

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Farydak 10 mg cietās kapsulas
Farydak 15 mg cietās kapsulas
Farydak 20 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Farydak 10 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur panobinostata laktātu (bezūdens), kura daudzums atbilst 10 mg panobinostata (*panobinostatium*).

Farydak 15 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur panobinostata laktātu (bezūdens), kura daudzums atbilst 15 mg panobinostata (*panobinostatium*).

Farydak 20 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur panobinostata laktātu (bezūdens), kura daudzums atbilst 20 mg panobinostata (*panobinostatium*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula).

Farydak 10 mg cietās kapsulas

Balts vai gandrīz balts pulveris gaišzaļās, necaurspīdīgās cietās želatīna kapsulās (15,6-16,2 mm) ar radiālu melnu tintes marķējumu "LBH 10 mg" uz vāciņa un divām radiālām melnām tintes joslām uz korpusa.

Farydak 15 mg cietās kapsulas

Balts vai gandrīz balts pulveris oranžās, necaurspīdīgās cietās želatīna kapsulās (19,1-19,7 mm) ar radiālu melnu tintes marķējumu "LBH 15 mg" uz vāciņa un divām radiālām melnām tintes joslām uz korpusa.

Farydak 20 mg cietās kapsulas

Balts vai gandrīz balts pulveris sarkanās, necaurspīdīgās cietās želatīna kapsulās (19,1-19,7) ar radiālu melnu tintes marķējumu "LBH 20 mg" uz vāciņa un divām radiālām melnām tintes joslām uz korpusa.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Farydak kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu ir indicēts recidivējošas un/vai refraktāras multiplās mielomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri jau ir saņēmuši vismaz divus terapijas kursus, tajā skaitā ar bortezomibu un imūnmodulējošu līdzekli.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Farydak jāuzsāk ārstam ar pieredzi pretvēža zāļu lietošanā.

Devas

Panobinostata ieteicamā sākumdeva ir 20 mg, kas jālieto iekšķīgi vienu reizi dienā 21 dienu cikla 1., 3., 5., 8., 10. un 12. dienā. Sākumā pacienti jāārstē astoņus ciklus. Pacientiem, kuriem ir klīniskais ieguvums, ieteicams turpināt terapiju vēl astoņus ciklus. Kopējais terapijas ilgums ir līdz 16 cikliem (48 nedēļām).

Panobinostatu kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu lieto, kā tas norādīts 1. un 2. tabulā. Pirms kombinētas terapijas uzsākšanas ir jāiepazīstas ar informāciju par bortezomiba un deksametazona lietošanu, lai novērtētu nepieciešamību samazināt devu.

Bortezomiba ieteicamā deva ir 1,3 mg/m² injekcijas veidā. Deksametazona ieteicamā deva ir 20 mg iekšķīgi pēc ēšanas.

1. tabula. Panobinostata, bortezomiba un deksametazona kombinācijas ieteicamā lietošanas shēma (1.–8. cikls)

1.–8. cikls (3 nedēļu cikls)	1. nedēļa Dienas							2. nedēļa Dienas							3. nedēļa
Farydak	1		3		5			8		10		12			Atpūtas periods
Bortezomibs	1			4				8			11				Atpūtas periods
Deksametazons	1	2		4	5			8	9		11	12			Atpūtas periods

2. tabula. Panobinostata, bortezomiba un deksametazona kombinācijas ieteicamā lietošanas shēma (9.–16. cikls)

9.–16. cikls (3 nedēļu cikls)	1. nedēļa Dienas							2. nedēļa Dienas							3. nedēļa
Farydak	1		3		5			8		10		12			Atpūtas periods
Bortezomibs	1							8							Atpūtas periods
Deksametazons	1	2						8	9						Atpūtas periods

Ieteikumi par kontroli

Formelementu skaits asinīs

Pirms ārstēšanas ar panobinostatu uzsākšanas ir jānosaka pilna asinsaina. Sākotnējam trombocītu skaitam jābūt $\geq 100 \times 10^9/l$, un sākotnējam absolūtajam neitrofilo leukocītu skaitam (ANS) jābūt $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Ārstēšanas laikā bieži jākontrolē pilna asinsaina (īpaši pirms katras bortezomiba injekcijas, t.i., 1., 4., 8. un 11. dienā no 1. līdz 8. ciklam un 1. un 8. dienā no 9. līdz 16. ciklam), īpaši vai nerodas trombocitopēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pirms katra panobinostata, bortezomiba un deksametazona kombinācijas terapeitiskā kursa sākuma trombocītu skaitam jābūt vismaz $\geq 100 \times 10^9/l$ (skatīt 4.4. apakšpunktu). Atpūtas periodā ir jāapsver papildu asins analīzes, piemēram, 14 un/vai 18 dienā, īpaši ≥ 65 gadus veciem pacientiem un pacientiem, kuriem trombocītu sākotnējais skaits ir mazāks par $150 \times 10^9/l$.

EKG

Panobinostats var pagarināt QTc intervālu (skatīt 4.4. apakšpunktu), tādēļ pirms terapijas sākuma

jāpieraksta EKG, un pierakstīšana periodiski jāatkārto pirms katra terapijas cikla. Pirms ārstēšanas ar panobinostatu uzsākšanas QTcF intervālam jābūt <480 msek (skatīt tālāk apakšpunktu par devu pielāgošanu un 4.4. apakšpunktu).

Elektrolītu līmenis asinīs

Jānosaka sākotnējais elektrolītu līmenis asinīs, īpaši kālija, magnija un fosfora līmenis, un tas periodiski jākontrolē saskaņā ar klīniskajām indikācijām, īpaši pacientiem ar caureju. Vērtību novirzes jānovērš saskaņā ar klīniskajām indikācijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības pārbaudes

Aknu darbība jākontrolē pirms ārstēšanas sākuma un regulāri ārstēšanas laikā saskaņā ar klīniskajām indikācijām, īpaši pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vairogdziedzera funkcijas testi

Pētījumā D2308 ir ziņots par vieglu hipotireozi pacientiem, kuri ārstēti ar panobinostata, borteomība un deksametazona kombināciju; dažiem pacientiem bija nepieciešama ārstēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Vairogdziedzera un hipofīzes funkcija jākontrolē nosakot hormonu līmeni (piemēram, brīvo T4 un TSH) atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Devas pielāgošana

Atkarībā no individuālās panesības var būt jāmaina zāļu deva un/vai lietošanas shēma. Ja pacientam ir zāļu izraisītas nevēlamas blakusparādības, jāpieņem klīniskais lēmums par turpmāko terapiju.

Ja nepieciešama devas samazināšana, panobinostata deva jāsamazina ar 5 mg soli (t.i., no 20 mg līdz 15 mg vai no 15 mg līdz 10 mg). Deva nedrīkst būt mazāka par 10 mg, turklāt terapijas shēma ir jā saglabā nemainīta (3 nedēļu ārstēšanas cikls).

Trombocitopēnija

Pirms katras borteomība devas ievadīšanas jākontrolē trombocītu skaits (t.i., 1., 4., 8. un 11. dienā 1.-8. ciklam (skatīt 1. tabulu) un 1. un 8. dienā 9.-16. ciklam (skatīt 2. tabulu). Ja pacientam ir trombocitopēnija, panobinostata lietošana var būt uz laiku jāpārtrauc un jāsamazina nākamā deva (skatīt 3. tabulu). Pacientiem ar trombocītu skaitu <50 x 10⁹/l (kopā ar asiņošanu) vai <25 x 10⁹/l, ārstēšana ar Farydak uz laiku jāpārtrauc un pēc tam, kad trombocītu skaits ir atjaunojies līdz ≥50 x 10⁹/l, jāatsāk ar samazinātu devu. Trombocītu skaits ir jākontrolē vismaz divas reizes nedēļā, līdz tas ir ≥50 x 10⁹/l. Atkarībā no klīniskajām indikācijām var būt nepieciešamas trombocītu transfūzijas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja, neskatoties uz zemāk aprakstīto terapijas shēmas pielāgošanu, trombocitopēnija nemazinās un/vai pacientam ir nepieciešamas atkārtotas trombocītu transfūzijas, var apsvērt terapijas pārtraukšanu. Turklāt var apsvērt arī borteomība devas pielāgošanu (skatīt borteomība zāļu aprakstu un 3. tabulu).

3. tabula. Ieteicamā devas pielāgošana trombocitopēnijas gadījumā

Trombocitopēnijas smaguma pakāpe ārstēšanās dienā	Panobinostata sākumdevas pielāgošana	Panobinostata deva atveseļojoties līdz 2. pakāpes trombocitopēnijai ($\geq 50 \times 10^9/l$)	Bortezomiba sākuma devas izmaiņas	Bortezomiba deva atveseļojoties līdz 2. pakāpes trombocitopēnijai ($\geq 50 \times 10^9/l$)	
				Izlaista 1 deva	Izlaista vairāk kā 1 deva
3. pakāpe Trombocīti $< 50 \times 10^9/l$ ar asiņošanu	Deva jāizlaiž	Terapija jāatsāk ar samazinātu devu	Deva jāizlaiž	Terapija jāatsāk ar to pašu devu	Terapija jāatsāk ar samazinātu devu
4. pakāpe Trombocīti $< 25 \times 10^9/l$	Deva jāizlaiž	Terapija jāatsāk ar samazinātu devu	Deva jāizlaiž	Terapija jāatsāk ar to pašu devu	Terapija jāatsāk ar samazinātu devu

Toksiska ietekme uz kuņģa-zarnu traktu

Ar panobinostatu ārstētajiem pacientiem ļoti bieži novēro toksisku ietekmi uz kuņģa-zarnu traktu. Pacientiem, kuriem ir caureja un slikta dūša vai vemšana, var būt uz laiku jāpārtrauc terapija vai jāsamazina deva, kā norādīts 4. tabulā.

4. tabula. Ieteicamā devas pielāgošana toksiskas ietekmes uz kuņģa-zarnu traktu gadījumā

Nevēlamā blakus-parādība	Smaguma pakāpe terapijas dienā	Panobinostata sākumdevas pielāgošana	Panobinostata deva atveseļojoties līdz 1. pakāpei	Bortezomiba sākumdevas pielāgošana	Bortezomiba deva atveseļojoties līdz 1. pakāpei
Caureja	2. pakāpe, lai gan ir lietots pretcaurejas līdzeklis	Deva jāizlaiž	Terapija jāatsāk ar to pašu devu	Deva jāizlaiž	Terapija jāatsāk ar samazinātu devu vai jāpāriet uz ievadīšanu vienu reizi nedēļā
	3. pakāpe, lai gan ir lietots pretcaurejas līdzeklis	Deva jāizlaiž	Terapija jāatsāk ar samazinātu devu	Deva jāizlaiž	Terapija jāatsāk ar samazinātu devu vai tādu pašu devu, bet to ievadot vienu reizi nedēļā
	4. pakāpe, lai gan ir lietots pretcaurejas līdzeklis	Pilnībā jāatceļ		Pilnībā jāatceļ	

Parādoties pirmajām sāpju, šķidras vēdera izejas vai caurejas pazīmēm, pacientam ir ieteicama ārstēšana ar pretcaurejas līdzekļiem (piemēram, loperamīdu).

3. pakāpes caurejas vai 3.–4. pakāpes vemšanas gadījumā, neskatoties uz pretvemšanas līdzekļu lietošanu, panobinostata lietošana uz laiku jāpārtrauc un jāatsāk ar samazinātu devu atveseļojoties līdz

1. pakāpei.

Pretvemšanas līdzekļi profilaktiski jāordinē pēc ārsta ieskatiem un saskaņā ar vietējo klīnisko praksi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Neitropēnija

Neitropēnijas dēļ var būt uz laiku vai pastāvīgi jāsamazina deva. Norādījumi par panobinostata lietošanas pārtraukšanu un devas samazināšanu ir sniegti 5. tabulā.

