

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Farydak 10 mg cápsulas duras  
Farydak 15 mg cápsulas duras  
Farydak 20 mg cápsulas duras

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

### Farydak 10 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene lactato de panobinostat anhidro equivalente a 10 mg de panobinostat.

### Farydak 15 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene lactato de panobinostat anhidro equivalente a 15 mg de panobinostat.

### Farydak 20 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene lactato de panobinostat anhidro equivalente a 20 mg de panobinostat.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula dura (cápsula).

### Farydak 10 mg cápsulas duras

Cápsula de gelatina dura (15,6–16,2 mm), opaca y de color verde pálido, que contiene polvo blanco o blanquecino, con la marca radial “LBH 10 mg” en tinta negra en la tapa y dos bandas radiales en tinta negra en el cuerpo.

### Farydak 15 mg cápsulas duras

Cápsula de gelatina dura (19,1–19,7 mm), opaca y de color naranja, que contiene polvo blanco o blanquecino, con la marca radial “LBH 15 mg” en tinta negra en la tapa y dos bandas radiales en tinta negra en el cuerpo.

### Farydak 20 mg cápsulas duras

Cápsula de gelatina dura (19,1–19,7 mm), opaca y de color rojo, que contiene polvo blanco o blanquecino, con la marca radial “LBH 20 mg” en tinta negra en la tapa y dos bandas radiales en tinta negra en el cuerpo.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Farydak, en combinación con bortezomib y dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple refractario y/o en recaída que han recibido al menos dos tratamientos previos con bortezomib y un agente inmunomodulador.

## 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Farydak debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de terapias antineoplásicas.

### Posología

La dosis inicial recomendada de panobinostat es de 20 mg administrados por vía oral una vez al día los días 1, 3, 5, 8, 10 y 12 de un ciclo de 21 días. Inicialmente, los pacientes deben recibir ocho ciclos. Se recomienda que los pacientes que obtengan beneficio clínico prosigan el tratamiento durante 8 ciclos más. La duración total del tratamiento puede ser de hasta 16 ciclos (48 semanas).

Panobinostat se administra en combinación con bortezomib y dexametasona tal y como se indica en las tablas 1 y 2. Se deben consultar las fichas técnicas de bortezomib y dexametasona antes de iniciar el tratamiento de combinación para valorar si es necesaria una reducción de dosis.

La dosis recomendada de bortezomib es de 1,3 mg/m<sup>2</sup> administrada mediante inyección. La dosis recomendada de dexametasona es de 20 mg administrados por vía oral con el estómago lleno.

**Tabla 1 Pauta de dosificación recomendada de panobinostat en combinación con bortezomib y dexametasona (ciclos 1-8)**

Ciclos 1-8 (ciclos de 3 semanas)	Semana 1 Días						Semana 2 Días						Semana 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Periodo de descanso
Bortezomib	1			4			8			11			Periodo de descanso
Dexametasona	1	2		4	5		8	9		11	12		Periodo de descanso

**Tabla 2 Pauta de dosificación recomendada de panobinostat en combinación con bortezomib y dexametasona (ciclos 9-16)**

Ciclos 9-16 (ciclos de 3 semanas)	Semana 1 Días						Semana 2 Días						Semana 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Periodo de descanso
Bortezomib	1						8						Periodo de descanso
Dexametasona	1	2					8	9					Periodo de descanso

### Recomendaciones de monitorización

#### *Hemograma*

Antes de iniciar el tratamiento con panobinostat se debe realizar un hemograma completo. El recuento inicial de plaquetas debe ser  $\geq 100 \times 10^9/l$  y el recuento inicial absoluto de neutrófilos (RAN)  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ . Durante el tratamiento, se debe monitorizar con frecuencia el hemograma completo con especial interés en los signos de trombocitopenia (en particular, antes de cada administración de bortezomib, es decir los días 1, 4, 8 y 11 de los ciclos del 1 al 8 y los días 1 y 8 de los ciclos del 9 al 16) (ver sección 4.4). Antes de iniciar cualquier ciclo de tratamiento con panobinostat en combinación con bortezomib y dexametasona, el número de plaquetas debe ser como mínimo  $\geq 100 \times 10^9/l$  (ver sección 4.4). Se debe considerar realizar hemogramas adicionales durante el periodo de descanso – p. ej. el día 15 y/o 18, especialmente en pacientes  $\geq 65$  años y en pacientes con un recuento plaquetario inicial por debajo de  $150 \times 10^9/l$ .

### *ECG*

Panobinostat puede alargar el intervalo QTc (ver sección 4.4). Por consiguiente, hay que realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento y repetirlo periódicamente antes de cada ciclo terapéutico. El QTcF debe ser <480 ms antes de iniciar el tratamiento con panobinostat (ver más adelante la sección sobre el ajuste de dosis y la sección 4.4).

### *Electrolitos en sangre*

Al inicio del tratamiento y periódicamente según indicación clínica, deben controlarse los electrolitos sanguíneos, especialmente potasio, magnesio y fósforo, en particular en los pacientes con diarrea. Si estuviera clínicamente indicado, los valores anormales deben corregirse (ver sección 4.4).

### *Pruebas de función hepática*

La función hepática se debe monitorizar antes del tratamiento y de forma regular durante el tratamiento según indicación clínica, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

### *Pruebas de función tiroidea*

Se ha notificado hipotiroidismo moderado en pacientes tratados con panobinostat + bortezomib + dexametasona del estudio D2308, algunos pacientes necesitaron tratamiento (ver sección 4.4). La función tiroidea y pituitaria se controlan por medio de mediciones de los niveles de hormonas (p. ej. T4 libre y TSH), según indicación clínica.

### *Ajuste de dosis*

Puede ser necesario modificar la dosis y/o la pauta de tratamiento en función de la tolerabilidad individual. Cuando el paciente experimente reacciones adversas, el médico debe valorar la forma de continuar el tratamiento.

Si se precisa una reducción de la dosis de panobinostat, ésta se reducirá en fracciones de 5 mg (es decir, de 20 mg a 15 mg o de 15 mg a 10 mg). La dosis no debe ser menor que 10 mg y se debe mantener el régimen de tratamiento (ciclos de tratamiento de 3 semanas).

### *Trombocitopenia*

El recuento de plaquetas debe controlarse antes de cada dosis de bortezomib (p. ej. los días 1, 4, 8 y 11 de los ciclos 1-8, ver Tabla 1, y los días 1 y 8 de los ciclos 9-16, ver Tabla 2). Si el paciente presenta trombocitopenia, puede ser necesario suspender temporalmente el tratamiento con panobinostat y reducir la siguiente dosis (ver Tabla 3). En pacientes con un recuento plaquetario <math>50 \times 10^9/l</math>, (complicado con hemorragia) o <math>25 \times 10^9/l</math>, el tratamiento con Farydak se debe interrumpir y reiniciarse a una dosis reducida tras la recuperación a un recuento plaquetario  $\geq 50 \times 10^9/l$ . Se debe controlar el recuento plaquetario al menos dos veces a la semana hasta  $\geq 50 \times 10^9/l$ . Si estuviera indicado clínicamente, puede ser necesario realizar transfusiones de plaquetas (ver sección 4.4). Si la trombocitopenia no mejora a pesar de los ajustes de dosis indicados más abajo y/o el paciente requiere transfusiones de plaquetas repetidas, debe valorarse la interrupción del tratamiento. Además, se puede considerar también un ajuste de la dosis de bortezomib (ver ficha técnica de bortezomib y Tabla 3).

**Tabla 3 Ajustes de dosis recomendado para trombocitopenia**

Grado de trombocitopenia el día de tratamiento	Modificaciones de la dosis inicial de panobinostat	Dosis de panobinostat en la recuperación de trombocitopenia de grado 2 ( $\geq 50 \times 10^9/l$ )	Modificación de la dosis inicial de bortezomib	Dosis de bortezomib en la recuperación de trombocitopenia de grado 2 ( $\geq 50 \times 10^9/l$ )	
				1 dosisomitida	Más de 1 dosisomitida
Grado 3 Plaquetas $< 50 \times 10^9/l$ con hemorragia	Omitir la dosis	Reiniciar a dosisreducida	Omitir la dosis	Reiniciar con la misma dosis	Reiniciar a dosisreducida
Grado 4 Plaquetas $< 25 \times 10^9/l$	Omitir la dosis	Reiniciar a dosisreducida	Omitir la dosis	Reiniciar con la misma dosis	Reiniciar a dosisreducida

*Toxicidad gastrointestinal*

La toxicidad gastrointestinal es muy frecuente en pacientes tratados con panobinostat. Los pacientes que padezcan diarreas y náuseas o vómitos pueden necesitar que se retire o reduzca la dosis temporalmente, tal y como se muestra en la tabla 4.

