σημεία ηπατικού προβλήματος)
- σοβαρά μειωμένη παραγωγή ούρων, οίδημα των ποδιών (σημεία νεφρικού προβλήματος)
- μυϊκή αδυναμία, μυϊκοί σπασμοί, ασυνήθιστος καρδιακός ρυθμός (σημεία μεταβολών στο επίπεδο του καλίου στο αίμα)

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πολύ συχνές (επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- αίσθημα κόπωσης, ωχρότητα δέρματος. Αυτά θα μπορούσαν να είναι σημεία χαμηλού επιπέδου ερυθρών αιμοσφαιρίων.
- μειωμένη όρεξη ή απώλεια βάρους
- δυσκολία μέχρι την έλευση του ύπνου ή κατά τον ύπνο (αυπνία)
- πονοκέφαλος
- αίσθημα ζάλης, κόπωσης ή αδυναμίας
- έμετος, ναυτία, στομαχικές διαταραχές, δυσπεψία
- πρήξιμο στα πόδια ή τα χέρια
- μειωμένο επίπεδο φωσφόρου ή νατρίου στο αίμα

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- εξάνθημα με μικρές γεμάτες με υγρό φουσκάλες, το οποίο εμφανίζεται σε ερυθρωπό δέρμα, στόμα ή ούλα (σημεία δυνητικά σοβαρής ιογενούς λοίμωξης)
- φλεγμένον αυτί, αιμορραγία από τη μύτη ή αιμορραγία στο λευκό του οφθαλμού, εκχύμωση, φλεγμένον δέρμα από λοίμωξη (εξάνθημα, ερυθρό δέρμα, το οποίο είναι, επίσης, γνωστό ως ερύθημα)
- κοιλιακός πόνος, διάρροια, οίδημα ή τυμπανισμός στομάχου (σημεία φλεγμονής της επένδυσης του στομάχου)
- στοματικές άφθες (μυκητιασική λοίμωξη του στόματος)
- αίσθημα δίψας, υψηλή παραγωγή ούρων, αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους (σημεία υψηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα)
- ταχεία πρόσληψη βάρους, οίδημα των χεριών, των αστραγάλων, των ποδιών ή του προσώπου (σημεία κατακράτησης υγρών)
- μειωμένο επίπεδο ασβεστίου στο αίμα, το οποίο οδηγεί ορισμένες φορές σε κράμπες
- μη ελεγχόμενος τρόμος του σώματος
- αίσθημα παλμών
- ήχος κροταλισματος, ρόγχου ή τριγμού που προκαλείται από τους πνεύμονες κατά την αναπνοή
- ξηρά, σκασμένα χείλη
- ξηροστομία ή μεταβολές στο αίσθημα της γεύσης σας
- τυμπανισμός
- πόνος ή φλεγμονή στις αρθρώσεις
- αίμα στα ούρα (σημείο νεφρικού προβλήματος)
- αδυναμία ελέγχου της ροής των ούρων εξαιτίας απώλειας ή ασθενούς ελέγχου της ουροδόχου κύστεως
- ρίγη
- πρόσληψη βάρους, αίσθημα κόπωσης, τριχόπτωση, μυϊκή αδυναμία, αίσθημα κρύου (σημεία υποενεργού θυρεοειδούς αδένος, ο οποίος είναι γνωστός ως υποθυρεοειδισμός)
- γενικό αίσθημα ασθένειας
- αυξημένο επίπεδο ουρικού οξέος στο αίμα
- μειωμένο επίπεδο μαγνησίου στο αίμα
- αυξημένο επίπεδο του κατάλοιπου κρεατινίνη στο αίμα
- αυξημένα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων αλανινική αμινοτρανφεράση (ALT), ασπαρτική αμινοτρανφεράση (AST) ή αλκαλική φωσφατάση στο αίμα (ALP).

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- ερυθρές ή μωβ, επίπεδες κηλίδες μεγέθους κεφαλής πινέζας κάτω από το δέρμα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Farydak

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο φύλλο αλουμινίου της κυψέλης.
- Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
- Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.
- Να μη λαμβάνετε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία έχει καταστραφεί ή εάν υπάρχουν σημεία παραβίασης.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Farydak

- Η δραστική ουσία του Farydak είναι πανομπινοστάτη.
- Κάθε σκληρό καψάκιο Farydak των 10 mg περιέχει 10 mg πανομπινοστάτης. Τα άλλα συστατικά είναι: στεατικό μαγνήσιο, μαννιτόλη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, προζελατινοποιημένο άμυλο (αραβοσίτου), ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), κυανό FCF (E133), οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172), οξείδιο σιδήρου μέλαν (E172), προπυλενογλυκόλη (E1520), κόμμεα λάκκας στιλβωμένα.
- Κάθε σκληρό καψάκιο Farydak των 15 mg περιέχει 15 mg πανομπινοστάτης. Τα άλλα συστατικά είναι: στεατικό μαγνήσιο, μαννιτόλη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, προζελατινοποιημένο άμυλο (αραβοσίτου), ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172), οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172), μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172), προπυλενογλυκόλη (E1520), κόμμεα λάκκας στιλβωμένα..
- Κάθε σκληρό καψάκιο Farydak των 20 mg περιέχει 20 mg πανομπινοστάτης. Τα άλλα συστατικά είναι: στεατικό μαγνήσιο, μαννιτόλη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, προζελατινοποιημένο άμυλο (αραβοσίτου), ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172), υδροξείδιο αμμωνίας, οξείδιο σιδήρου μέλαν (E172), προπυλενογλυκόλη (E1520), κόμμεα λάκκας στιλβωμένα.

Εμφάνιση του Farydak και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα σκληρά καψάκια 10 mg Farydak είναι αδιαφανή καψάκια ανοιχτού πράσινου χρώματος (15,6–16,2 mm), τα οποία περιέχουν λευκή έως υπόλευκη κόνι, με ακτινοειδή ένδειξη "LBH 10 mg" με μαύρη μελάνη στο καπάκι και δύο ακτινοειδείς λωρίδες με μαύρη μελάνη στο σώμα, τα οποία παρέχονται σε κυψέλες.

Τα σκληρά καψάκια 15 mg Farydak είναι αδιαφανή καψάκια πορτοκαλί χρώματος (19,1–19,7 mm), τα οποία περιέχουν λευκή έως υπόλευκη κόνι, με ακτινοειδή ένδειξη "LBH 15 mg" με μαύρη μελάνη στο καπάκι και δύο ακτινοειδείς λωρίδες με μαύρη μελάνη στο σώμα, τα οποία παρέχονται σε κυψέλες.

Τα σκληρά καψάκια 20 mg Farydak είναι αδιαφανή καψάκια ερυθρού χρώματος (19,1–19,7 mm), τα οποία περιέχουν λευκή έως υπόλευκη κόνι, με ακτινοειδή ένδειξη "LBH 20 mg" με μαύρη μελάνη στο καπάκι και δύο ακτινοειδείς λωρίδες με μαύρη μελάνη στο σώμα, τα οποία παρέχονται σε κυψέλες.

Διατίθενται τα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας: συσκευασίες κυψελών, οι οποίες περιέχουν 6, 12 ή 24 καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

Belgie/Belgique/Belgien

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

Lietuva

SIA „Novartis Baltics“ Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
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.
Тηλ.: +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

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

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

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Τηλ.: +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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>