5. tabula. Ieteicamā devas pielāgošana neitropēnijas gadījumā

Neitropēnijas smaguma pakāpe terapijas dienā	Panobinostata sākumdevas pielāgošana	Panobinostata deva atveseļojoties līdz 2. pakāpes neitropēnijai ($<1,5-1,0 \times 10^9/l$)	Bortezomiba sākumdevas pielāgošana	Bortezomiba deva atveseļojoties līdz 2. pakāpes neitropēnijai ($<1,5-1,0 \times 10^9/l$)
3. pakāpes neitropēnija ($<1,0-0,5 \times 10^9/l$)	Deva jāizlaiž	Terapija jāatsāk, lietojot tādu pašu devu	Deva jāizlaiž	Terapija jāatsāk, lietojot tādu pašu devu
4. pakāpes neitropēnija ($<0,5 \times 10^9/l$) vai febrila neitropēnija ($<1,0 \times 10^9/l$ un drudzis $\geq 38,5^\circ C$)	Deva jāizlaiž	Terapija jāatsāk ar samazinātu devu	Deva jāizlaiž	Terapija jāatsāk, lietojot tādu pašu devu

3. vai 4. pakāpes neitropēnijas gadījumā ārstiem jāapsver augšanas faktoru, piemēram, G-KSF, lietošana saskaņā ar vietējām vadlīnijām. Terapijas pārtraukšanu var apsvērt, ja neitropēnija nemazinās neskatoties uz devas pielāgošanu un/vai neskatoties uz granulocītu koloniju augšanas faktora terapijas pievienošanu saskaņā ar vietējo klīnisko praksi un terapijas vadlīnijām, un/vai tad, ja pacientiem ir smagas sekundāras infekcijas.

QTc intervāla pagarināšanās

Ja pirms panobinostata lietošanas uzsākšanas pacientam ir garš QT intervāls (sākotnējais QTcF ≥ 480 msek), terapijas uzsākšana ir jāatliek, līdz vidējais QTcF pirms devas lietošanas ir atjaunojies līdz <480 msek. Turklāt pirms Farydak terapijas uzsākšanas jānovērš kālija, magnija vai fosfora līmeņa serumā novirzes no normas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Gadījumā, kad QT intervāls pagarinās terapijas laikā:

- ja QTcF ir ≥ 480 msek vai vairāk nekā 60 msek, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, deva ir jāizlaiž;
- ja QT intervāla pagarināšanās ir izzudusi septiņu dienu laikā, terapija jāatsāk ar devu, kas lietota pirms pirmās pagarināšanās, vai ar samazinātu devu, ja QT pagarināšanās ir atkārtota;
- ja QT intervāla pagarināšanās nav izzudusi septiņu dienu laikā, terapija ir jāpārtrauc;
- ja jebkāda QTcF vērtība ir >500 msek, Farydak terapija ir pilnībā jāpārtrauc.

Citas zāļu izraisītas nevēlamas blakusparādības

Ja pacientiem ir smagas zāļu izraisītas nevēlamas blakusparādības, izņemot trombocitopēniju, toksisku ietekmi uz kuņģa-zarnu traktu, neitropēniju vai QTc intervāla pagarināšanos, jāņem vērā šādi ieteikumi:

- atkārtota 2. pakāpes toksicitāte saskaņā ar CTC vai 3.–4. pakāpes toksicitāte saskaņā ar CTC – deva ir jāizlaiž, līdz toksicitāte samazinās līdz ≤ 1 . pakāpei saskaņā ar CTC, un terapija jāatsāk ar samazinātu devu;
- atkārtota 3.–4. pakāpes toksicitāte saskaņā ar CTC – kad nevēlamā blakusparādība ir samazinājusies līdz ≤ 1 . pakāpei saskaņā ar CTC, var apsvērt turpmāku devas samazināšanu.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Vēža pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem panobinostata iedarbība plazmā nemainās, tādēļ sākumdeva nav jāpielāgo. Panobinostata lietošana pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (NSTS) vai dializējamiem pacientiem nav pētīta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Klīniskā pētījumā vēža pacientiem ar aknu darbības traucējumiem novēroja, ka vieglu un vidēji smagu aknu darbības traucējumu gadījumos panobinostata iedarbība plazmā palielinās attiecīgi par 43% (1,4 reizes) un 105% (2 reizes). Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem pirmā cikla laikā ārstēšana ar panobinostatu jāuzsāk ar samazinātu 15 mg devu. Devas palielināšanu no 15 mg uz 20 mg var apsvērt pamatojoties uz zāļu panesību. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ārstēšana ar panobinostatu jāsāk, pirmajā terapijas ciklā lietojot mazāku (10 mg lielu) devu. Devas palielināšanu no 10 mg uz 15 mg var apsvērt pamatojoties uz zāļu panesību. Panobinostata lietošanas laikā, īpaši devas palielināšanas fāzē šādi pacienti jākontrolē biežāk. Panobinostatu nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, jo nav pieredzes un drošuma datu par lietošanu šajā populācijā. Jāapsver arī borteomiba devas pielāgošana (skatīt borteomiba zāļu aprakstu un 6. tabulu).

6. tabula. Ieteicamā sākumdevas pielāgošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem

Aknu darbības traucējumu pakāpe*	Bilirubīna līmenis	SGOT (AsAT) līmenis	Panobinostata sākumdevas pielāgošana	Borteomiba sākumdevas pielāgošana
Viegli	≤1,0 x NAR	>NAR	Pirmajā terapijas ciklā panobinostata deva jāsamazina līdz 15 mg. Pamatojoties uz zāļu panesību, jāapsver devas palielināšana līdz 20 mg nākamajos ciklos	Nē
	>1,0 x NAR un ≤1,5 x NAR	Jebkāds		
Vidēji smagi	>1,5 x NAR un ≤3,0 x NAR	Jebkāds	Pirmajā terapijas ciklā panobinostata deva jāsamazina līdz 10 mg. Pamatojoties uz zāļu panesību, jāapsver devas palielināšana līdz 15 mg nākamajos ciklos	Pirmajā terapijas ciklā borteomiba deva jāsamazina līdz 0,7 mg/m ² . Pamatojoties uz zāļu panesību, jāapsver devas palielināšana līdz 1,0 mg/m ² vai tālāka devas samazināšana līdz 0,5 mg/m ² nākamajos ciklos
SGOT– seruma glutamātoksalacetāta transamināze. AsAT– aspartātaaminotransferāze. NAR–normas augšējā robeža. * Pamatojoties uz NCI-CTEP klasifikāciju.				

Gados vecāki pacienti

Pacientiem pēc 65 gadu vecuma biežāk bija noteiktas nevēlamas blakusparādības, un to dēļ biežāk tika pārtraukta terapija. Pacientus pēc 65 gadu vecuma ieteicams biežāk kontrolēt, īpaši vai nerodas trombocitopēnija un toksiska ietekme uz kuņģa-zarnu traktu (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem pēc 75 gadu vecuma atkarībā no viņu vispārējā stāvokļa un blakusslimībām var būt jāapsver kombinētās shēmas sastāvdaļu sākumdevas vai to lietošanas shēmu pielāgošana. Panobinostata lietošanu var sākt ar 15 mg devu, un, ja tā pirmajā ciklā ir bijusi panesama, otrajā ciklā

to var palielināt līdz 20 mg. Bortezomība lietošanu var sākt, ievadot 1,3 mg/m² vienu reizi nedēļā 1. un 8. dienā, un deksametazona lietošanu var sākt, lietojot 20 mg 1. un 8. dienā.

Pediatriskā populācija

Panobinostats nav piemērots lietošanai pediatriskiem pacientiem vecumā līdz 18 gadiem multiplās mielomas indikācijas gadījumā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Spēcīgi CYP3A4 inhibitori

Pacientiem, kuri vienlaikus lieto zāles, kas ir spēcīgi CYP3A un/vai Pgp inhibitori, ieskaitot, bet ne tikai ketokonazolu, itraconazolu, vorikonazolu, ritonaviru, sakvinaviru, telitromicīnu posakonazolu un nefazodonu, panobinostata deva jāsamazina līdz 10 mg (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja ir nepieciešama ilgstoša ārstēšana ar CYP3A4 inhibitoru, panobinostata devas palielināšanu no 10 mg uz 15 mg var apsvērt pamatojoties uz zāļu panesību.

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, kuri saņem zāles, kas ir spēcīgi CYP3A4 inhibitori, ir jāizvairās no ārstēšanas ar panobinostatu, jo trūkst drošuma datu un pieredzes šajā pacientu populācijā.

Ārstēšanu ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem nedrīkst uzsākt pacientiem, kuri blakusparādību dēļ jau ir saņēmuši samazinātu panobinostata devu. Ja no tā nav iespējams izvairīties, pacienti ir rūpīgi jānovēro un atbilstoši klīniskajām indikācijām ir jāapsver turpmāka devas samazināšana vai zāļu lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Farydak jālieto iekšķīgi vienu reizi dienā tikai plānotajās dienās vienā un tajā pašā laikā. Kapsulas jānorij veselas, uzdzerot ūdeni, neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu) un tās nedrīkst atvērt, sasmalcināt vai sakošļāt. Ja deva ir izlaista, to var lietot līdz 12 stundām pēc noteiktā laika. Ja ir vemšana, pacients nedrīkst lietot papilddevu, bet jālieto nākamā parastā nozīmētā deva.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Bērna barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Panobinostatu lieto kombinētas terapijas veidā, tādēļ pirms ārstēšanas ar panobinostatu uzsākšanas ir jāiepazīstas ar informāciju par bortezomība un deksametazona lietošanu.

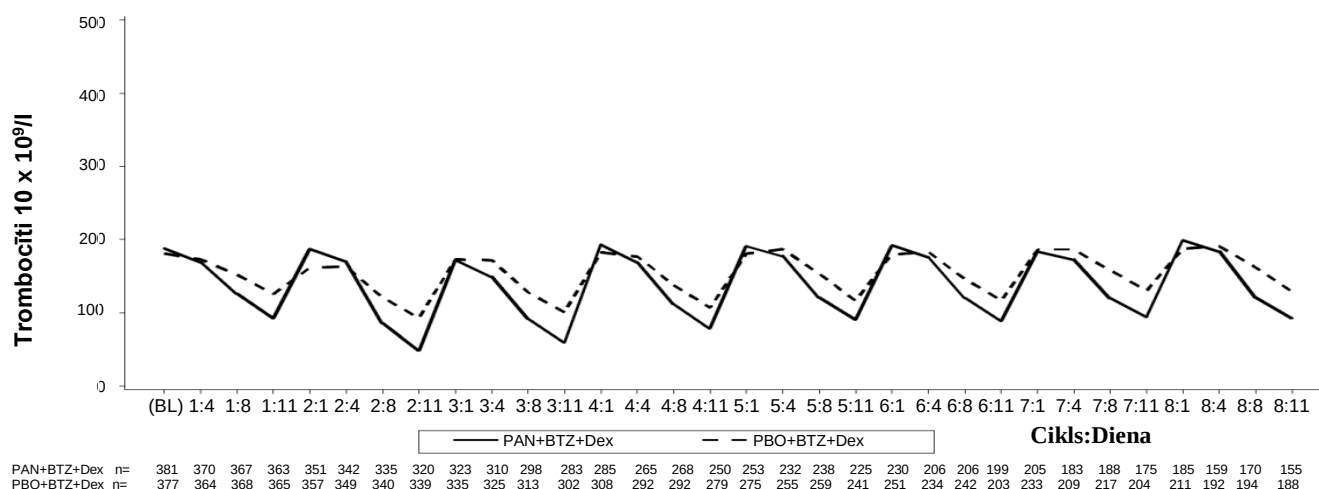
Formelementu skaita samazināšanās asinīs

Ar panobinostatu ārstētajiem pacientiem ir novērotas hematoloģiskas blakusparādības, tajā skaitā smaga trombocitopēnija, neitropēnija un anēmija (3.–4. pakāpe pēc CTC klasifikācijas). Tādēļ pirms ārstēšanas ar panobinostatu uzsākšanas ir jānosaka pilna asinsaina, kas terapijas laikā bieži jākontrolē (īpaši pirms katras bortezomība injekcijas, kā noteikts tā zāļu aprakstā).

Pirms terapijas uzsākšanas trombocītu skaitam jābūt $\geq 100 \times 10^9/l$, un absolūtajam neitrofilo leukocītu skaitam jābūt $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Pirms jebkura terapijas cikla sākuma trombocītu skaitam jābūt $\geq 100 \times 10^9/l$ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

III fāzes pētījumā trombocītu skaits līdz sākotnējam parasti atjaunojās līdz nākamā 21 dienu cikla sākumam (skatīt 1. attēlu). Mediānais laiks līdz 3. un 4. pakāpes trombocitopēnijas sākumam bija viens mēnesis, un mediānais laiks līdz atlabšanai bija 12 dienas.