**Tabla 4 Modificaciones recomendadas de la dosis en caso de toxicidad gastrointestinal**

Reacción adversa	Grado el día de tratamiento	Modificación de la dosis inicial de panobinostat	Dosis de panobinostat en la recuperación a $\leq$ grado 1	Modificación de la dosis inicial de bortezomib	Dosis de bortezomib en la recuperación a $\leq$ grado 1
Diarrea	Grado 2 pese a la administración de antidiarreicos	Omitir la dosis	Reiniciar con la misma dosis	Omitir la dosis	Reiniciar con dosis reducida o cambiar a una vez por semana
	Grado 3 pese a la administración de antidiarreicos	Omitir la dosis	Reiniciar con una dosis reducida	Omitir la dosis	Reiniciar con dosis reducida o con la misma dosis pero con una pauta de una vez por semana
	Grado 4 pese a la administración de antidiarreicos	Interrupción definitiva		Interrupción definitiva	

Ante el primer signo de cólicos intestinales, heces blandas o inicio de diarrea, se recomienda administrar un antidiarreico al paciente (p.ej.: loperamida).

En caso de náuseas de grado 3 o vómitos de grado 3 o 4 a pesar de la administración de un antiemético, el tratamiento con panobinostat se debe interrumpir temporalmente y reiniciarse a dosis reducida una vez recuperado el grado 1.

Se administrarán antieméticos a modo preventivo según criterio facultativo y de conformidad con la práctica médica local (ver sección 4.4).

### Neutropenia

La neutropenia puede exigir una reducción temporal o permanente de la dosis. En la tabla 5, se señalan las instrucciones para la interrupción y la reducción de la dosis de panobinostat.

**Tabla 5 Modificaciones de la dosis recomendadas en caso de neutropenia**

Grado de neutropenia el día del tratamiento	Modificación de la dosis inicial de panobinostat	Dosis de panobinostat en la recuperación de neutropenia a grado 2 (<1,5-1,0 x 10 <sup>9</sup> /l)	Modificación de la dosis inicial de bortezomib	Dosis de bortezomib en la recuperación de neutropenia a grado 2 (<1,5-1,0 x 10 <sup>9</sup> /l)
Neutropenia de grado 3 (<1,0-0,5 x 10 <sup>9</sup> /l)	Omitir la dosis	Reanudar a la misma dosis	Omitir la dosis	Reanudar a la misma dosis
Neutropenia de grado 4 (<0,5 x 10 <sup>9</sup> /l) o neutropenia febril (<1,0 x 10 <sup>9</sup> /l y fiebre ≥38,5°C)	Omitir la dosis	Reanudar a dosis reducida	Omitir la dosis	Reanudar a la misma dosis

En caso de neutropenia de grado 3 o 4, los médicos deben considerar el uso de factores de crecimiento (p.ej.: G-CSF) según las guías locales. Cabe la posibilidad de retirar el tratamiento si la neutropenia no mejora pese a las modificaciones de dosis y/o a la adición de tratamiento con factores estimulantes de colonias de granulocitos de conformidad con la práctica médica y las guías terapéuticas locales, y/o en caso de infecciones secundarias graves.

### *Prolongación QTc*

En caso de intervalo QT largo antes de comenzar el tratamiento con panobinostat (valor inicial de QTcF ≥480 ms), será necesario retrasar el inicio del tratamiento hasta que el QTcF determinado antes de la administración de la dosis vuelva a ser, en promedio, <480 ms. Asimismo, habrá que corregir cualquier valor anormal de potasio, magnesio o fósforo séricos antes de iniciar el tratamiento con panobinostat (ver sección 4.4). Si la prolongación del QT ocurre durante el tratamiento:

- Si el QTcF es ≥480 ms o supera en más de 60 ms el valor inicial, hay que omitir la dosis.
- Si la prolongación del QT se resuelve en un plazo de 7 días, se debe reanudar el tratamiento a la dosis previa si es la primera vez o a una dosis reducida si la prolongación del QT es recurrente.
- Si la prolongación del QT no se resuelve en 7 días, se debe interrumpir el tratamiento.
- Si cualquier valor de QTcF está por encima de 500 ms, se debe retirar definitivamente el tratamiento con Farydak.

### *Otras reacciones adversas*

En los pacientes que padezcan reacciones adversas graves distintas de trombocitopenia, toxicidad gastrointestinal, neutropenia o prolongación del intervalo QTc, se recomienda lo siguiente:

- En caso de toxicidad recurrente CTC de grado 2 o CTC de grado 3 y 4, omitir la dosis hasta que CTC pase a grado ≤1 y reanudar el tratamiento con una dosis menor.
- En caso de toxicidad recurrente CTC de grado 3 o 4, cabe la posibilidad de reducir adicionalmente la dosis una vez que la reacción adversa se haya resuelto a CTC grado ≤1.

### *Poblaciones especiales*

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

La exposición plasmática de panobinostat no sufre alteraciones en pacientes con cáncer e insuficiencia renal de leve a grave. Por consiguiente, no es necesario realizar ajustes en la dosis inicial. Panobinostat no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) ni en pacientes en diálisis (ver sección 5.2).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Un estudio clínico realizado en pacientes diagnosticados de cáncer con insuficiencia hepática ha revelado que la exposición plasmática a panobinostat se incrementó un 43% (1,4 veces) y un 105% (2 veces) en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente. En pacientes con

insuficiencia hepática leve se debe iniciar con una dosis reducida de 15 mg de panobinostat durante el primer ciclo de tratamiento. Se puede considerar un escalado de la dosis de 15 mg a 20 mg en función de la tolerabilidad del paciente. Los pacientes con insuficiencia moderada deben recibir una dosis inicial reducida de 10 mg durante el primer ciclo de tratamiento. Se puede considerar un escalado de la dosis de 10 mg a 15 mg en función de la tolerabilidad del paciente. La frecuencia de monitorización de estos pacientes se debe aumentar a lo largo del tratamiento con panobinostat, especialmente en la fase de escalado de dosis. Debido a la falta de experiencia y datos de seguridad con panobinostat, no debe administrarse en pacientes con insuficiencia hepática grave. También se puede considerar el ajuste de la dosis de bortezomib (ver la ficha técnica de bortezomib y la tabla 6).

**Tabla 6 Modificación recomendada de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática**

<b>Grado de insuficiencia hepática*</b>	<b>Nivel de bilirrubina</b>	<b>Niveles de SGOT (AST)</b>	<b>Modificación de la dosis inicial de panobinostat</b>	<b>Modificación de la dosis inicial de bortezomib</b>
Leve	≤1,0 x LSN	>LSN	Reducir la dosis de panobinostat a 15 mg en el primer ciclo de tratamiento. Se debe considerar la escalada de la dosis a 20 mg en los ciclos siguientes en función de la tolerabilidad del paciente.	Ninguna
	>1,0 x LSN y ≤1,5 x LSN	Todos		
Moderada	>1,5 x LSN y ≤3,0 x LSN	Todos	Reducir la dosis de panobinostat a 10 mg en el primer ciclo de tratamiento. Se debe considerar la escalada de la dosis a 15 mg en los ciclos siguientes en función de la tolerabilidad del paciente.	Reducir la dosis de bortezomib a 0,7 mg/m <sup>2</sup> en el primer ciclo de tratamiento. Se debe considerar la escalada de la dosis a 1,0 mg/m <sup>2</sup> o reducir más a 0,5 mg/m <sup>2</sup> en los ciclos siguientes en función de la tolerabilidad del paciente.
SGOT = Transaminasa glutámico oxalacética sérica; AST = aspartato aminotransferasa LSN = límite superior de la normalidad * De acuerdo con la clasificación NCI-CTEP				

*Pacientes de edad avanzada*

Los pacientes mayores de 65 años presentaron una frecuencia superior de ciertas reacciones adversas e interrupción por este motivo. Se recomienda monitorizar con mayor frecuencia a estos pacientes, prestando especial atención a los signos de toxicidad gastrointestinal y trombocitopenia (ver secciones 4.4 y 4.8).

En pacientes >75 años, en función de la condición general del paciente y las comorbilidades, puede ser necesario ajustar la dosis inicial o la pauta de los componentes del régimen de combinación. Se puede iniciar panobinostat con la dosis de 15 mg y si se tolera bien en el primer ciclo, escalar la dosis a 20 mg en el segundo ciclo. Bortezomib se puede iniciar con 1,3 mg/m<sup>2</sup> una vez por semana los días 1 y 8 y dexametasona con 20 mg los días 1 y 8.

*Población pediátrica*

El uso de panobinostat en la población pediátrica en niños menores de 18 años para la indicación del

mieloma múltiple (ver sección 5.2) no es relevante.

#### *Inhibidores potentes de CYP3A4*

La dosis de panobinostat se debe reducir a 10 mg en pacientes que toman de forma concomitante medicamentos que son inhibidores potentes del CYP3A y/o del Pgp, como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, posaconazol y nefazodona, entre otros (ver sección 4.5). En caso que se requiriera continuar con el tratamiento con el inhibidor potente de CYP3A4, se puede considerar un escalado de dosis de 10 mg a 15 mg de panobinostat en función de la tolerabilidad del paciente.

Los pacientes con insuficiencia hepática que estén recibiendo tratamiento concomitante con potentes inhibidores de CYP3A4, no se les debe tratar con panobinostat ya que no existe experiencia ni se disponen de datos de seguridad de esta población.

Los pacientes que hayan recibido una dosis reducida de panobinostat no deben empezar a tomar inhibidores potentes de CYP3A debido a las reacciones adversas. Si esto fuera inevitable, se debe monitorizar a los pacientes y considerar además una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, según indicación clínica (ver sección 4.5).

#### Forma de administración

Farydak se debe administrar por vía oral una vez al día, en los días pautados únicamente y a la misma hora. Las cápsulas se deben ingerir enteras con agua. Pueden tomarse con o sin alimentos (ver sección 5.2), y no deben abrirse, triturarse ni masticarse.

Si se olvida una dosis, ésta se puede tomar hasta 12 horas después del horario especificado para la administración. En caso de vómitos, el paciente no debe tomar una dosis adicional sino la dosis prescrita siguiente.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.  
La lactancia (ver sección 4.6).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Panobinostat se utiliza en combinación de modo que se debe consultar la ficha técnica de bortezomib y dexametasona antes de iniciar el tratamiento con panobinostat.

#### Disminución en los recuentos hematológicos

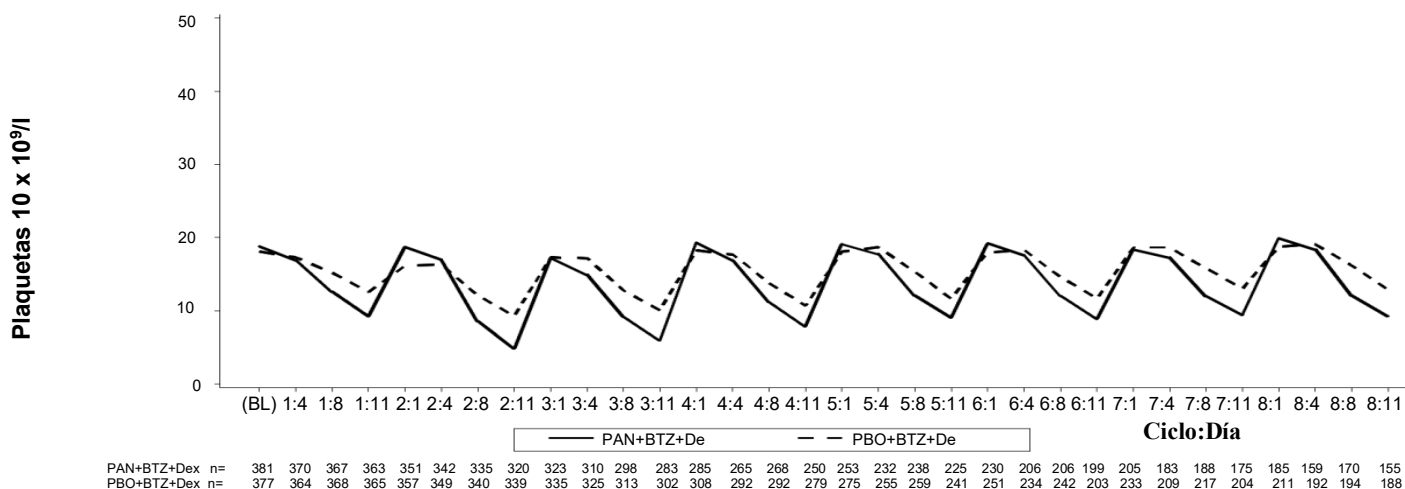
Se han descrito reacciones adversas hemáticas, incluidas trombocitopenia, neutropenia y anemia graves (CTC grado 3 a 4) en pacientes tratados con panobinostat. Por consiguiente, es necesario realizar un hemograma completo antes de iniciar el tratamiento con panobinostat, y monitorizarlo con frecuencia durante el tratamiento (en particular antes de cada administración de bortezomib de acuerdo con la ficha técnica de bortezomib).

Antes del inicio del tratamiento, el recuento de plaquetas debe ser  $\geq 100 \times 10^9/l$  y el recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ . El recuento de plaquetas debe ser  $\geq 100 \times 10^9/l$  antes de comenzar cualquier ciclo de tratamiento (ver sección 4.2).

En el estudio de fase III, la trombocitopenia mejoraba hasta volver al nivel inicial a principios del siguiente ciclo de 21 días (ver Figura 1). La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la trombocitopenia de grado 3 y 4 fue de un mes y la mediana del tiempo hasta la recuperación fue de 12 días.



**Figura 1 Recuento plaquetario medio a lo largo del tiempo (Estudio D2308, set. seguridad, ciclos 1-8)**



PAN=panobinostat  
 BTZ= bortezomib  
 Dex = dexametasona

En pacientes con trombocitopenia de grado 3 (CTC) (recuento de plaquetas  $<50 \times 10^9/l$  con hemorragia) puede ser preciso suspender temporalmente la administración o reducir la dosis siguiente. Podría ser necesario realizar transfusiones de plaquetas, si estuvieran clínicamente indicadas (ver secciones 4.2 y 4.8).

### Hemorragia

Se han notificado hemorragias en pacientes tratados con panobinostat. Se comunicaron hemorragias de grado 3 o 4 (CTC) en el 4,2% de los pacientes, incluidos casos de hemorragias gastrointestinal y pulmonar con desenlace mortal. Por ello, tanto los médicos como los pacientes deben estar alertados del mayor riesgo de trombocitopenia y de la posibilidad de hemorragia, especialmente en pacientes con trastornos de coagulación o en aquellos que reciben tratamiento crónico con anticoagulantes.

### Infeción

En pacientes tratados con panobinostat, se han descrito infecciones localizadas y sistémicas, como, neumonía, otras infecciones bacterianas, micosis invasivas tales como aspergilosis o candidiasis, y viriasis, como las infecciones por el virus de la hepatitis B virus y herpes simple. Algunas de estas infecciones (p.ej.: neumonía) fueron graves (p.ej.: provocaron septicemia, insuficiencia respiratoria o fallo multiorgánico) con desenlace mortal (ver sección 4.8). Cabe mencionar que mientras que la neutropenia de grado 3 y grado 4 se observaron en un 28% y 7% de los pacientes, respectivamente, la neutropenia febril se observó en el 1% de los pacientes (ver sección 4.8). Tanto el médico como el paciente deben estar alertados del mayor riesgo de infección con panobinostat.

El tratamiento con Farydak no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas. Las infecciones en curso deben tratarse antes de iniciar el tratamiento. Hay que monitorizar los signos y síntomas de infección durante el tratamiento con panobinostat; si se diagnostica una infección, se debe establecer un tratamiento anti-infeccioso apropiado cuanto antes y considerar la posibilidad de interrumpir o suspender el tratamiento con Farydak.

Si se diagnostica una infección fúngica sistémica invasiva, se debe interrumpir el tratamiento con panobinostat e instaurarse un tratamiento antimicótico adecuado.

## Trastornos gastrointestinales

En pacientes tratados con Farydak, se han comunicado náuseas, diarrea, estreñimiento y vómitos graves que en ocasiones necesitaron el uso de antieméticos y antidiarreicos (ver sección 4.8). Periódicamente durante el tratamiento se deben supervisar y corregir, si estuviera clínicamente indicado, el volumen de líquido y el nivel de electrolitos en sangre, especialmente de potasio, magnesio y fosfato, a fin de evitar posibles deshidrataciones y trastornos electrolíticos (ver sección 4.2).

Se pueden administrar antieméticos preventivos (como proclorperazina) a criterio facultativo y de acuerdo con la práctica médica local. Se ha de tener precaución a la hora de administrar antieméticos preventivos con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT como dolasetrón, granisetrón, ondansetrón y tropisetrón (ver sección 4.5).

Ante el primer signo de cólicos abdominales, heces blandas o inicio de diarreas, se recomienda tratar al paciente con un antidiarreico (p.ej. loperamida) o cualquier tratamiento adicional de acuerdo con las recomendaciones terapéuticas locales. En caso necesario, se puede restituir el líquido y los electrolitos por vía intravenosa. Debido a una posible agudización de la diarrea, se debe tener precaución a la hora de usar medicamentos con propiedades laxantes. Se debe aconsejar al paciente que consulte con su médico la posibilidad de utilizar cualquier producto laxante.