1. attēls. Trombocītu skaita mediānalaika gaitā (pētījums D2308, drošuma datu kopa, 1.-8. cikls)



PAN=panobinostats
BTZ= bortezomibs
Dex = deksametazons

Pacientiem ar 3. pakāpes trombocitopēniju pēc CTC klasifikācijas (trombocītu skaits $<50 \times 10^9/l$ kopā ar asiņošanu) panobinostata lietošana var būt uz laiku jāpārtrauc un/vai jāsamazina nākamā deva. Atkarībā no klīniskajām indikācijām var būt nepieciešamas trombocītu transfūzijas (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Asiņošana

Pacientiem panobinostata terapijas laikā ir ziņots par asiņošanu. 4,2% pacientu ir ziņots par 3. vai 4. pakāpes asiņošanu pēc CTC klasifikācijas, tajā skaitā par letālas kuņģa-zarnu trakta un plaušu asiņošanas gadījumiem. Tādēļ ārstiem un pacientiem jāzina par paaugstinātu trombocitopēnijas risku un asiņošanas iespējamību, īpaši pacientiem ar asinsreces traucējumiem vai tiem, kuri ilgstoši lieto antikoagulantus.

Infekcijas

Panobinostatu lietojušajiem pacientiem ir ziņots par lokālām un sistēmiskām infekcijām, tajā skaitā pneimoniju, citām bakteriālām infekcijām, invazīvām sēnīšu infekcijām, piemēram, aspergilozi vai kandidozi, un vīrusu infekcijām, tajā skaitā B hepatīta un *Herpes simplex* vīrusa infekcijām. Dažas no šīm infekcijām (piemēram, pneimonija) ir bijušas smagas (piemēram, izraisījušas sepsi, kā arī elpošanas vai vairāku orgānu mazspēju) un ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāatzīmē, ka, lai gan 3. un 4. pakāpes neitropēnija ir novērota attiecīgi 28% un 7% pacientu, febrila neitropēnija ir novērota 1% pacientu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstiem un pacientiem jāzina, ka panobinostats paaugstina infekcijas risku.

Ar Farydak nedrīkst sākt ārstēt pacientus, kuriem ir aktīvas infekcijas. Pirms terapijas uzsākšanas ir jāizārstē pacientam esošās infekcijas. Panobinostata terapijas laikā pacienti jākontrolē, vai nerodas infekciju pazīmes un simptomi. Ja tiek noteikta infekcijas diagnoze, nekavējoties jāsaņem atbilstoša terapija infekcijas ārstēšanai un jāapsver nepieciešamība uz laiku vai pilnībā pārtraukt Farydak lietošanu.

Ja tiek noteikta invazīvas sistēmiskas sēnīšu infekcijas diagnoze, panobinostata lietošana ir jāpārtrauc un jāsaņem atbilstoša pretsēnīšu terapija.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ar Farydak ārstētiem pacientiem ir ziņots par izteiktu slikta dūšu, caureju, aizcietējumu un vemšanu, kuras dēļ dažkārt ir jālieto pretvemšanas un pretcaurejas līdzekļi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Terapijas laikā periodiski jākontrolē šķidruma un elektrolītu līmenis, īpaši kālija, magnija un fosfātu līmenis, un tas ir jākorrigē saskaņā ar klīniskajām indikācijām, lai nepieļautu iespējamu organisma dehidratāciju un elektrolītu līdzsvara traucējumus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pēc ārsta ieskatiem un saskaņā ar vietējo klīnisko praksi var apsvērt profilaktisku pretvemšanas līdzekļu, piemēram, prochlorperazīnu, lietošanu. Pretvemšanas līdzekļi ar zināmu QT intervāla pagarināšanās risku, piemēram, dolasetrons, granisetrons, ondansetrons un tropisetrons, jālieto piesardzīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Parādoties pirmajāmasu vēdera sāpju, šķidras vēdera izejasvai caurejas pazīmēm, pacientam ir ieteicama terapija ar pretcaurejas līdzekļiem (piemēram, loperamīdu) vai jebkura papildu ārstēšana saskaņā ar vietējām ārstēšanas vadlīnijām. Pēc vajadzības var izmantot atbilstošu aizstājterapiju ar intravenozi ievadāmiem šķidrumiem un elektrolītiem. Zāles ar caureju veicinošām īpašībām jālieto piesardzīgi, jo var pastiprināties caureja. Pacienti jāiesaka sazināties ar savu ārstu, lai apspriestu jebkura caureju veicinoša līdzekļa lietošanu.

Elektrokardiogrammas izmaiņas

Panobinostats var pagarināt sirds kambaru repolarizāciju (QT intervālu).

III fāzes klīniskajā pētījumā pēc 20 mg lielu Farydak devu lietošanas kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu nebija ziņots par QTcF intervāla pagarināšanās līdz >500 msek gadījumiem. Apvienotie klīniskie dati par vairāk nekā 500 pacientiem, kuri ārstēti ar panobinostata monoterapiju dažādās devās un dažādu indikāciju gadījumā, liecina, ka 3. pakāpes QTc intervāla pagarināšanās (pēc CTC klasifikācijas; QTcF >500 msek) kopējā sastopamība bija aptuveni 1%, bet pēc 60 mg lielu vai lielāku devu lietošanas tā bija 5% vai lielāka. *Torsades de pointes* gadījumi nav novēroti.

Papildanalīzes rezultāti liecina, ka QTc intervāla pagarināšanās risks ar laiku nepaaugstinās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas ar Farydak uzsākšanas QTcF jābūt <480 msek.

Pirms terapijas uzsākšanas, kā arī periodiski tās laikā atbilstoši jākontrolē elektrolītu (piemēram, kālija, magnija un fosfora) līmenis un EKG, īpaši pacientiem ar smagām blakusparādībām kuņģa-zarnu traktā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Farydak piesardzīgi jālieto pacientiem ar pagarinātu QTc intervālu vai nozīmīgu tā pagarināšanās risku. Tas attiecas uz pacientiem ar:

- pagarināta QT intervāla sindromu;
- nekontrolētu vai nozīmīgu sirds slimību, tajā skaitā pēc neseno bijuša miokarda infarkta, pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, nestabilu stenokardiju vai klīniski nozīmīgu bradikardiju.

Vienlaicīgi lietojot zāles, par kurām ir zināms, ka tās pagarina QTc intervālu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Devas pielāgošana nepieciešama gadījumos, ja vienlaicīgi lieto līdzekļus, kas var paaugstināt panobinostata koncentrāciju plazmā, piemēram, spēcīgus CYP3A4 inhibitorus (skatīt 4.5. un 4.2. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Panobinostata lietošanas laikā pacientiem ir ziņots par aknu darbības traucējumiem, galvenokārt

vieglupārejošu aminotransferāžu un kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanos.

Pirms terapijas uzsākšanas, kā arī tās laikā regulāri jākontrolē aknu darbība. Ja aknu funkcionālo testu rezultāti norāda uz patoloģijām atbilstoši NCI-CTEP klasifikācijai, pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicama devas pielāgošana, un pacients jānovēro, līdz aknu darbības rādītāju vērtības atjaunojas līdz normai vai līmenim pirms terapijas. Panobinostatu nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, jo nav pieredzes un drošuma datu par lietošanu šajā populācijā. Jāapsver arī nepieciešamība pielāgot bortezomība devu (skatīt bortezomība zāļu aprakstu un 6. tabulu).

Gados vecāku pacientu populācija

Pacientus pēc 65 gadu vecuma ieteicams biežāk kontrolēt, īpaši vai nerodas trombocitopēnija un toksiska ietekme uz kuņģa-zarnu traktu (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem pēc 75 gadu vecuma atkarībā no viņu vispārējā stāvokļa un blakusslimībām var būt jāapsver kombinētās shēmas sastāvdaļu sākumdevas vai to lietošanas shēmu pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Spēcīgi CYP3A4 induktori

Spēcīgi induktori var samazināt panobinostata efektivitāti, tādēļ jāizvairās no vienlaicīgas spēcīgu CYP3A4 induktoru, ieskaitot, bet ne tikai karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, rifabutīnu, rifampicīnu un divšķautņusinszāles (*Hypericum perforatum*) preparātu, lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras lieto panobinostatu kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu, ir jālieto ļoti efektīvi kontracepcijas līdzekļi trīs mēnešus pēc ārstēšanās beigām (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu un bortezomība un deksametazona zāļu aprakstu). Sievietēm, kuras lieto hormonālās kontracepcijas līdzekli, papildus ir jāizmanto kontracepcijas barjermetodi.

Hipotireoze

Pētījumā D2308 tika ziņots par hipotireozi 8 no 381 pacienta, kurš ārstēts ar panobinostata, bortezomība un deksametazona kombināciju, no kuriem 2 bija nepieciešama ārstēšana. Vairogdziedzera un hipofīzes funkcija jākontrolē, nosakot hormonu līmeni (piemēram, brīvo T4 un TSH) atbilstoši klīniskajām indikācijām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Fārydak metabolisms notiek gan ar CYP nepastarpinātu, gan ar CYP pastarpinātu procesu palīdzību. Aptuveni 40% panobinostata metabolizējas ar CYP3A4 starpniecību. Metabolisms ar CYP2D6 un 2C19 starpniecību ir maznozīmīgs. Tādēļ zāles, kas var ietekmēt CYP3A4 enzīmu aktivitāti, var izmainīt panobinostata farmakokinētiku. Panobinostats ir P-gp substrāts,

Zāles, kas var paaugstināt panobinostata koncentrāciju plazmā

Vienas 20 mg panobinostata devas lietošana vienlaicīgi ar spēcīgo CYP3A4 inhibitoru ketokonazolu palielināja panobinostata C_{max} un AUC attiecīgi 1,6 un 1,8 reizes salīdzinājumā ar monoterapijas veidā lietotu panobinostatu.

Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, kas ir spēcīgi CYP3A4 un/vai P-gp inhibitori, ieskaitot, bet ne tikai ketokonazolu, itraķonazolu, vorikonazolu, ritonavīru, sakvinavīru, telitromicīnu, posakonazolu un nefazodonu, panobinostata deva ir jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem jānodrošina norādījumi izvairīties uzturā lietot karambolas, greipfrūtus un to sulu, kā arī granātābolus un to sulu, jo ir zināms, ka šie produkti inhibē citohroma P450 3A enzīmus un var palielināt panobinostata biopieejamību.

Zāles, kas var pazemināt panobinostata koncentrāciju

Ar CYP3A4 starpniecību metabolizējas aptuveni 40% panobinostata. Multiplās mielomas klīniskajos pētījumos vienlaicīga deksametazona, kas atkarībā no devas lieluma ir vājš vai vidēji spēcīgs CYP3A4 induktors, lietošana par aptuveni 20% samazināja panobinostata iedarbību. Paredzams, ka spēcīgiem induktoriem būs izteiktāka ietekme, un ka tie var mazināt panobinostata efektivitāti, tādēļ ir jāizvairās vienlaikus lietot spēcīgus CYP3A4 induktorus, ieskaitot, bet ne tikai, karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, rifabutīnu, rifampicīnu un divšķautņu asinszāles (*Hypericum perforatum*) preparātus.

Zāles, kuru koncentrāciju plazmā var paaugstināt panobinostats

Panobinostats attiecīgi 1,8 un 1,6 reizes palielināja CYP2D6 substrāta deksmetorfanā C_{max} un AUC. Nevar izslēgt, ka jutīgāku CYP2D6 substrātu ietekme var būt lielāka. No panobinostata lietošanas ir jāizvairās pacientiem, kuri jau saņem CYP2D6 substrātus ar šauru terapeitisko indeksu (ieskaitot, bet ne tikai pimoziādu). Lietojot Farydak vienlaicīgi ar jutīgiem CYP2D6 substrātiem, piemēram, atomoksetīnu, deksmetorfanu, metoprololu, nebivololu, prefenazīnu un pimoziādu, deva jātitrē individuāliem CYP2D6 substrātiem, pamatojoties uz zāļu panesību un bieži kontrolējot pacientus, vai nerodas nevēlamas reakcijas.

Zāles, kuru koncentrāciju plazmā var pazemināt panobinostats

Hormonālie kontracepcijas līdzekļi

Šobrīd nav zināms, vai panobinostats var samazināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti. Turklāt jāņem vērā samazināt kontracepcijas efektivitātes risks, nozīmējot vienlaicīgi ar panobinostatu deksametazonu, kas ir zināms vājš vai vidēji spēcīgs CYP3A4 induktors, tāpat kā citi enzīmi un transportsistēmas. Sievietēm, kuras lieto hormonālos kontracepcijas līdzekļus, papildus ir jālieto kontracepcijas barjermetode.

Dati, kas ļautu izslēgt risku, ka panobinostats var būt enzīma CYP3A4 vājš induktors kuņģa zarnu traktā, nav pieejami. Tas potenciāli varētu izraisīt nedaudz samazinātu jutīgu CYP3A4 substrātu iedarbību.

Paredzamā farmakodinamiskā mijiedarbība

QT intervāla pagarināšanās

Pamatojoties uz preklīniskajiem un klīniskajiem datiem, panobinostats var pagarināt QT intervālu. Vienlaicīga antiaritmisko līdzekļu (tajā skaitā, bet ne tikai amiodarona, dizopiramīda, prokaīnamīda, hinidīna un sotalola) un citu vielu, par kurām zināms, ka tās pagarina QT intervālu (tajā skaitā, bet ne tikai hlorohīna, halofantrīna, klaritromicīna, metadona, moksifloksacīna, bepridila un pimoziāda) lietošana nav ieteicama. Pretvemšanas līdzekļi ar zināmu QT intervāla pagarināšanās risku, piemēram, dolasetrons, granisetrons, ondansetrons un tropisetrons, jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija sievietēm un vīriešiem

Ņemot vērā ar dzīvniekiem veikto pētījumu rezultātus, pastāv liela varbūtība, ka panobinostata lietošana grūtniecēm radīs augļa bojāejas un skeleta attīstības anomāliju risku. Sievietēm reproduktīvā vecumā pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Farydak ir jāveic grūtniecības tests, un ārstēšanas laikā un trīs mēnešus pēc Farydak pēdējās devas lietošanas jāizmanto ļoti efektīva kontracepcijas metode. Sievietēm, kuras lieto hormonālos kontracepcijas līdzekļus, papildus ir jālieto kontracepcijas barjermetode.

Citostatiskās un citotoksiskās iedarbības dēļ panobinostats var ietekmēt ārstēšanās laikā radušos spermatozoīdu kvalitāti. Seksuāli aktīviem vīriešiem, kuri lieto Farydak, un viņu partnerēm vīrieša ārstēšanās laikā un sešus mēnešus pēc Farydak pēdējās devas lietošanas jāizmanto ļoti efektīva kontracepcijas metode.

Ja panobinostatu lieto vienlaicīgi ar deksametazonu, kas ir zināms, ka ir līdz vidējaispēcīgs CYP3A4, kā arī citu enzīmu un transportsistēmu induktors, jāņem vērā, ka var samazināties hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte. Turklāt pašlaik nav zināms, vai panobinostats var samazināt perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, tādēļ sievietēm, kuras izmanto hormonālos kontracepcijas līdzekļus, papildus jāizmanto kontracepcijas barjermetode.

Grūtniecība

Klīniski pētījumi par Farydak lietošanu grūtniecības laikā nav veikti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, embriotoksicitāti un fetotoksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Panobinostata citostatiskās un citotoksiskās iedarbības dēļ auglis var tikt pakļauts lieliem riskiem. Grūtniecības laikā Farydak drīkst lietot tikai tad, ja paredzamais ieguvums atsver potenciālo risku auglim. Ja to lieto grūtniecības laikā vai ja pacientei lietošanas laikā iestājas grūtniecība, viņa jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai panobinostats izdalās cilvēka pienā. Ņemot vērā zāļu citostatisko/citotoksisko iedarbību, ārstēšanās laikā ar Farydak bērna barošana ar krūti ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Pamatojoties uz neklīniskajos pētījumos iegūtajiem datiem, ārstēšana ar Farydak var vājināt vīriešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Farydak maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc Farydak lietošanas var rasties reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Dati par panobinostata drošumu ir iegūti kopumā par 451 multiplās mielomas pacientu, kas ārstēti ar panobinostata, bortezomība un deksametazona kombināciju un 278 pacientiem, kas ārstēti ar panobinostatu monoterapijas veidā.

Tālāk aprakstītos drošuma datus pamato III fāzes klīniskajā pētījumā ("Panorama 1") iegūtie rezultāti 381 multiplās mielomas pacientam, kas ārstēti ar 20 mg panobinostata vienu reizi dienā, trīs reizes nedēļā, 2 nedēļas un 1 vienu nedēļu atpūtas periodu, kombinējot to ar bortezomību un deksametazonu. Pētījuma laikā iedarbības ilguma mediāna bija 5,0 mēneši. 15,7% pacientu bija pakļauti pētāmo zāļu iedarbībai ≥ 48 nedēļas.

Visbiežākās nehematoloģiskās blakusparādības bija caureja, nespēks, slikta dūša un vemšana.

Terapijas izraisītā hematoloģiskā toksicitāte izpaudās kā trombocitopēnija, anēmija, neitropēnija un limfopēnija.

1,3% pacientu tika reģistrēts QTcF intervāls >480 un <500 msek, un 0,8% pacientu tika novērotas

sākotnējā QTcF intervāla izmaiņas par >60 msek. Nevienam pacientam absolūtais QTcF intervāls nebija >500 msek.

Par sirds funkcijas traucējumiem (visbiežāk priekšskambaru mirdzāritmiju, tahikardiju, sirdsklauvēm un sinusa tahikardiju) bija ziņots 17,6% pacientu, kuri tika ārstēti ar panobinostata, bortezomiba un deksametazona kombināciju, salīdzinot ar 9,8% pacientu, kuri tika ārstēti ar placebo, bortezomiba un deksametazona kombināciju. Sinkopes gadījumi attiecīgi tika ziņoti 6,0% un 2,4% gadījumu.

Zāļu lietošana nevēlamo blakusparādību dēļ neatkarīgi no cēloņsakarības tika pārtraukta 36,2% pacientu. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības (NBP), kuru dēļ bija jāpārtrauc terapija, bija caureja (4,5% gadījumu), astēnija un nespēks (katrs 2,9% gadījumu), kā arī pneimonija (1,3% gadījumu).

Ar pētījuma indikāciju (multiplo mielomu) nesaistītas nāves gadījumi ziņoti 6,8% ar panobinostata, bortezomiba un deksametazona kombināciju ārstētajiem pacientiem salīdzinājumā ar 3,2% pacientu, kuri tika ārstēti ar placebo, bortezomiba un deksametazona kombināciju.

Klīnisko pētījumu laikā novēroto nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

III fāzes pētījumā (“Panorama 1”) novērotās zāļu nevēlamās blakusparādības ir norādītas 7. tabulā. Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju. Katrā orgānu sistēmas grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc biežuma, vispirms norādot visbiežākās. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības norādītas to nopietnības samazinājuma secībā. Turklāt katras nevēlamo blakusparādību biežuma kategorijas ir definētas, izmantojot šādu klasifikāciju (CIOMS III): ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

7. tabulā ietvertas nevēlamās blakusparādības, kas radās panobinostatu pievienojot bortezomiba un deksametazona kombinācijai. Biežuma kategorijas atspoguļo nevēlamās blakusparādības visu zāļu kombinācijai, t.i. panobinostats+bortezomibs+deksametazons. Nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar bortezomiba vai deksametazona terapiju, lūdzu skatīt attiecīgajos zāļu aprakstos.

7. tabula. III fāzes pētījumā multiplās mielomas pacientiem novērotās zāļu nevēlamās blakusparādības panobinostatam

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Augšējo elpceļu infekcijas, pneimonija
	Bieži	Septisks šoks, urīnceļu infekcija, vīrusu infekcija, mutes herpes, <i>Clostridium difficile</i> izraisīts kolīts, vidusauss iekaisums, celulīts, sepse, gastroenterīts, dziļo elpceļu infekcijas, kandidoze
	Retāk	Sēnīšu pneimonija, B hepatīts, aspergiloze
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi ^a	Ļoti bieži	Pancitopēnija, trombocitopēnija, anēmija, leukopēnija, neitropēnija, limfopēnija
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Bieži	Hipotireoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba, hipofosfatēmija ^a , hiponatrēmija ^a , hipokaliēmija ^a
	Bieži	Hiperglikēmija, dehidratācija, hipoalbuminēmija, šķidruma aizture, hiperurikēmija, hipokalciēmija, hipomagnēmija
Psihiskie traucējumi	Ļoti bieži	Bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Reibonis, galvassāpes
	Bieži	Intrakraniāla asiņošana, sinkope, trīce, disgeizija
Acu bojājumi	Bieži	Konjunktīvas asiņošana

Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Bradikardija, priekškambaru fibrilācija, sinusa tahikardija, tahikardija, sirdsklauves
	Retāk	Miokarda infarkts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Hipotensija
	Bieži	Hipertensija, hematoma, ortostatiska hipotensija
	Retāk	Hemorāģisks šoks
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Klepus, aizdusa
	Bieži	Elpošanas mazspēja, trokšņi plaušās, sēkšana, deguna asiņošana
	Retāk	Plaušu asiņošana, asiņu splaušana
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, dispepsija
	Bieži	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana, asiņaini izkārnījumi, gastrīts, heilīts, vēdera pūšanās, sausa mute, meteorisms
	Retāk	Kolīts, asiņu vemšana, sāpes kuņģa-zarnu traktā
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Aknu darbības traucējumi, hiperbilirubinēmija ^a
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Ādas bojājumi, izsitumi, eritēma
	Retāk	Petēhijas
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Locītavu tūska
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Nieru mazspēja, hematūrija, urīna nesaturēšana
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums, perifēra tūska, pireksija, astēnija
	Bieži	Drebuļi, savārgums
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Ķermeņa masas samazināšanās
	Bieži	Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs, samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, pagarināts QT intervāls kardiogrammā, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs ^a , paaugstināts alanīnaminotransferāzes (AlAT) līmenis ^a , paaugstināts aspartāminotransferāzes (AsAT) līmenis ^a

^a Biežumu pamato laboratorisko parametru vērtības.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Kuņģa-zarnu trakts

Viena no visbiežāk novērotajām nevēlamajām reakcijām ir toksiska ietekme uz kuņģa-zarnu traktu, kas galvenokārt izpaužas kā caureja, slikta dūša un vemšana. Tomēr ir ziņots, ka šo reakciju dēļ terapiju pārtrauca relatīvi neliela pacientu daļa – caurejas dēļ 4,5% pacientu, un sliktas dūšas un vemšanas dēļ pa 0,5% pacientu. Pacienti jāiesaka sazināties ar savu ārstu, ja rodas izteikta toksiska ietekme uz kuņģa-zarnu traktu, turklāt var būt jāpārtrauc deva vai jāpārtrauc terapija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trombocitopēnija

Multiplās mielomas īpašību dēļ un saistībā ar panobinostata un tā kombinācijas ar bortezomību hematotoksicitāti bieži tiek novērota trombocitopēnija, bieži arī smaga. 256 pacientiem radās 3. un 4. pakāpes trombocitopēnija (saskaņā ar CTC), un mediānais laiks līdz tās sākumam bija viens mēnesis. Tomēr trombocitopēnija ir pārejoša (mediānais laiks līdz atlabšanai ir 12 dienas), un to ir iespējams kontrolēt, pielāgojot devu un pārtraucot terapiju kopā ar trombocītu transfūziju vai bez tās (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ārstēšanās laikā 33,3% pacientu panobinostata, bortezomība un deksametazona grupā un 10,3% pacientu placebo, bortezomība un deksametazona grupā

saņēmatrombocītu masas pārlišanu.

Trombocitopēnijas dēļ terapija ir jāpārtrauc reti (1,6% pacientu). Vairumam pacientu, kuriem bija trombocitopēnija, nebija asiņošanas. 20,7% pacientu bija asiņošana, visbiežāk deguna asiņošana (4,7%), hematoma (2,6%) un konjunktīvas asiņošana (2,1%). 3. vai 4. pakāpes asiņošana (saskaņā ar CTC) bija 4,2% pacientu, un tā visbiežāk izpaudās kā kuņģa-zarnu trakta asiņošana. Pieci pacienti (1,3%) ir miruši ar asiņošanu saistītu gadījumu dēļ. No pacientiem, kuri miruši asiņošanas dēļ, vienam pacientam bija 4. pakāpes trombocitopēnija, trim pacientiem bija 3. pakāpes trombocitopēnija un vienam pacientam bija 1. pakāpes trombocitopēnija.