## Cambios en el electrocardiograma

Panobinostat puede prolongar la repolarización ventricular cardíaca (intervalo QT).

En el estudio clínico de fase III con tratamiento combinado con bortezomib y dexametasona, no se observaron episodios de prolongación del QTcF > 500 ms con la dosis de 20 mg de Farydak. Los datos clínicos conjuntos de más de 500 pacientes tratados sólo con panobinostat en múltiples indicaciones y distintas dosis revelaron que la incidencia de la prolongación del QTc de grado 3 (CTC) (QTcF > 500 ms) fue aproximadamente del 1% y del 5% o mayor con dosis de al menos 60 mg; no se observaron episodios de torsades de pointes.

Un análisis adicional indica que el riesgo de prolongación del intervalo QTc no aumenta con el tiempo (ver sección 4.2).

El QTcF debe ser < 480 ms antes de iniciar el tratamiento con Farydak.

Al inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo se debe realizar un control adecuado de electrolitos (como el potasio, el magnesio o el fósforo) y del ECG, especialmente en los pacientes que padecen reacción adversa gastrointestinal intensa (ver sección 4.2).

Farydak ha de administrarse con cautela en pacientes que ya padecen una prolongación del intervalo QTc o que presentan un riesgo significativo de padecerla. Esto incluye pacientes:

- con síndrome del QT largo.
- con cardiopatías no controladas o importantes, tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa.

Se ha de tener precaución al administrar de forma concomitante medicamentos capaces de prolongar el intervalo QTc (ver sección 4.5).

En caso de utilizar de forma concomitante agentes que aumentan las concentraciones plasmáticas de panobinostat, tales como los inhibidores potentes de CYP3A4, se necesitará ajustar la dosis (ver secciones 4.5 y 4.2).

## Hepatotoxicidad

En pacientes tratados con panobinostat, se ha descrito disfunción hepática, principalmente aumentos

leves y transitorios de aminotransferasas y de bilirrubina total.

Se debe vigilar la función hepática antes del inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Si los resultados de las pruebas de función hepática muestran anomalías de acuerdo con la clasificación NCI-CTEP, se recomienda efectuar ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, y controlar a los pacientes hasta que los valores se normalicen o regresen a los valores previos al tratamiento. Panobinostat no se debe administrar en pacientes con insuficiencia hepática grave puesto que no se dispone de experiencia ni datos de seguridad en esta población. También se puede considerar ajustar la dosis de bortezomib (ver la ficha técnica de bortezomib y la tabla 6).

#### Población de edad avanzada

En los pacientes mayores de 65 años, se recomienda realizar controles con mayor frecuencia con particular atención a la toxicidad gastrointestinal y la trombocitopenia (ver sección 4.8 y sección 4.2).

En pacientes >75 años, dependiendo de la condición general del paciente y de las comorbilidades, se puede considerar un ajuste de la dosis inicial o de la pauta de los componentes del régimen de combinación (ver sección 4.2).

#### Inductores potentes de CYP3A4

Los inductores potentes pueden reducir la eficacia de panobinostat, por lo que se debe evitar utilizar de forma concomitante inductores potentes de CYP3A4 como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) entre otros (ver sección 4.5).

#### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil que estén tomando panobinostat en combinación con bortezomib y dexametasona deben utilizar un método anticonceptivo altamente eficaz durante tres meses tras la interrupción del tratamiento (ver secciones 4.5 y 4.6 y la ficha técnica de bortezomib y de dexametasona). Las mujeres que utilicen un anticonceptivo hormonal deben utilizar además un método anticonceptivo de barrera.

#### Hipotiroidismo

En el estudio D2308 se notificaron eventos de hipotiroidismo en 8 de 381 pacientes tratados con panobinostat + bortezomib + dexametasona, de los cuales 2 requirieron tratamiento. Se debe monitorizar la función tiroidea y pituitaria mediante análisis hormonales (p.ej. T4 libre y TSH), según indicación clínica (ver sección 4.2).

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Farydak se metaboliza tanto a través de vías mediadas y vías no mediadas por CYP. Alrededor del 40% de panobinostat se metaboliza a través del CYP3A4. El metabolismo a través del CYP2D6 y del 2C19 es menor. Por consiguiente, los medicamentos capaces de influir en la actividad enzimática del CYP3A4 pueden alterar la farmacocinética de panobinostat. Panobinostat es un sustrato de la glucoproteína P.

#### Agentes que pueden aumentar la concentración plasmática de panobinostat

La administración concomitante de una dosis única de 20 mg de panobinostat con ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A, incrementó la  $C_{max}$  y el AUC de panobinostat en 1,6 y 1,8 veces, respectivamente, en comparación con los valores que se obtienen cuando el fármaco se administra solo.

La dosis de panobinostat se debe reducir en pacientes que toman de forma concomitante

medicamentos que son inhibidores potentes del CYP3A y/o de la Pgp, como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, posaconazol y nefazodona, entre otros (ver sección 4.2).

Se debe enseñar al paciente que no consuma carambolas, granadas, pomelos y sus zumos, ya que se sabe que inhiben los enzimas del citocromo P450 3A y pueden aumentar la biodisponibilidad de panobinostat.

#### Agentes que pueden reducir la concentración de panobinostat

La fracción de panobinostat que se metaboliza a través del CYP3A4 es aproximadamente del 40%. En los estudios clínicos de mieloma múltiple, la exposición a panobinostat se redujo alrededor de un 20% debido al uso simultáneo de dexametasona, que es un inductor leve o moderado y dependiente de la dosis del CYP3A4. Los inductores potentes pueden tener efectos mayores y reducir la eficacia de panobinostat por lo que se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) entre otros.

#### Agentes cuya concentración plasmática puede aumentar con panobinostat

La  $C_{max}$  y el AUC del dextrometorfano (un sustrato de CYP2D6) fueron 1,8 y 1,6 veces mayores, respectivamente, en presencia de panobinostat por lo que no se puede excluir que el efecto puede ser mayor con un sustrato más sensible a CYP2D6. Se debe evitar utilizar panobinostat en pacientes que estén tomando sustratos de CYP2D6 de estrecho margen terapéutico (como pimozida, entre otros). Cuando Farydak se administra de forma concomitante con sustratos sensibles a CYP2D6 (p. ej.: atomoxetina, dextrometorfano, metoprolol, nebivolol, perfenazina y pimozida) se debe valorar individualmente la dosis del sustrato CYP2D6 en función de la tolerabilidad y controlar las reacciones adversas de los pacientes con frecuencia.

#### Agentes cuya concentración plasmática puede disminuir por panobinostat

##### Anticonceptivos hormonales

Actualmente se desconoce si panobinostat reduce la eficacia del anticonceptivo hormonal. Cuando panobinostat se administra de forma concomitante con dexametasona, que es un inductor de leve a moderado de CYP3A4, como de otras enzimas y transportadores, se debe considerar que pueda haber riesgo de reducción de la eficacia del anticonceptivo. Las mujeres que estén utilizando un anticonceptivo hormonal deben además utilizar un método anticonceptivo de barrera.

No existen datos disponibles que puedan utilizarse para excluir el riesgo de que panobinostat pueda ser un inductor débil de la enzima CYP3A4 en el tracto gastrointestinal. Este podría provocar una ligera disminución de la exposición de los sustratos sensibles a CYP3A4.

#### Interacciones farmacodinámicas previstas

##### Prolongación del intervalo QT

A juzgar por los datos preclínicos y clínicos, panobinostat tiene la capacidad de prologar el intervalo QT. No se recomienda el uso simultáneo de antiarrítmicos (como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol, entre otros) y de otros medicamentos capaces de prolongar el intervalo QT (como la cloroquina, halofantrina, claritromicina, metadona, moxifloxacino, bepridilo y pimozida, entre otros). Se debe tener precaución a la hora de usar antieméticos capaces de prolongar el QT tales como dolasetrón, granisetrón, ondansetrón y tropisetrón (ver sección 4.4).

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

De acuerdo a los estudios en animales, la probabilidad que panobinostat incremente el riesgo de

muerte fetal y anomalías en el desarrollo óseo es elevada cuando se administra durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil se deben realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Farydak y deben usar métodos anticonceptivos muy efectivos durante el tratamiento y hasta tres meses después de la última dosis administrada de Farydak. Las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales deben utilizar además un método anticonceptivo de barrera.

Por su modo de acción citostático y citotóxico, panobinostat puede afectar la calidad del esperma formado durante el tratamiento. Los hombres sexualmente activos que tomen Farydak y sus parejas femeninas deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento del varón y durante los seis meses después de la última dosis administrada de Farydak.