Neitropēnija

Ņemot vērā pētījuma laikā noteiktos laboratoriskos rādītājus, neitropēnija ir bieži novērota parādība (visu pakāpju – 75% gadījumu). Pirmreizēja neitropēnija visbiežāk bija 3. pakāpes (28% gadījumu), un ievērojami retākos gadījumos (6,6%) tā bija 4. pakāpes. Lai gan neitropēnija attīstījās daudziem pacientiem, febrila neitropēnija radās tikai daļai ārstēto pacientu (1,0% pacientu gan visu pakāpju, gan 3. un 4. pakāpes saskaņā ar CTC). Pacientiem ar neitropēniju ir nosliece uz infekcijām, galvenokārt augšējo elpceļu infekcijām un pneimoniju. Neitropēnijas dēļ terapiju pārtrauca tikai 0,3% pacientu.

Nogurums un astēnija

Par nogurumu un astēniju ir ziņots attiecīgi 41,2% un 22,0% pacientu. Par 3. un 4. pakāpes nespēku (saskaņā ar CTC) ir ziņots attiecīgi 15,7% un 1,3% pacientu. 3. pakāpes astēnija ir novērota 9,4% pacientu, bet 4. pakāpes astēnija (saskaņā ar CTC) nav novērota nevienam pacientam. Noguruma un astēnijas dēļ terapiju pārtrauca 2,9% pacientu.

Infekcijas

Pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru multiplo mielomu ir infekciju risks. Iespējamie veicinošie faktori var būt ķīmijterapija vai cilmes šūnu transplantācija anamnēzē, slimības raksturs vai ar Farydak lietošanu saistītā neitropēnija vai limfopēnija. Visbiežāk ziņotās infekcijas bija augšējo elpceļu infekcijas, pneimonija un nazofaringīts. Ir ziņots par pneimonijas vai sepses izraisītas nāves gadījumiem. Ziņots, ka infekciju dēļ terapiju pārtrauca 5% pacientu.

QT intervāla pagarināšanās un novirzes EKG

Parasti novēroja vieglu QTc intervāla pagarināšanos – 10,8% pacientu ziņoja par QTcF intervālu >450–≤480 msek, un 14,5% pacientu novērotā maksimālā sākotnējā QTcF intervāla pagarināšanās bija >30–≤60 msek. Nevienam pacientam nav novērots QTcF intervāls >500 msek.

Pacientiem, kuri ārstēti ar panobinostata, bortezomiba un deksametazona kombināciju ir ziņots par novirzēm EKG (elektrokardiogrammā), un tās galvenokārt ir saistītas ar ST-T depresiju (21,7%) un T viļņa izmaiņām (39,6%). Neatkarīgi no notikumu secības, par sinkopi ziņots 9% pacientu ar ST-T depresiju, 7,2% pacientu ar T viļņa izmaiņām un 4,9% pacientu, kuriem nebija neviena no šīm novirzēm EKG. Tāpat ir ziņots par koronāro sirds slimību (ieskaitot miokarda infarktu un išēmiju) 4,5% pacientu ar ST-T depresiju, 4,8% pacientu ar T viļņa izmaiņām un 2,7% pacientu, kuriem nav neviena no šīm novirzēm.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāku pacientu populācija

Ar pētījuma indikāciju nesaistītu nāve gadījumu sastopamība ≥65 gadus veciem pacientiem bija 8,8% salīdzinājumā ar 5,4% <65 gadus vecajiem pacientiem.

Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ pārtrauca terapiju, radās 30%, 44% un 47% pacientu attiecīgi <65 gadus, 65–75 gadus un ≥75 gadus veciem pacientiem. Biežāk novērotās 3.–4. pakāpes blakusparādības (procenti norādīti attiecīgi <65 gadus, 65–75 gadus un ≥75 gadus veciem pacientiem) bija šādas: trombocitopēnija (60%, 74% un 91%), anēmija (16%, 17% un 29%), caureja (21%, 27% un 47%) un nespēks (18%, 28% un 47%).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos iegūtā pieredze par pārdozēšanu ir ierobežota. Novērotās nevēlamās reakcijas atbilda drošuma īpašībām un galvenokārt bija saistītas ar hematoloģiskiem un kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumiem, piemēram, trombocitopēnija, pancitopēnija, caureja, slikta dūša, vemšana un anoreksija. Pārdozēšanas gadījumā jākontrolē sirdsdarbība un jāvērtē elektrolītu līdzsvars un trombocītu skaits, kā arī pēc nepieciešamības jānodrošina uzturoša terapija. Nav zināms, vai panobinostats ir dializējams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretaudzēju līdzekļi, histona deacetilāzes (HDAC) inhibitori, ATK
kods: L01XH03

Darbības mehānisms

Farydak ir histona deacetilāzes (HDAC) inhibitors, kas nanomolārās koncentrācijās inhibē HDAC enzīma aktivitāti. HDAC katalizē acetilgrupas atdalīšanu no histona lizīna atliekām un dažiem ne-histonu proteīniem. HDAC aktivitātes inhibēšana izraisāpastiprinātu histona proteīnu acetilēšanu – epigēnētiskas izcelsmes izmaiņas, kas izraisa hromatīna atbrīvošanos, un tas savukārt izraisa transkripcijas aktivāciju. *In-vitro* panobinostats izraisīja acetilēto histonu un citu proteīnu uzkrāšanos, inducējot šūnas cikla apstāšanos un/vai dažu izmainītu šūnu apoptozi. Acetilēto histonu paaugstināts līmenis ir novērots ksenotransplantātu modeļos no pelēm, kuras ārstētas ar panobinostatu. Panobinostatam piemīt lielāka citotoksicitāte pret audzēja šūnām nekā pret normālām šūnām.

Farmakodinamiskā iedarbība

Audzēja šūnu apstrāde ar panobinostatu izraisīja no devas atkarīgu H₃ un H₄ histona acetilēšanās pastiprināšanos gan *in vitro*, gan preklīniskajos dzīvnieku modeļu ksenotransplantātos, un tas norāda uz mērķtiecīgu inhibīciju. Turklāt panobinostata iedarbība izraisīja pastiprinātu galvenā G1 blokādes un diferenciācijas mediatora audzēja p21CDKN1A supresorgēna (no ciklīna atkarīgā kināzes inhibitorģēna 1/p21) ekspresiju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskā efektivitāte pacientiem ar recidivējošu un refraktāru recidivējošu multiplo mielomu (pētījums D2308 – “Panorama 1”)

Panobinostata, bortezomība un deksametazona kombinācijas efektivitāte un drošums ir vērtēts nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, daudzcentru III fāzes pētījumā pacientiem ar recidivējošu vai recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu, kuri iepriekš saņēmuši 1-3 terapijas shēmas.

Pacienti saņēma panobinostatu (20 mg iekšķīgi vienu reizi dienā, trīs reizes nedēļā, 2 nedēļas, kam sekoja 1 nedēļu atpūtas periods) kombinācijā ar bortezomību (1,3 mg/m² intravenozas injekcijas veidā) un deksametazonu (20 mg). Zāles lietoja ne vairāk kā 16 ciklus (skatīt 1. un 2. tabulu).

Kopā 768 pacienti attiecībā 1:1 tika nejaušināti iedalīti vai nu panobinostata, bortezomība un

deksametazona kombinācijas grupā (n=387), vai placebo, bortezomība un deksametazona kombinācijas grupā (n=381), stratificējot pēc iepriekšējas bortezomība lietošanas [jā (n=336 (43,8%)) vai nē (n=432 (56,3%))] un iepriekš saņemto pretmielomas zāļu shēmu skaita [1 iepriekš saņemta shēma (n=352; (45,8%)) un 2–3 iepriekš saņemtas zāļu shēmas (n=416 (54,2%))]. Demogrāfiskie un slimības sākotnējie raksturlielumi abās pētījuma grupās bija labi līdzsvaroti un salīdzināmi.

Pacientu vecuma mediāna bija 63 gadi (28–84 gadi), un 42,1% pacientu bija vecāki par 65 gadiem. 53,0% visu pacientu bija vīrieši. Pētījuma populācijā bija 65,0% eiropiešu, 30,2% aziātu un 2,9% melnādainu pacientu. 93% pacientu ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0–1. Iepriekš saņemto terapijuskaita mediāna bija 1,0. Vairāk nekā pusei pacientu (57,2%) bija transplantētas cilmes šūnas, un 62,8% pacientu bija recidīvi pēc iepriekšējas pretvēža zāļu terapijas (piemēram, melfalāna (79,6%), deksametazona (81,1%), talidomīda (51,2%), ciklofosfamīda (45,3%), bortezomība (43,0%), bortezomība un deksametazona kombinācijas (37,8%) vai lenalidomīda (20,4%)). Vairāk nekā trešdaļai (35,8%) pacientu pirms terapijas bija recidivējoša un refraktāra slimība.

Mediānais novērošanas laiks panobinostata, bortezomība un deksametazona kombinācijas grupā bija 28,75 mēneši, bet placebo, bortezomība un deksametazona kombinācijas grupā – 29,04 mēneši.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS – *progression free survival*) saskaņā ar modificētajiem Eiropas Kaulu smadzeņu transplantācijas grupas (mEBMT–*modified European Bone Marrow Transplant Group*) kritērijiem un pētnieka vērtējumu. Pamatojoties uz pilnas analīzes kopas (FAS – *full analysis set*) rezultātiem, PFS vispārējā pacientu populācijā dažādās terapijas grupās statistiski nozīmīgi atšķīrās (stratificētā *log-rank* testa p vērtība <0,0001, 37% riska samazināšanās panobinostata, bortezomība un deksametazona kombinācijas grupā salīdzinājumā ar placebo, bortezomība un deksametazona kombinācijas grupu) (Riska attiecība = 0,63 (95% TI: 0,52–0,76)). PFS mediāna (95% TI) bija attiecīgi 12,0 (10,3–12,9) mēneši un 8,1 (7,6–9,2) mēneši.

Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (OS–*overall survival*). OS statistiski būtiski neatšķīrās divās ārstēšanas grupās. OS mediāna bija 40,3 mēneši panobinostata, bortezomība un deksametazona kombinācijas grupā un 35,8 mēneši placebo, bortezomība un deksametazona kombinācijas grupā (Riska attiecība: 0,94 (95 %TI: 0,78, 1,14)).

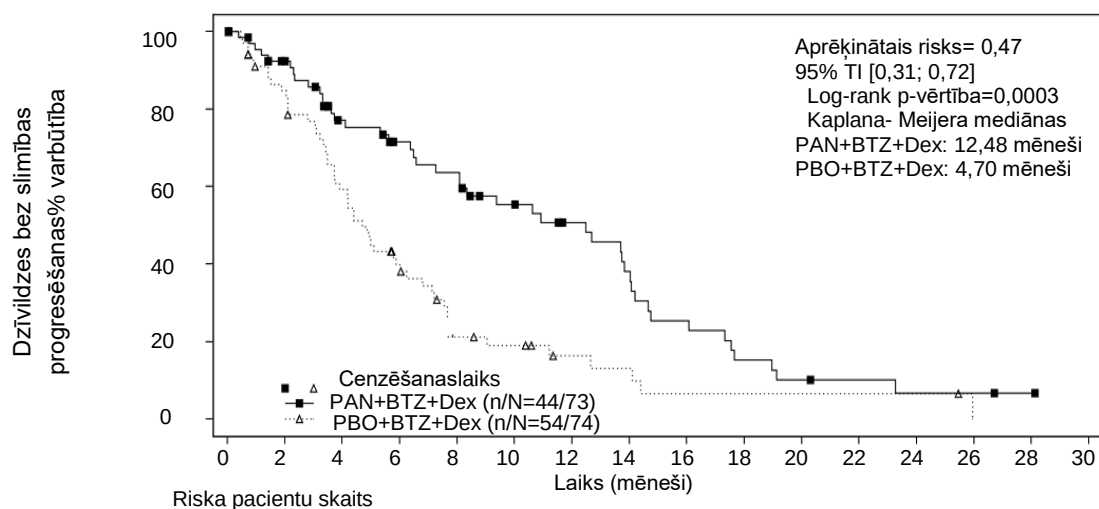
No iepriekš noteiktas apakšgrupas ar pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši ārstēšanu ar bortezomību un imūnmodulējošu līdzekli (N=193), 76% pacientu iepriekš bija saņēmuši vismaz divas terapijas shēmas. Šajā pacientu apakšgrupā (N=147), mediānais ārstēšanās ilgums panobinostata, bortezomība un deksametazona kombinācijas grupā bija 4,5 mēneši un 4,8 mēneši placebo, bortezomība un deksametazona grupā. PFS mediāna (95% TI) bija 12,5 mēneši (7,26, 14,03) panobinostata, bortezomība un deksametazona kombinācijas grupā un 4,7 mēneši (3,71, 6,05) placebo, bortezomība un deksametazona grupā [RA: 0,47 (0,31, 0,72)]. Iepriekš saņemto terapiju skaita mediāna šiem pacientiem bija 3. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 8. tabulā, un Kaplana-Meijera PFS līknes ir redzamas 2. attēlā.

8. tabula. Dzīvildze bez slimības progresēšanas pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši vismaz divas terapijas shēmas, tajā skaitā ar bortezomību un imūnmodulējošu līdzekli

	Farydak Bortezomībs un deksametazons N=73	Placebo Bortezomībs un deksametazons N=74
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Mediāna, mēneši [95% TI]	12,5 [7,26, 14,03]	4,7 [3,71, 6,05]
Riska attiecība [95% TI] ¹	0,47 (0,31, 0,72)	

¹ Riska attiecība ir iegūta no stratificēta Koksas (Cox) modeļa.

2. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas līkne multiplās mielomas pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši vismaz divas terapijas shēmas, tajā skaitā ar bortezomību un imūnmodulējošu līdzekli



Laiks (mēneši)	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= panobinostats
PBO= placebo
BTZ= bortezomībs
Dex = deksametazons

Pacientu apakšgrupā, kuri iepriekš saņēmuši vismaz divas terapijas shēmas, tajā skaitā ar bortezomību un imūnmodulējošu līdzekli (n=147), kopējās atbildes reakcijas rādītājs, izmantojot mEBMT kritērijus, bija 59% panobinostata, bortezomība un deksametazona kombinācijas grupā un 39% placebo, bortezomība un deksametazona kombinācijas grupā. Atbildes reakcijas rādītāji ir apkopoti 9. tabulā.

9. tabula. Atbildes reakcijas rādītāji multiplās mielomas pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši vismaz divas terapijas shēmas, tajā skaitā ar bortezomību un imūnmodulējošu līdzekli

	Farydak Bortezomībs un deksametazons N=73	Placebo Bortezomībs un deksametazons N=74
Kopējā atbildes reakcija [95% TI]	43 (59%) (46,8, 70,3)	29 (39%) (28, 51,2)
Pilnīga atbildes reakcija	6 (8%)	0
Gandrīz pilnīga atbildes reakcija	10 (14%)	6 (8%)
Daļēja atbildes reakcija	27 (37%)	23 (31%)

Klīniskā efektivitāte pret bortezomību refraktāras multiplās mielomas pacientiem (pētījums DUS71 – “Panorama 2”)

Pētījums DUS71 bija divu posmu, vienas grupas, atklāts, daudzcentru, II fāzes perorāla panobinostata (20 mg) kombinācijā ar bortezomību (1,3 mg/m²) un deksametazonu (20 mg) pētījums 55 pacientiem ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu, kuri bija refraktāri pret bortezomību un iepriekš bija saņēmuši vismaz divas terapijas shēmas. Pacientiem bija jābūt saņēmušiem IMiD (lenalidomīdu vai talidomīdu). Refraktaritāte pret bortezomību bija definēta kā slimības progresēšana 60. dienā vai 60 dienu laikā pēc pēdējās bortezomību saturošas zāļu shēmas saņemšanas.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija kopējās atbildes reakcijas rādītāja (ORR) novērtējums saskaņā ar mEBMT kritērijiem pēc 8 terapijas cikliem.

Pacienti iepriekš bija saņēmuši intensīvu terapiju un vairākas zāļu shēmas (mediāna 4, diapazons 2–11). Visi 55 pacienti iepriekš bija ārstēti ar bortezomibu un vismaz vienu IMiD (ar lenalidomīdu – 98,2%, ar talidomīdu – 69,1%). Vairumam (63,6%) pacientu iepriekš bija veikta transplantācija.

Pētāmo zāļu iedarbības ilgumamediana bija 4,6 mēneši (diapazons: 0,1–24,1 mēnesis). Pacienti sasniedza ORR ($\geq$ PR – daļēju atbildes reakciju) 34,5% un 52,7% ($\geq$ MR – minimālu atbildes reakciju)). Laika līdz atbildes reakcijai mediāna bija 1,4 mēneši, un tās ilgumamediana bija 6,0 mēneši. OS medianabija 17,5 mēneši.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Farydak pētījumu rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās multiplās mielomas gadījumos (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pacientiem ar progresējošu vēzi panobinostats pēc iekšķīgas lietošanas strauji un gandrīz pilnībā uzsūcas, un T_{max} ir līdz divām stundām. Iekšķīgi lietota panobinostata absolūtā biopieejamība bija aptuveni 21%. Pēc iekšķīgas lietošanas panobinostata farmakokinētika 10–30 mg devu diapazonā ir lineāra, bet pēc lielāku devu lietošanas AUC palielinās mazāk nekā proporcionāli devai.

Panobinostata kopējā iedarbība un tās atšķirības dažādiem pacientiem nemainījās atkarībā no tā, vai zāles lietoja pirms vai pēc ēšanas, tomēr pēc to lietošanas pēc ēšanas (t.i., gan pēc normālām brokastīm, gan pēc brokastīm ar lielu taukvielu saturu) C_{max} samazinājās par <45% un T_{max} pagarinājās par 1–2,5 stundām. Tā kā ēšana neietekmēja panobinostata kopējo biopieejamību (AUC), vēža pacienti to var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

Panobinostats vidēji spēcīgi (aptuveni 90%) saistās ar cilvēka plazmas proteīniem. *In vitro* tā daļa eritrocītos neatkarīgi no koncentrācijas ir 0,60. Pamatojoties uz galīgajiem parametru aprēķina rezultātiem populācijas farmakokinētikas analīzē, koncentrācijas līdzsvara stāvoklī panobinostata izkļādes tilpums (V_{ss}) ir aptuveni 1 000 litru.

Biotransformācija

Panobinostats plaši metabolizējas, un liela daļa devas tiek metabolizēta pirms nonākšanas sistēmiskajā cirkulācijā. Ar panobinostata biotransformāciju saistītie metabolisma mehānismi ir reducēšanās, hidrolīze, oksidēšanās un glikuronizēšanās. Panobinostata oksidatīvajam metabolismam ir vismazākā nozīme, un ar šī procesa palīdzību eliminējas aptuveni 40% devas. Galvenais ar oksidēšanos saistītais enzīms ir citohroms P450 3A4 (CYP3A4), un nedomājams, ka būtu iesaistīts arī CYP2D6 un CYP2C19.

Panobinostats veido no 6 līdz 9% no zāļu izraisītas iedarbības plazmā. Tiek uzskatīts, ka visu panobinostata farmakoloģisko aktivitāti nodrošina pamatviela.

Eliminācija

Pēc vienas ar [14 C] iezīmētas panobinostata devas iekšķīgas lietošanas 29–51% ievadītās radioaktivitātes tika izvadīti ar urīnu, un 44–77% ar izkārnījumiem. Neizmainīts panobinostats urīnā veidoja <2,5% devas, bet izkārnījumos – <3,5% devas. Pārējais daudzums bija metabolītu veidā. Panobinostata šķietamais klīrenss (CL_R/F) caur nierēm bija diapazonā no 2,4 līdz 5,5 l/h. Pamatojoties

uz galīgajiem parametru aprēķina rezultātiem populācijas FK analīzē, panobinostata terminālais izvadīšanas pusperiods ir aptuveni 37 stundas.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Panobinostata lietošana multiplās mielomas pacientiem līdz 18 gadu vecumam nav vērtēta.

Gados vecāku pacientu populācija

III fāzes klīniskajā pētījumā 162 no 387 pacientiem bija 65 gadus veci vai vecāki. Saskaņā ar apvienotajiem rezultātiem, kas iegūti 10 mg–80 mg lielu panobinostata devu lietošanas monoterapijas veidā pētījumos, panobinostata iedarbība 65 gadus vecu vai jaunāku pacientu plazmā bija līdzīga tai, kas tika novērota pacientiem pēc 65 gadu vecuma.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Aknu darbības traucējumu ietekme uz panobinostata farmakokinētiku ir vērtēta I fāzes pētījumā 24 pacientiem ar norobežotiem audzējiem un dažādas pakāpes aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (saskaņā ar NCI-CTEP klasifikāciju) panobinostata iedarbība plazmā palielinājās par attiecīgi 43% un 105%. Dati par farmakokinētiku pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pieejami.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Nieru darbības traucējumu ietekme uz panobinostata farmakokinētiku ir vērtēta I fāzes pētījumā 37 pacientiem ar progresējošiem norobežotiem audzējiem un atšķirīgu nieru darbību. Ņemot vērā sākotnējo urīna kreatinīna klīrensu, viegli, vidēji smagi un smagi nieru darbības traucējumi nepalielināja panobinostata iedarbību plazmā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi

Žurkām un suņiem pēc panobinostata lietošanas toksicitātes primārie mērķa orgāni bija eritropoētiskā, mielopoētiskā un limfātiskā sistēma. Vairogdziedzera izmaiņas, ieskaitot hormonu izmaiņas suņiem (pazemināts trijodtironīna (T3) līmenis) un žurkām (pazemināts trijodtironīna (T3) līmenis, tetrajodtironīna (T4) (vīriešu dzimumam) līmenis un vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) līmenis) tika novērots koncentrācijā, kas atbilst 7-220% iedarbībai no klīniski novērotā AUC cilvēkiem.

Kancerogenitāte un mutagenitāte

Panobinostata kancerogenitāte nav pētīta. *In vitro* panobinostats bija mutagēns Eimsa testā un saistībā ar endoreduplikāciju cilvēka perifēro asiņu limfocītos. Turklāt pētījumā “COMET” ar peļu limfomas L5178Y šūnām un no devas atkarīgu molekulāro mehānismu pētījumā ar peļu kaulu smadzeņu šūnām tika novēroti *in vivo* DNS bojājumi. *In vitro* un *in vivo* rezultāti tiek saistīti ar panobinostata farmakoloģisko iedarbību.

Reproduktīvā toksicitāte

Žurku mātītēm, lietojot ≥ 30 mg/kg devas, novēroja paaugstinātu augļa agrīnu rezorbciju. Suņiem novēroja prostatas atrofiju, kas kombinējas ar samazinātu sekretoro granulu skaitu, sēklinieku deģenerāciju, oligospermiju un palielinātu sēklinieku piedēkļa noārdīšanās produktu daudzumu, koncentrācija, kas atbilst 41-69% iedarbībai no klīniski novērotā AUC cilvēkiem. Pēc 4 nedēļu ilga atveseļošanās perioda šīs izmaiņas nebija pilnībā atgriezeniskas.

Pamatojoties uz datiem par dzīvniekiem, ir paredzams, ka panobinostata izraisītās augļa bojāejas un tā skeleta attīstības anomāliju riska varbūtība ir augsta. Embriju un augļa bojāeju, kā arī skeleta anomālijas (lieki krūšu kaula fragmenti, liekas ribas, sīku skeleta pārmaiņu sastopamības

palielināšanās, novēlota pārkaulošanās un krūšu kaula pārmaiņas) novēroja, iedarbībai pārsniedzot 25% no klīniski novērotā AUC cilvēkiem.

Panobinostata ietekme uz dzemdībām un postnatālo augšanu un nobriešanu pētījumos ar dzīvniekiem netika vērtēta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Magnija stearāts
Mannīts
Mikrokristāliskā celuloze
Ciete, kukurūzas, preželatinēta

Kapsulas apvalks

Farydak 10 mg cietās kapsulas

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Briljantzilais FCF (E133)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

Farydak 15 mg cietās kapsulas

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Farydak 20 mg cietās kapsulas

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Apdrukas tinte

Melnais dzelzs oksīds (E172)
Propilēnglikols (E1520)
Šellakas glazūra

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PHTFE/Alu blisteri pa 6 kapsulām.