Cuando panobinostat se administra con dexametasona, que es un inductor de leve a moderado del CYP3A4 y de otras enzimas y transportadores, es preciso tener en cuenta el riesgo de que se reduzca la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Además, no se conoce actualmente si panobinostat puede reducir la efectividad de los contraceptivos hormonales y, por lo tanto, las mujeres que utilicen contraceptivos hormonales deben también utilizar un método de contracepción de barrera.

### Embarazo

No hay estudios clínicos del uso de Farydak en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción y toxicidad embrionaria y fetal (ver sección 5.3). Por su modo de acción citostático y citotóxico, el riesgo potencial para el feto es elevado. Farydak solo se debe utilizar durante el embarazo si los beneficios esperados compensan los riesgos potenciales para el feto. Tanto si se utiliza durante el embarazo como si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, ésta debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto.

### Lactancia

Se desconoce si panobinostat se excreta en la leche materna. Por su modo de acción citostático y citotóxico, la lactancia está contraindicada mientras se esté en tratamiento con Farydak (ver sección 4.3).

### Fertilidad

A tenor de los resultados no clínicos, es posible que la fertilidad masculina pueda verse comprometida por el tratamiento con Farydak (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Farydak sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Tras la administración de Farydak podrían producirse mareos (ver sección 4.8).

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad de panobinostat proceden de la evaluación de un total de 451 pacientes diagnosticados de mieloma múltiple tratados con panobinostat en combinación con bortezomib y dexametasona y de un total de 278 pacientes tratados con panobinostat como agente único.

Los datos de seguridad descritos a continuación provienen del estudio clínico fase III (Panorama 1) de 381 pacientes con mieloma múltiple que recibieron 20 mg de panobinostat una vez al día tres veces por semana en combinación con bortezomib y dexametasona, con un régimen de dos semanas de tratamiento y una semana de descanso.

La mediana de duración de la exposición en el estudio fue de 5,0 meses. Para un 15,7% de pacientes, la exposición al tratamiento alcanzó  $\geq 48$  semanas.

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron diarrea, fatiga, náuseas y vómitos.

Entre los trastornos hematológicos que aparecieron durante el tratamiento figuran la trombocitopenia, la anemia, la neutropenia y la linfopenia.

En el 1,3% de los pacientes se registraron QTcF >480 y <500 ms y diferencias >60 ms respecto al valor inicial en el 0,8% de los pacientes. Ningún paciente tuvo un QTcF >500 ms.

Los efectos cardiacos (más frecuentemente fibrilación auricular, taquicardia, palpitación y taquicardia sinusal) se notificaron en el 17,6% de los pacientes tratados con panobinostat + bortezomib + dexametasona frente al 9,8% de los pacientes tratados con placebo + bortezomib + dexametasona y los efectos de síncope se notificaron en 6,0% frente al 2,4%, respectivamente.

En el 36,2% de los pacientes hubo que retirar el tratamiento debido a acontecimientos adversos con independencia de la causalidad. Los acontecimientos adversos más frecuentes que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron (4,5%), astenia y fatiga (2,9% ambas) y neumonía (1,3%).

Se registraron muertes no debidas a la indicación de estudio (mieloma múltiple) en el 6,8% de los pacientes tratados con panobinostat + bortezomib + dexametasona frente al 3,2% de los tratados con placebo + bortezomib + dexametasona.

#### Tabla de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos

En la Tabla 7 se muestran las reacciones adversas observadas en el estudio fase III (Panorama 1). Las reacciones adversas se enumeran según el Sistema de clasificación por órganos de MedDRA. Dentro de cada Sistema orgánico, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia enumerándose las más frecuentes en primer lugar. Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad. Además, las categorías de frecuencia de las reacciones adversas se basan en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La Tabla 7 incluye las reacciones adversas del medicamento que se producen debido a la adición de panobinostat a la combinación de bortezomib y dexametasona. En la categoría de frecuencia se refleja la combinación de todos los medicamentos, es decir, panobinostat + bortezomib + dexametasona. Para consultar las reacciones adversas debidas a los medicamentos de los tratamientos con bortezomib o dexametasona, deberá remitirse a la ficha técnica correspondiente.

**Table 7 Reacciones adversas de panobinostat observadas en los pacientes de mieloma múltiple del estudio fase III**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muyfrecuentes	Infección del tracto respiratorio superior, neumonía
	Frecuentes	Shock séptico, infección del tracto urinario, infección viral, herpes oral, colitis por <i>Clostridium difficile</i> , otitis media, celulitis, sepsis, gastroenteritis, infección respiratoria del tracto inferior, candidiasis
	Poco frecuentes	Neumonía fúngica, hepatitis B, aspergilosis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático <sup>a</sup>	Muyfrecuentes	Pancitopenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia, linfopenia
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muyfrecuentes	Disminución del apetito, hipofosfatemia <sup>a</sup> , hiponatremia <sup>a</sup> , hipocalemia <sup>a</sup>
	Frecuentes	Hiperglicemia, deshidratación, hipoalbuminemia, retención de líquidos, hiperuricemia, hipocalcemia, hipomagnesemia
Trastornos psiquiátricos	Muyfrecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muyfrecuentes	Mareos, dolor de cabeza
	Frecuentes	Hemorragia intracraneal, síncope, temblor, disgeusia
Trastornos oculares	Frecuentes	Hemorragia conjuntival
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Bradicardia, fibrilación atrial, taquicardia sinusal, taquicardia, palpitaciones
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Muyfrecuentes	Hipotensión
	Frecuentes	Hipertensión, hematoma, hipotensión ortostática
	Poco frecuentes	Shock hemorrágico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muyfrecuentes	Tos, disnea
	Frecuentes	Fallo respiratorio, crepitaciones, sibilancias, epistaxis
	Poco frecuentes	Hemorragia pulmonar, hemoptisis
Trastornos gastrointestinales	Muyfrecuentes	Diarrea, náusea, vómitos, dolor abdominal, dispepsia
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, hematoquezia, gastritis, queilitis, distensión abdominal, sequedad de boca, flatulencia
	Poco frecuentes	Colitis, hematemesis, dolor gastrointestinal
Trastornos hepato biliares	Frecuentes	Función hepática anormal, hiperbilirrubinemia <sup>a</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Lesiones cutáneas, rash, eritema
	Poco frecuentes	Petequias
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Edema articular
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal, hematuria, incontinencia urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muyfrecuentes	Fatiga, edema periférico, pirexia, astenia
	Frecuentes	Escalofríos, malestar
Exploraciones complementarias	Muyfrecuentes	Pérdida de peso
	Frecuentes	Aumento de la urea en sangre, disminución de la tasa de filtración glomerular, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, intervalo QT prolongado, incremento de la creatinina sérica <sup>a</sup> , aumento de la SGPT alanina transaminasa (ALT) <sup>a</sup> , aumento de la SGOT aspartato transaminasa (AST) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> La frecuencia se basa en los valores de laboratorio

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### Gastrointestinal

La toxicidad gastrointestinal, principalmente diarrea, náuseas y vómitos, es la reacción adversa notificada con mayor frecuencia. Por el contrario, la interrupción del tratamiento a causa de estas reacciones afectó a un porcentaje relativamente bajo de pacientes, siendo con diarrea del 4,5% y con

náuseas y vómitos del 0,5% cada uno. Se debe recomendar a los pacientes que consulten a su médico si aparecen signos de toxicidad gastrointestinal graves y puede que sea necesario ajustar la dosis o interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).

#### Trombocitopenia

Dada la naturaleza del mieloma múltiple y la conocida toxicidad hematológica de panobinostat y su combinación con bortezomib, se ha observado con frecuencia trombocitopenia. Se produjo trombocitopenia de grado 3 o 4 (CTC) en 256 pacientes con una mediana del tiempo de inicio de 1 mes. No obstante, la trombocitopenia es reversible (mediana del tiempo de recuperación de 12 días) y se puede manejar mediante un ajuste de dosis y la interrupción del tratamiento con o sin transfusión de plaquetas (ver sección 4.4). El 33,3 % de los pacientes del brazo de panobinostat + bortezomib + dexametasona y el 10,3% de los pacientes del brazo de placebo + bortezomib + dexametasona recibieron transfusión de plaquetas durante el tratamiento.

La trombocitopenia conduce raramente a la interrupción del tratamiento (1,6% de los pacientes). La mayoría de los que la desarrollan no experimentan hemorragias. Un 20,7% de los pacientes presentaron hemorragias siendo las más frecuentes epistaxis (4,7%), hematoma (2,6%) y hemorragia conjuntival (2,1%). Se notificaron hemorragias de grado 3 o 4 (CTC) en un 4,2% de los pacientes, en la mayoría de los casos incluyendo hemorragias gastrointestinales. Cinco pacientes (1,3%) murieron por acontecimientos asociados a hemorragias. Entre los pacientes que murieron de hemorragia, un paciente presentaba trombocitopenia de grado 4, tres pacientes presentaban trombocitopenia de grado 3 y 1 paciente presentaba trombocitopenia de grado 1.