Iepakojumi pa 6, 12 vai 24 kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Farydak 10 mg cietās kapsulas

EU/1/15/1023/001-003

Farydak 15 mg cietās kapsulas

EU/1/15/1023/004-006

Farydak 20 mg cietās kapsulas

EU/1/15/1023/007-009

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās atļaujas izdošanas datums: 2015. gada 28. augusts

Pēdējās atjaunošanas datums: 2020. gada 28. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežumasarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vainozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Farydak 10 mg cietās kapsulas
panobinostatam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur panobinostata laktātu (bezūdens), kura daudzums atbilst 10 mg panobinostata.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

6 kapsulas
12 kapsulas
24 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks: jārīkojas piesardzīgi.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Farydak 10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Farydak 10 mg kapsulas
panobinostatam

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

pharmaand GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

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

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Farydak 15 mg cietās kapsulas
panobinostatam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur panobinostata laktātu (bezūdens), kura daudzums atbilst 15 mg panobinostata.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

6 kapsulas
12 kapsulas
24 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks: jārīkojas piesardzīgi.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Farydak 15 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Farydak 15 mg kapsulas
panobinostatam

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

pharmaand GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

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

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Farydak 20 mg cietās kapsulas
panobinostatam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur panobinostata laktātu (bezūdens), kura daudzums atbilst 20 mg panobinostata.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

6 kapsulas
12 kapsulas
24 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks: jārīkojas piesardzīgi.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Farydak 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Farydak 20 mg kapsulas
panobinostatam

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

pharmaand GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

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

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Farydak 10 mg cietās kapsulas

Farydak 15 mg cietās kapsulas

Farydak 20 mg cietās kapsulas

Panobinostats (*panobinostat*)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāji šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāji ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Farydak un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Farydak lietošanas
3. Kā lietot Farydak
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Farydak
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Farydak un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Farydak

Farydak ir pretaudzēju zāles, kas satur aktīvo vielu panobinostatu. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par pan-deacetilāzes inhibitoriem.

Kādam nolūkam Farydak lieto

Farydak lieto, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar retu asins vēža veidu, ko sauc par multiplo mielomu. Multiplā mieloma ir plazmas šūnu (noteiktu asins formelementu) patoloģija, kuras gadījumā tās nekontrolēti aug kaulu smadzenēs.

Farydak bloķē vēža skarto plazmas šūnu augšanu un samazina vēža šūnu skaitu.

Farydak vienmēr lieto kopā ar divām citām zālēm: bortezomibu un deksametazonu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Farydak iedarbību vai to, kādēļ Jums ir nozīmētas šīs zāles, vaicāji savam ārstam vai farmaceitam.

2. Kas Jums jāzina pirms Farydak lietošanas

Nelietojiet Farydak šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret panobinostatu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Precīzi ievērojiet visus sava ārsta norādījumus.

Pirms Farydak lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir aknu darbības traucējumi vai kādreiz ir bijusi aknu slimība;
- ja Jums ir sirds patoloģija vai sirdsdarbības traucējumi, piemēram, neregulāra sirdsdarbība vai stāvoklis, ko sauc par pagarinātaQT intervāla sindromu;

- ja Jums ir baktēriju, vīrusu vai sēnīšu infekcija;
- ja Jums ir kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, piemēram, caureja, slikta dūša vai vemšana;
- ja Jums ir asinsreces (koagulācijas) traucējumi.

Nekavējoties informējiet savu ārstu vai farmaceitu, ja Farydak lietošanas laikā:

- Jūs ievērojat jebkādas kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu pazīmes;
- Jūs ievērojat jebkādas aknu darbības traucējumu pazīmes;
- Jūs ievērojat jebkādas infekcijas pazīmes;
- Jūs ievērojat jebkādas sirds darbības traucējumu pazīmes.

Ar minētajām parādībām saistīto simptomu saraksts ir 4. punktā “Iespējamās blakusparādības”.

Jūsu ārstam var būt jāmaina šo zāļu deva vai uz laiku vai pilnībā jāpārtrauc Jūsu ārstēšana ar Farydak gadījumā, ja Jums ir nevēlamas blakusparādības.

Jūsu uzraudzība Farydak lietošanas laikā

Farydak lietošanas laikā Jums regulāri tiks izdarītas asinsanalīzes, lai:

- pārbaudītu Jūsu aknu darbību (nosakot aknu veidoto vielu bilirubīna un transamināžu līmeni asinīs);
- noteiktu dažu asins formelementu (leikocītu, eritrocītu un trombocītu) skaitu Jūsu asinīs;
- noteiktu elektrolītu (piemēram, kālija, magnija un fosfātu) daudzumu Jūsu organismā;
- pārbaudītu Jūsu vairogdziedzera un hipofīzes darbību (nosakot vairogdziedzera hormonu līmeni Jūsu asinīs).

Ar sirds elektriskās aktivitātes noteikšanai paredzētu iekārtu tiks pārbaudīta arī Jūsu sirds darbība (šādu pārbaudi sauc par EKG).

Bērni un pusaudži

Farydak nedrīkst lietot bērniem vai pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Farydak

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, kas saņemtas bez receptes, piemēram, vitamīniem vai augu izcelsmes uztura bagātinātājiem, jo tie var mijiedarboties ar Farydak.

Ir īpaši svarīgi pastāstīt savam ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu vai pozakonazolu) un dažu bakteriālu infekciju ārstēšanai (piemēram, tādus antibiotiskos līdzekļus kā klaritromicīnu vai telitromicīnu). Zāles tuberkulozes ārstēšanai, piemēram, rifabutīnu vai rifampicīnu;
- zāles krampju vai to lēkmju novēršanai (pretepilepsijas līdzekļus, piemēram, karbamazepīnu, ferfenazīnu, fenobarbitālu vai fenitoīnu);
- zāles HIV ārstēšanai, piemēram, ritonavīru vai sakvinavīru;
- zāles depresijas ārstēšanai, piemēram, nefazodonu;
- divšķautņu asinszāles preparātus– augu valsts līdzekļus depresijas ārstēšanai;
- zāles asinsreces nomākšanai, ko sauc par antikoagulantiem, piemēram, varfarīnu vai heparīnu;
- zāles, ko lieto klepus ārstēšanai, piemēram, dekstrometorfānu;
- zāles pret neregulāru sirds darbību, piemēram, amiodaronu, dizopiramīdu, prokaīnamīdu, hinidīnu, propafenonu vai sotalolu;
- zāles, kas var nevēlami ietekmēt sirdi (ko sauc par QT intervāla pagarināšanos), piemēram, hlorohīnu, halofantrīnu, metadonu, moksifloksacīnu, bepridilu vai pimozīdu;
- zāles paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai, piemēram, metoprololu vai nebivololu;
- zāles smagu psihisko traucējumu ārstēšanai, piemēram, risperidonu;
- zāles krūts vēža ārstēšanai, piemēram, tamoksifēnu;
- zāles pret sliktu dūšu un vemšanu, piemēram, dolasetronu, granisetronu, ondansetronu vai tropisetronu, jo arī tās var nevēlami ietekmēt sirdi (izraisīt QT intervāla pagarināšanos);
- atomoksetīnu– zāles, ko lieto uzmanības deficīta un hiperaktivitātes traucējumu ārstēšanai.

Farydak lietošanas laikā šīs zāles jālieto piesardzīgi vai arī no to lietošanas jāizvairās. Ja lietojat jebkuras no šīm zālēm, ārsti Farydak lietošanas laikā Jums var nozīmēt to vietā citas zāles.

Ja neesat pārliecināts, vai lietojat kādas no iepriekšminētajām zālēm, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

Farydak lietošanas laikā Jums jāpastāsta savam ārstam vai farmaceitam arī par to, ka Jums ir nozīmētas citas zāles, ko vēl neesat lietojis.

Farydak kopā ar uzturu un dzērienu

Ārstēšanās laikā ar Farydak, **Jūs nedrīkstat ēst karambolas, granātābolus un greipfrūtus vai dzert granātābolu un greipfrūtu sulu**, jo tie var palielināt asinīs nonākušo zāļu daudzumu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ņemot vērā potenciālo augļa nāves un patoloģiju risku, Farydak nevajadzētu lietot:

- grūtniecības laikā

Grūtniecības laikā Farydak drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais ieguvums mātei ir lielāks par iespējamo risku bērnam. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu. Ārsts ar Jums apspriedīs iespējamo risku, kas saistīts ar Farydak lietošanu grūtniecības laikā;

- barošanas ar krūti laikā

Jūs nedrīkstat lietot Farydak, ja barojat bērnu ar krūti.

Kontracepcija sievietēm un vīriešiem

Ņemot vērā potenciālo augļa nāves un patoloģiju risku, Farydak lietošanas laikā Jums jāizmanto šādas kontracepcijas metodes:

- sievietēm, kuras lieto Farydak

Ja esat seksuāli aktīva sieviete, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Farydak Jums jāveic grūtniecības tests, kā arī Farydak lietošanas laikā Jums jāizmanto ļoti efektīva kontracepcijas metode. Jums tā jāizmanto vēl trīs mēnešus pēc Farydak lietošanas pārtraukšanas. Ārsts ar Jums apspriedīs Jums vispiemērotāko metodi. Ja Jūs lietojat hormonālo kontracepcijas līdzekli, Jums papildus jālieto arī kontracepcijas barjermetode (piemēram, prezervatīvs vai diafragma);

- vīriešiem, kuri lieto Farydak

Ja esat seksuāli aktīvs vīrietis, Farydak lietošanas laikā Jums jāizmanto prezervatīvi. Tie Jums jāizmanto vēl sešus mēnešus pēc Farydak lietošanas pārtraukšanas. Ja Jūsu partnerei ir iespējama grūtniecība, arī viņai Jūsu ārstēšanās laikā un sešus mēnešus pēc tās beigām jāizmanto ļoti efektīva kontracepcijas metode. Ja Farydak lietošanas laikā vai sešus mēnešu laikā pēc Farydak lietošanas beigām Jūsu partnerei iestājas grūtniecība, par to nekavējoties jāinformē ārsts.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Farydak maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja šo zāļu lietošanas laikā Jūs jūtat reiboni, nevadiet transportlīdzekli un nelietojiet nekādus instrumentus vai mehānismus.

3. Kā lietot Farydak

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsti Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz lietot

- Farydak lieto 21 dienu (zāļu lietošana divas nedēļas un vienu nedēļu zāles nelieto) – to sauc par ārstēšanas ciklu.
- Šīs zāles nav jālieto katru dienu.

- Ņemot vērā Jūsu ārsta ieteikumus, Farydak deva ir 20 mg vai 15 mg vai 10 mg, ko lieto vienu reizi dienā 21 dienas cikla 1., 3., 5., 8., 10. un 12. dienā.
- 3. nedēļā Farydak nav jālieto.
- Pēc 3. nedēļas Jūs atkal uzsāksiet jaunu ciklu kā parādīts 1. un 2. tabulā zemāk. Par 1. – 8. ciklu lūdzu skatīt 1. tabulu un par 9. – 16. ciklu skatīt 2. tabulu.

1. tabula. Ieteicamā devu shēma, lietojot Farydak kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu (1.–8. cikls)

1. līdz 8. cikls (3 nedēļu cikls)	1. nedēļa Dienas							2. nedēļa Dienas							3. nedēļa
Farydak	1		3		5			8		10		12			Atpūtas periods
Bortezomibs	1			4				8			11				Atpūtas periods
Deksametazons	1	2		4	5			8	9		11	12			Atpūtas periods

2. tabula. Ieteicamā devu shēma, lietojot Farydak kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu (9.–16. cikls)

9. līdz 16. cikls (3 nedēļu cikls)	1. nedēļa Dienas							2. nedēļa Dienas							3. nedēļa
Farydak	1		3		5			8		10		12			Atpūtas periods
Bortezomibs	1							8							Atpūtas periods
Deksametazons	1	2						8	9						Atpūtas periods

Ārsts Jums pateiks, tieši cik daudz Farydak kapsulu lietot. Nemainiet devu, nekonsultējoties ar ārstu.

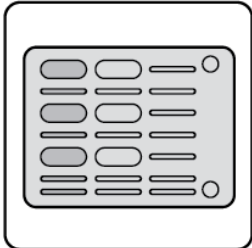
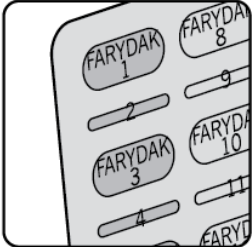
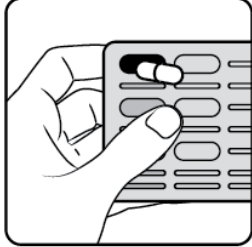
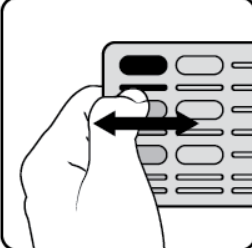
Farydak jālieto vienu reizi dienā vienā un tajā pašā laikā tikai plānotajās dienās.

Šo zāļu lietošana

- Kapsulas jānorij veselas, uzdzerot glāzi ūdens.
- Zāles var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.
- Nesakošļājiet un nesasmalciniet kapsulas.

Ja pēc Farydak kapsulu norīšanas Jums ir bijusi vemšana, līdz nākamajai plānotajai devai nelietojiet nevienu papildu kapsulu.

Kā lietot Farydak blisteri

	Viens Farydak blisteris = 3 nedēļas = 1 cikls
	Cikla dienas uz blistera ir numurētas. Lietojiet Farydak 1., 3. un 5.dienā un 8., 10. un 12. dienā.
	Izspiediet Farydak kapsuluno blisterapirmās nedēļas 1., 3.un 5. dienāun otrās nedēļas 8., 10. un 12. dienā.
	Dienās, kad Jums Farydak nav jālieto, ieskaitot atpūtas periodu 3. nedēļā, ar nagunoskrāpējiet attiecīgos tukšos blistera dobumus, lai palīdzētu Jums izsekot Jūsu zāļu lietošanas grafikam.

Cik ilgi lietot Farydak

Turpiniet lietot Farydak tik ilgi, cik to noteicis Jūsu ārsts. Ārstēšana ir ilgstoša, ar 16 cikliem (48 nedēļas). Ārsts kontrolēs Jūsu stāvokli, lai pārliecinātos, vai zāles iedarbojas. Ja Jums ir jautājumi par to, cik ilgi jālieto Farydak, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja esat lietojis Farydak vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis vairāk kapsulas kā nepieciešams vai ja kāds cits nejauši ir lietojis Jūsu zāles, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi šo iepakojumu un lietošanas instrukciju. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība.

Ja esat aizmirsis lietot Farydak

- Ja kopš plānotā zāļu lietošanas laika ir pagājušas mazāk kā 12 stundas, lietojiet izlaisto devu, tiklīdz par to atceraties, un pēc tam turpiniet lietot zāles kā parasti.
- Ja kopš plānotā zāļu lietošanas laika ir pagājušas vairāk kā 12 stundas, aizmirsto devu izlaidiet, un pēc tam turpiniet lietot zāles kā parasti.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Nekādā gadījumā nelietojiet izlaisto Farydak devu dienās, kad tās lietošana nav plānota.

Pastāstiet savam ārstam par visām savām 21 dienas cikla laikā izlaistajām devām.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas.

Nekavējoties PĀRTRAUCIET Farydak lietošanu un lūdziet medicīnisku palīdzību, ja Jums rodas jebkurš no tālāk minētajiem simptomiem:

- apgrūtināta elpošana vai rīšana, sejas, lūpu, mēles vai rīkles tūska, stipra ādas nieze kopā ar sarkaniem vai reljefiem izsitumiem (iespējamās alerģiskas reakcijas pazīmes);
- stipras galvassāpes, sejas muskuļu un ekstremitāšu vājuma sajūta vai paralīze, runas traucējumi un pēkšņš samaņas zudums (tās var būt nervu sistēmas darbības traucējumu, piemēram, iekšējas galvaskausa vai smadzeņu asiņošanas vai tūskas pazīmes);
- strauja elpošana, reibona sajūta;
- pēkšņas spiedošas sāpes krūškurvī, noguruma sajūta vai neregulāra sirdsdarbība (tās var būt miokarda infarkta pazīmes);
- asiņu atklepošana, asiņaini izdalījumi no deguna (plaušu asiņošanas pazīmes);
- asiņu vemšana, melni vai asiņaini izkārnījumi, svaigi asiņaini izdalījumi no anālās atveres, parasti kopā ar izkārnījumiem (kuņģa-zarnu trakta asiņošanas pazīmes);
- apgrūtināta elpošana kopā ar zilganu ādas krāsu ap muti, kas var izraisīt bezsamaņu (nopietnu plaušu darbības traucējumu pazīme);
- drudzis, sāpes krūškurvī, paātrināta sirdsdarbība, pazemināts asinsspiediens, elpas trūkums vai strauja elpošana (asinssaindēšanās jeb sepses pazīmes);
- sāpes vai diskomforta sajūta krūškurvī, sirdsdarbības izmaiņas (paātrināšanās vai palēnināšanās), sirdsklauves, viegls reibonis, ģībšana, reibonis, lūpu zilganums, elpas trūkums, kāju vai ādas tūska (sirdsdarbības traucējumu pazīmes).

Nekavējoties informējiet savu ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir jebkura no tālāk minētajām blakusparādībām:

- sāpes kuņģī vai vēderā, slikta dūša, caureja, vemšana, melni vai asiņaini izkārnījumi, aizcietējums, dedzināšana aiz krūškaula un vēdera tūska vai pūšanās (kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu pazīmes);
- jauni vai pastiprināti simptomi, piemēram, klepus kopā ar gļotām vai bez tām, drudzis, apgrūtināta vai sāpīga elpošana, sēkšana, sāpes krūškurvī elpojot, elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, sāpes vai dedzināšanas sajūta urinējot, pastiprināta urinēšanas tieksme un asinis urīnā (plaušu vai urīnceļu infekcijas pazīmes);
- infekcijas izraisīts drudzis, kakla iekaisums vai čūlas mutē (samazināta leukocītu skaita simptomi);
- pēkšņa zemādas asiņošana vai zilumu rašanās (pazīmes, kas norāda uz mazu trombocītu skaitu asinīs);
- caureja, sāpes vēderā un drudzis (resnās zarnas iekaisuma pazīmes);
- viegls reibonis, īpaši pieceloties (zema asinsspiediena pazīme);
- slāpju sajūta, mazs izvadītā urīna daudzums, ķermeņa masas samazināšanās, sausa apsarkusi āda, uzbudināmība (organisma atūdeņošanās pazīmes);
- potīšu tūska (pazīme, kas liecina par zemu albumīnu līmeni asinīs jeb hipoalbuminēmiju);
- noguruma sajūta, nieze, ādas vai acu baltumu dzelte, slikta dūša vai vemšana, ēstgribas zudums, sāpes vēdera labajā pusē, tumšs vai brūns urīns, asiņošana vai pastiprināta zilumu rašanās (aknu darbības traucējumu pazīmes);
- izteikti samazināts izvadītā urīna daudzums un kāju tūska (nieru darbības traucējumu pazīmes);
- muskuļu vājums, muskuļu spazmas, neparasta sirdsdarbība (pazīmes, kas liecina par kālija līmeņa pārmaiņām asinīs).

Citas iespējamās blakusparādības

Ja kāda no tālāk minētajām blakusparādībām kļūst smaga, informējiet par to savu ārstu vai farmaceitu.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- noguruma sajūta (nespēks) un ādas bālums. Šīs pazīmes var liecināt par mazu eritrocītu skaitu asinīs;

- samazināta ēstgriba vai ķermeņa masas samazināšanās;
- apgrūtināta iemigšana vai miega traucējumi (bezmiegs);
- galvassāpes;
- reiboņa, noguruma vai vājuma sajūta;
- vemšana, slikta dūša un kuņģa darbības vai gremošanas traucējumi;
- kāju vai roku tūska;
- pazemināts fosfātu vai kālija līmenis asinīs.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- izsitumi vai sīki ar šķidrumu pildīti pūslīši uz apsarkušas ādas, mutē vai uz smaganām (iespējamās smagas vīrusu infekcijas pazīmes);
- ausu iekaisums, deguna vai acu baltumu asiņošana, zilumu rašanās, infekcijas izraisīts ādas iekaisums (izsitumi un ādas apsarkums jeb eritēma);
- sāpes vēderā, caureja, vēdera tūska vai pūšanās (kuņģa gļotādas iekaisuma pazīmes);
- piena sēnīte mutē (rauga sēnītes izraisīta mutes infekcija);
- slāpju sajūta, liels izvadītā urīna daudzums, pastiprināta ēstgriba kopā ar ķermeņa masas samazināšanos (augsta cukura līmeņa asinīs pazīmes);
- strauja ķermeņa masas palielināšanās, plauktu, potīšu, pēdu vai sejas tūska (ūdens aiztures organismā pazīmes);
- pazemināts kalcija līmenis asinīs, kas dažkārt izraisa krampjus;
- nekontrolējama ķermeņa trīce;
- sirdsklauves;
- klikšķi, gārdzieni vai sprakšķi plaušās elpošanas laikā;
- saplaisājušas un iekasušas lūpas;
- sausa mute vai garšas sajūtas pārmaiņas;
- meteorisms;
- locītavu sāpes vai iekaisums;
- asinis urīnā (nieru darbības traucējumu pazīme);
- nespēja kontrolēt urīna plūsmu zaudētas vai vājas urīnpūšļa kontroles dēļ;
- drebuļi;
- ķermeņa masas palielināšanās, noguruma sajūta, matu izkrišana, muskuļu vājums, aukstuma sajūta (samazinātas vairogdziedzera aktivitātes jeb hipotireozes pazīmes);
- slikta vispārējā pašsajūta;
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs;
- pazemināts magnija līmenis asinīs.
- paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs;
- paaugstināts aknu enzīmu alanīnaminotransferāzes (AlAT), aspartātaminotransferāzes (AsAT) un sārmainās fosfatāzes (SF) līmenis asinīs.

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- plakani sarkani vai purpurkrāsas kniepadatas galviņas lieluma punkti zem ādas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Farydak

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera plēves.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
- Nelietot šīs zāles, ja ir redzami jebkādi to iepakojuma bojājumi vai tā atvēršanas pazīmes.

- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiel farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Farydak satur

- Farydak aktīvā viela ir panobinostats.
- Katra Farydak 10 mg cietā kapsula satur bezūdens panobinostata laktātu, kas ir ekvivalents 10 mg panobinostata. Citas sastāvdaļas ir magnija stearāts, mannīts, mikrokristāliska celuloze, preželatinēta ciete, želatīns, titāna dioksīds (E171), briljantzilais FCF (E133), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols (E1520) un šellakas glazūra.
- Katra Farydak 15 mg cietā kapsula satur bezūdens panobinostata laktātu, kas ir ekvivalents 15 mg panobinostata. Citas sastāvdaļas ir magnija stearāts, mannīts, mikrokristāliska celuloze, preželatinēta ciete, želatīns, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols (E1520) un šellakas glazūra.
- Katra Farydak 20 mg cietā kapsula satur bezūdens panobinostata laktātu, kas ir ekvivalents 20 mg panobinostata. Citas sastāvdaļas ir magnija stearāts, mannīts, mikrokristāliska celuloze, želatinēta ciete, želatīns, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols (E1520) un šellakas šķīdums glazūra.

Farydak ārējais izskats un iepakojums

Farydak 10 mg cietās kapsulas: balts vai gandrīz balts pulveris gaišzaļās, necaurspīdīgās cietās želatīna kapsulās (15,6-16,2 mm) ar radiālu melnu tintes marķējumu "LBH 10 mg" uz vāciņa un divām radiālām melnām tintes joslām uz korpusa. Kapsulas iepakotas blisteros.

Farydak 15 mg cietās kapsulas: balts vai gandrīz balts pulveris oranžās, necaurspīdīgās cietās želatīna kapsulā (19,1-19,7 mm) ar radiālu melnu tintes marķējumu "LBH 15 mg" uz vāciņa un divām radiālām melnām tintes joslām uz korpusa. Kapsulas iepakotas blisteros.

Farydak 20 mg cietās kapsulas: balts vai gandrīz balts pulveris sarkanās, necaurspīdīgās cietās želatīna kapsulās (19,1-19,7 mm) ar radiālu melnu tintes marķējumu "LBH 20 mg" uz vāciņa un divām radiālām melnām tintes joslām uz korpusa. Kapsulas iepakotas blisteros.

Ir pieejami šāda lieluma iepakojumi: blisteros pa 6, 12 vai 24 kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.