#### Neutropenia

Se notificó neutropenia con frecuencia a raíz de los resultados de laboratorio determinados durante el estudio (todos los grados: 75%). La neutropenia grave que ocurrió con mayor frecuencia fue de grado 3 (28%) y un número considerablemente menor de casos de grado 4 (6,6%). Si bien muchos pacientes desarrollaron neutropenia, sólo en una fracción de los pacientes tratados (1,0% tanto para todos los grados CTC como para los grados 3 y 4) se manifestó neutropenia febril. Los pacientes con neutropenia son sensibles a las infecciones, especialmente las infecciones del tracto respiratorio superior o neumonía. Únicamente un 0,3% de los pacientes tuvieron que abandonar el tratamiento a causa de la neutropenia.

#### Fatiga y astenia

La fatiga y la astenia se notificaron en el 41,2% y el 22,0% de los pacientes, respectivamente. Se describió fatiga de grado 3 CTC en el 15,7% de los pacientes y de grado 4 en el 1,3%. Se observó astenia de grado 3 en un 9,4% de los pacientes mientras que ningún paciente manifestó astenia de grado 4 CTC. El tratamiento fue interrumpido en el 2,9% de los pacientes debido a la fatiga y la astenia.

#### Infecciones

Los pacientes de mieloma múltiple recurrente o refractario presentan riesgo de padecer infecciones. Los factores potencialmente contributivos podrían incluir antecedentes de quimioterapia, trasplante de médula, la naturaleza intrínseca de la enfermedad y neutropenia o linfopenia asociadas con el tratamiento con Farydak. Las infecciones descritas con mayor frecuencia son las del tracto respiratorio superior, neumonía y nasofaringitis. Se han notificado muertes asociadas a neumonía o sepsis. El porcentaje de interrupción del tratamiento debido a dichas infecciones fue del 5%.

#### Prolongación del QT y anomalías electrocardiográficas

En la mayor parte de los casos, la prolongación del QT fue de carácter leve: se notificó un intervalo QTcF >450 ms y ≤480 ms en el 10,8% de los pacientes, con un incremento máximo sobre el valor inicial de >30 ms y ≤60 ms en el 14,5% de los pacientes. En ningún paciente se observó QTcF >500 ms.

Se han notificado anormalidades en el electrocardiograma (ECG) en pacientes tratados con panobinostat + bortezomib + dexametasona, principalmente depresión en el segmento ST-T (21,7%) y cambios en la onda T (39,6%). Independientemente de la cronología de los acontecimientos, se ha



notificado síncope en un 9% de los pacientes con depresión en el segmento ST-T y en un 7,2% de los pacientes con cambios en la onda T y un 4,9% de los pacientes sin ninguna de estas anomalías en el ECG. Asimismo, la enfermedad isquémica cardíaca (incluido infarto de miocardio e isquemia) se notificó en el 4,5 % de los pacientes con depresión en el segmento ST-T y en el 4,8% de los pacientes con cambios en la onda T y en el 2,7% de los pacientes sin ninguna de estas anomalías en el ECG.

### Poblaciones especiales

#### Población de edad avanzada

La incidencia de muertes no relacionadas con la indicación de estudio fue del 8,8% en pacientes  $\geq 65$  años en comparación con el 5,4% en pacientes  $< 65$  años.

Las reacciones adversas causantes de interrupción permanente del tratamiento ocurrieron en un 30%, 44% y 47% de los pacientes de edades  $< 65$  años, 65-75 años y  $\geq 75$  años, respectivamente. Los acontecimientos de grado 3-4 observados con mayor frecuencia en pacientes incluyen (se presentan los porcentajes por grupos de pacientes  $< 65$  años, 65-75 años y  $\geq 75$  años, respectivamente): trombocitopenia (60%, 74%, y 91%), anemia (16%, 17% y 29%), diarrea (21%, 27% y 47%) y fatiga (18%, 28% y 47%).

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#)

## **4.9 Sobredosis**

Se dispone de una experiencia limitada con la sobredosis a partir de los estudios clínicos. Las reacciones adversas observadas fueron consistentes con el perfil de seguridad, siendo los acontecimientos principales los trastornos hematológicos y gastrointestinales como trombocitopenia, pancitopenia, diarrea, náuseas, vómitos y anorexia. En caso de sobredosis, se adoptarán las medidas de soporte necesarias y se monitorizará la función cardíaca y se controlarán los niveles de electrolitos y plaquetas. Se desconoce si panobinostat se puede dializar.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX42

#### Mecanismo de acción

Farydak es un inhibidor de histona deacetilasa (HDAC) que inhibe la actividad enzimática de la HDAC en concentraciones nanomolares. La HDAC cataliza la eliminación de los grupos acetilo de los residuos de lisina de histonas y de algunas otras proteínas. La inhibición de la actividad de HDAC provoca una mayor acetilación de las histonas, una alteración epigenética que resulta en una relajación de la cromatina, que activa la transcripción. *In vitro*, panobinostat produjo la acumulación de histonas acetiladas y de otras proteínas, produciendo detención del ciclo celular y/o apoptosis de algunas células transformadas. Se observaron niveles elevados de histonas acetiladas en modelos xenograftos de ratón que se trataron con panobinostat. Panobinostat mostró una mayor citotoxicidad en células tumorales que en células normales.

#### Efectos farmacodinámicos

El tratamiento de las células tumorales con panobinostat provoca un aumento dosis dependiente de la

acetilación de las histonas H3 y H4 tanto *in vitro* como en modelos preclínicos en animales con xenoinjertos, lo que demuestra una inhibición consistente de la diana. Por otro lado, la exposición a panobinostat desencadenó una expresión incrementada del gen supresor del tumor p21CDKN1A (inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 1/p21), mediador clave en el arresto de G1 y en la diferenciación.

### Eficacia clínica y seguridad

#### Eficacia clínica en pacientes con mieloma múltiple en recaída y en recaída y refractario (estudio D2308 – Panorama 1)

Se evaluó la eficacia y seguridad de panobinostat en combinación con bortezomib y dexametasona en un estudio fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico en pacientes con mieloma múltiple en recaída o en recaída y refractario que habían recibido ya de 1-3 líneas de tratamiento con anterioridad.

Los pacientes recibieron panobinostat (20 mg por vía oral una vez al día, tres días por semana en un régimen de 2 semanas de tratamiento y 1 semana de descanso) en combinación con bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> por inyección intravenosa) y dexametasona (20 mg). Se administraron un máximo de 16 ciclos (ver tablas 1 y 2).

Se aleatorizaron un total de 768 pacientes en una relación 1:1 en dos brazos con panobinostat + bortezomib + dexametasona (n=387) o placebo + bortezomib + dexametasona (n=381), estratificados según el uso previo de bortezomib [Sí (n=336 (43,8%)), No (n=432 (56,3%))] y el número de líneas de tratamiento previas contra el mieloma [1 línea previa (n=352 (45,8%)), 2 a 3 líneas previas (n=416 (54,2%))]. Tanto las características demográficas como la condición inicial de la enfermedad fueron similares y comparables en ambos brazos del estudio.

La mediana de edad fue de 63 años, con un rango de 28-84; el 42,1% de los pacientes eran mayores de 65 años. Un 53,0% de los pacientes eran varones. El 65,0% de la población de estudio era de raza caucásica, el 30,2% asiática y el 2,9% de raza negra. El estado de realización del ECOG fue de 0-1 en el 93% de pacientes. El número promedio de tratamientos previos fue 1,0. Más de la mitad de los pacientes (57,2%) habían recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos con anterioridad y el 62,8% habían recaído después de haber recibido otros tratamientos antineoplásicos (p.ej.: melfalan 79,6%, dexametasona 81,1%, talidomida 51,2%, ciclofosfamida 45,3%, bortezomib 43,0%, bortezomib y dexametasona combinados 37,8%, lenalidomida 20,4%). Más de un tercio de los pacientes estaban en recaída y eran refractarios al tratamiento anterior (35,8%).

La mediana de duración del seguimiento fue de 28,75 meses en el brazo de panobinostat + bortezomib + dexametasona y de 29,04 meses en el brazo de placebo + bortezomib + dexametasona.

La variable principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP) según los criterios modificados del Grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea (mEBMT) y la evaluación del investigador. En el total de pacientes la SLP, basada en un análisis completo (PCA), fue estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento (prueba del rango logarítmico estratificada  $p < 0,0001$ , con una reducción estimada del riesgo del 37% en el brazo de panobinostat + bortezomib + dexametasona en comparación con el del placebo + bortezomib + dexametasona (Razón de riesgo (Hazard ratio): 0,63 (IC 95%: 0,52, 0,76)). La mediana de la SLP (IC 95%) fue de 12,0 meses (10,3, 12,9) y 8,1 meses (7,6, 9,2), respectivamente.

La supervivencia global (SG) fue la variable secundaria clave. La SG no fue estadísticamente diferente entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de SG fue de 40,3 meses en el brazo panobinostat + bortezomib + dexametasona y de 35,8 meses en el brazo placebo + bortezomib + dexametasona (Razón de riesgo (Hazard ratio): 0,94 (IC 95%: 0,78, 1,14)).

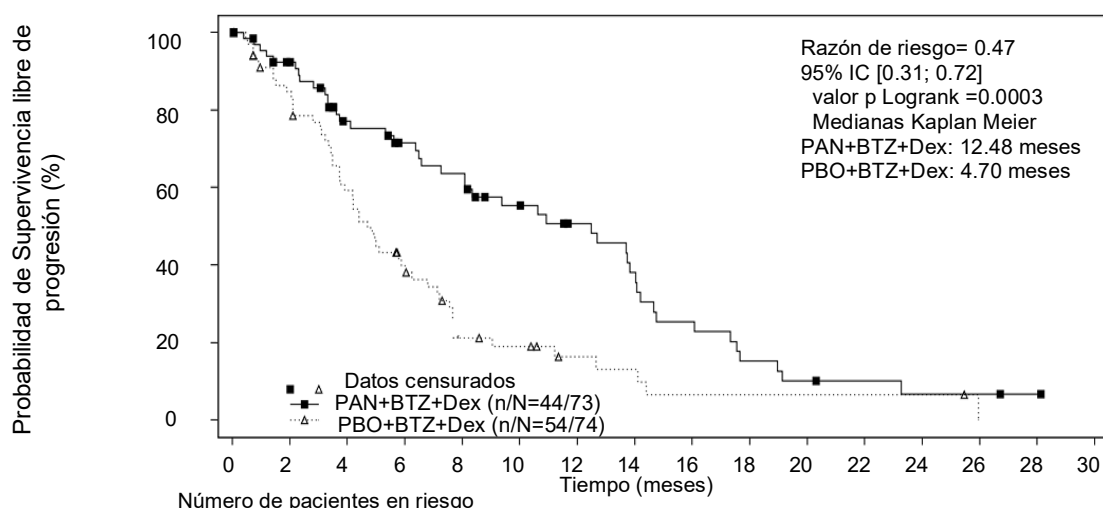
Fuera del subgrupo predeterminado de pacientes con tratamiento previo con bortezomib y un agente inmunomodulador (N=193), el 76% de los pacientes recibieron al menos dos tratamientos previos. En este subgrupo de pacientes (N=147), la duración media del tratamiento fue de 4,5 meses en el brazo de

panobinostat + bortezomib + dexametasona y de 4,8 meses en el brazo placebo + botezomib + dexametasona. La SLP media (95% IC) fue de 12,5 meses (7,26, 14,03) en el brazo de panobinostat + bortezomib + dexametasona y 4,7 meses (3,71 y 6,05) en el brazo de placebo + bortezomib + dexametasona (Razón de riesgo (Hazard ratio): HR: 0,47 (0,31, 0,72)). Estos pacientes presentaban una mediana de 3 tratamientos previos. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 8 y en la figura 2 se presentan las curvas Kaplan-Meier de SLP.

**Tabla 8: Supervivencia libre de progresión en pacientes que recibieron al menos dos tratamientos previos con bortezomib y un agente inmunomodulador**

	<b>Farydak bortezomib y dexametasona N=73</b>	<b>Placebo bortezomib y dexametasona N=74</b>
Supervivencia libre de progresión		
Mediana, meses [95% IC]	12,5 [7,26, 14,03]	4,7 [3,71, 6,05]
Razón de riesgo [95% IC] <sup>1</sup>	0,47 (0,31, 0,72)	
<sup>1</sup> Razón de riesgo (Hazard Ratio) obtenida del modelo de Cox estratificado		

**Figura 2: Gráfico Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión en pacientes con mieloma múltiple que recibieron al menos dos tratamientos previos con bortezomib y un agente inmunomodulador**



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

En el subgrupo de pacientes que recibieron al menos dos tratamientos previos con bortezomib y un agente inmunomodulador (n=147), la tasa de respuesta global utilizando el criterio EBMT fue 59% en el brazo de panobinostat + bortezomib + dexametasona y 39% en el brazo de placebo + bortezomib + dexametasona. Las tasas de respuesta se resumen en la Tabla 9.

**Tabla 9: Tasa de respuesta en pacientes con mieloma múltiple que recibieron al menos dos tratamientos previos con bortezomib y un agente inmunomodulador**

	<b>Farydak bortezomib y dexametasona N=73</b>	<b>Placebo bortezomib y dexametasona N=74</b>
Respuesta global [95% IC]	43 (59%) (46,8, 70,3)	29 (39%) (28, 51,2)
Respuesta completa	6 (8%)	0
Casi respuesta completa	10 (14%)	6 (8%)
Respuesta parcial	27 (37%)	23 (31%)

*Eficacia clínica en pacientes con mieloma múltiple refractario a bortezomib (estudio DUS71 – Panorama 2)*

El estudio DUS71 es un estudio fase II bifásico, de un solo brazo, abierto, multicéntrico, en el que se administró panobinostat por vía oral (20 mg) en combinación con bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup>) y dexametasona (20 mg) a 55 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario, que no habían respondido a bortezomib y habían recibido al menos dos líneas de tratamiento previas. Los pacientes tenían que haber estado expuestos a un agente inmunomodulador (lenalidomida o talidomida). Se definió la refractoriedad a bortezomib como la progresión de la enfermedad en los 60 días posteriores a la última línea de tratamiento con bortezomib.

La variable principal en este estudio fue determinar la tasa de respuesta global (TRG) al cabo de 8 ciclos de tratamiento según los criterios mEBMT.

Los pacientes habían recibido muchos tratamientos y regímenes múltiples con anterioridad (mediana: 4; rango: 2-11). Los 55 pacientes habían sido tratados con bortezomib y al menos un agente inmunomodulador (lenalidomida: 98,2%, talidomida: 69,1%). La mayoría de los pacientes habían recibido un trasplante previo (63,6%).

La mediana de la duración de la exposición a la medicación del estudio fue de 4,6 meses (rango: 0,1-24,1 meses). Los pacientes lograron una TRG ( $\geq$ RP (respuesta parcial)) de 34,5% y 52,7% ( $\geq$  RM (respuesta mínima)). La mediana del tiempo transcurrido hasta la respuesta fue de 1,4 meses y la mediana de la duración de la respuesta fue de 6,0 meses. La mediana de la SG fue de 17,5 meses.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos con Farydak realizados en todos los grupos de la población pediátrica en mieloma múltiple (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

**5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Absorción

Panobinostat se absorbe rápida y casi completamente alcanzando la T<sub>max</sub> en 2 horas tras la administración oral en pacientes con cáncer avanzado. La biodisponibilidad oral absoluta es de 21% aproximadamente. Después de la administración oral, la farmacocinética de panobinostat es lineal en el rango de dosis de 10-30 mg, pero el AUC aumenta menos de lo esperado proporcionalmente a la dosis con dosis más elevadas.

La exposición global a panobinostat y la variabilidad interindividual no se modificaron en presencia o ausencia de alimentos, sin embargo, la C<sub>max</sub> se redujo en <45% y el T<sub>max</sub> se prolongó de 1 a 2,5 horas con comida (es decir, tanto desayuno normal como un desayuno rico en grasas). Dado que la comida no altera la biodisponibilidad global (AUC), panobinostat puede administrarse con alimentos en

pacientes con cáncer.

### Distribución

Panobinostat se une moderadamente a las proteínas del plasma humano (aproximadamente 90%). Su fracción en los eritrocitos *in vitro* es de 0,60, con independencia de la concentración. El volumen de distribución de panobinostat en estado estacionario (V<sub>ee</sub>) es aproximadamente 1.000 litros basado en los parámetros finales estimados a partir de la población del análisis farmacocinético.

### Biotransformación

Panobinostat presenta un extenso metabolismo y una gran fracción de la dosis se metaboliza antes de alcanzar la circulación sistémica. Las vías metabólicas involucradas en la biotransformación del panobinostat son la reducción, hidrólisis, oxidación y glucuronidación. El metabolismo oxidativo juega un papel menos destacado, alcanzando aproximadamente el 40% de la dosis. El citocromo P450 3A4 (CYP3A4) es el principal enzima oxidativo, con una involucración menor potencialmente de CYP2D6 y 2C19.

Panobinostat representa del 6 al 9% de la exposición plasmática relacionada con el fármaco. El compuesto original es considerado responsable de toda la actividad farmacológica de panobinostat.

### Eliminación

Tras una dosis oral única de [<sup>14</sup>C] panobinostat a pacientes, la radioactividad en orina osciló entre el 29 y 51% y en las heces entre el 44 y 77%. Panobinostat inalterado representó <2,5% de la dosis en orina y <3,5% en las heces. El resto corresponde a metabolitos. El aclaramiento renal aparente de panobinostat (CL<sub>R/F</sub>) osciló entre 2,4 y 5,5 l/h. La semivida de eliminación terminal de panobinostat fue aproximadamente de 37 horas calculada a partir de los parámetros estimados finales de la población de análisis PK.

### Poblaciones especiales

#### *Población pediátrica*

No se ha estudiado panobinostat en pacientes con mieloma múltiple menores de 18 años.

#### *Población de edad avanzada*

En el estudio clínico de fase III, 162 de los 387 pacientes eran mayores de 65 años. La exposición plasmática de panobinostat en pacientes de hasta 65 años resultó similar a la de los pacientes mayores de 65 años en el conjunto de estudios de panobinostat administrado como agente único en dosis comprendidas entre 10 mg y 80 mg.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de panobinostat se evaluó en un estudio fase I en el que participaron 24 pacientes con tumores sólidos y con diversos grados de disfunción hepática. La insuficiencia hepática leve o moderada según la clasificación del NCI-CTEP aumentó la exposición plasmática a panobinostat en un 43% y 105%, respectivamente. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

El efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de panobinostat se estudió en un ensayo fase I con 37 pacientes con tumores sólidos avanzados y variabilidad en la función renal. La insuficiencia renal leve, moderada y grave establecida por el aclaramiento de la creatinina urinaria inicial no aumentó la exposición plasmática de panobinostat.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

#### Estudios de toxicidad con dosis repetidas

Tras la administración de panobinostat a ratas y perros, los órganos diana de toxicidad identificados fueron los sistemas eritropoyético, mielopoyético y linfático. Se observaron cambios en el tiroides, incluidas hormonas en perros (disminución de triiodotironina (T3)) y ratas (disminución en triiodotironina (T3), tetraiodotironina (T4) (machos) y hormona estimulante del tiroides (TSH)), con dosis equivalentes a 0,07 -2,2 veces a las AUC del hombre observada clínicamente.

#### Carcinogénesis y mutagénesis

No se han efectuado estudios de carcinogénesis con panobinostat. Se ha observado que éste tiene potencial mutagénico en la prueba de Ames, que produce efectos de endo-reduplicación en linfocitos de la sangre periférica humana *in vitro*. Asimismo, se observaron lesiones en el ADN *in vivo* en un ensayo COMET en células L5178Y de linfoma de ratón y un ensayo de mecanismos moleculares basados en la dosis de células murinas de médula ósea. Los resultados *in vitro* e *in vivo* son atribuibles al modo de acción farmacológico.

#### Toxicidad para la reproducción

Se observó un aumento en las resorciones en ratas hembra (dosis  $\geq 30$  mg/kg). En perros se observó atrofia prostática acompañada de una reducción de los gránulos secretores, degeneración testicular, oligospermia y degeneración epididimaria a dosis equivalentes a 0,41-0,69 veces a las AUC del hombre y no se recuperaron completamente tras el periodo de recuperación 4 semanas.

Los datos en animales indican que la probabilidad que panobinostat aumente el riesgo de muerte fetal y de desarrollo esquelético con anomalías es alta. Se ha observado que la letalidad embrio-fetal y el aumento de anomalías óseas (esternebras supernumerarias, costillas supernumerarias e incrementos de variaciones esqueléticas menores, retraso de la osificación y variantes de las esternebras) se corresponden a dosis equivalentes a 0,25 veces a la AUC clínica del hombre.

No se han evaluado los efectos de panobinostat sobre el parto, el crecimiento y maduración postnatal en estudios en animales.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Contenido de las cápsulas

Estearato de magnesio  
Manitol  
Celulosa microcristalina  
Almidón pregelatinizado (maíz)

#### Envoltura de la cápsula

#### Farydak 10 mg cápsulas duras

Gelatina  
Dióxido de titanio (E171)  
Azul brillante FCF (E133)  
Óxido de hierro amarillo (E172)

Farydak 15 mg cápsulas duras

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

Farydak 20 mg cápsulas duras

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro rojo (E172)

Tinta de impresión

Óxido de hierro negro (E172)

Propilenglicol (E1520)

Laca shellac

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

4 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de PVC/PCTFE/Alu que contienen 6 cápsulas.

Los envases contienen 6, 12 o 24 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublín 2  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Farydak 10 mg cápsulas duras

Cada EU/1/15/1023/001-003

Farydak 15 mg cápsulas duras

Cada EU/1/15/1023/004-006

Farydak 20 mg cápsulas duras

Cada EU/1/15/1023/007-009

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 28 agosto 2015

Fecha de la última renovación:

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>



## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE DEL RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Novartis PharmaGmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Alemania

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2)

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Farydak, el TAC debe acordar el contenido y el formato del programa informativo en cada Estado Miembro, incluido el medio de comunicación, la forma de distribución y cualquier otro aspecto del programa informativo con la Autoridad Nacional Competente.

El programa informativo está dirigido para abordar el riesgo de errores de medicación.

El TAC asegurará en cada Estado Miembro donde se comercialice Farydak que todos los pacientes/cuidadores que vayan a utilizar Farydak tienen acceso o se les ha proporcionado los siguientes materiales informativos:

- Información para el paciente

**La información para el paciente** debe contener:

- El prospecto
- Una tarjeta de cumplimiento del paciente
- **La tarjeta de cumplimiento del paciente** debe contener instrucciones sobre los siguientes mensajes clave:
  - Cómo familiarizarse con la tarjeta de cumplimiento: esta sección proporciona una visión general de la tarjeta de cumplimiento y su propósito.
  - Cómo utilizar la tarjeta de cumplimiento: esta sección proporciona una visión general de cómo utilizar la tarjeta de cumplimiento.
  - Cómo tomar la medicación de acuerdo a lo prescrito: esta sección proporciona una guía de cómo rellenar la tarjeta de cumplimiento.
  - Recomendación de traer en cada visita la tarjeta de cumplimiento: esta sección recuerda al paciente a llevar la tarjeta de cumplimiento en cada visita con el profesional médico.
  - Una tabla que describe el régimen de tratamiento de cada día del ciclo con espacio para que el paciente anote la medicación que ha tomado.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Farydak 10 mg cápsulas duras  
panobinostat

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene lactato de panobinostat anhidro equivalente a 10 mg de panobinostat.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura

6 cápsulas  
12 cápsulas  
24 cápsulas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Citotóxico: manejar con precaución.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Farydak 10 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Farydak 10 mg cápsulas  
panobinostat

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Secura Bio Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

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



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Farydak 15 mg cápsulas duras  
panobinostat

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene lactato de panobinostat anhidro equivalente a 15 mg de panobinostat.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura

6 cápsulas  
12 cápsulas  
24 cápsulas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Citotóxico: manejar con precaución.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Farydak 15 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Farydak 15 mg cápsulas  
panobinostat

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Secura Bio Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

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

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Farydak 20 mg cápsulas duras  
panobinostat

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene lactato de panobinostat anhidro equivalente a 20 mg de panobinostat.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura

6 cápsulas  
12 cápsulas  
24 cápsulas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Citotóxico: manejar con precaución.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Farydak 20 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Farydak 20 mg cápsulas  
panobinostat

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Secura Bio Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

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

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

**Farydak 10 mg cápsulas duras**  
**Farydak 15 mg cápsulas duras**  
**Farydak 20 mg cápsulas duras**  
panobinostat

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto

1. Qué es Farydak y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Farydak
3. Cómo tomar Farydak
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Farydak
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Farydak y para qué se utiliza

##### Qué es Farydak

Farydak es un medicamento anticanceroso que contiene el principio activo panobinostat, que pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores pan-deacetilasa.

##### Para qué se usa Farydak

Farydak se utiliza para tratar a pacientes adultos que padecen un tipo raro de cáncer de la sangre denominado mieloma múltiple. El mieloma múltiple es un trastorno de las células plasmáticas (un tipo de células sanguíneas) que crecen sin control en la médula ósea.

Farydak bloquea el crecimiento de las células plasmáticas cancerosas y reduce su número.

Farydak se utiliza siempre con otros dos medicamentos: bortezomib y dexametasona.

Si tiene usted preguntas sobre cómo actúa Farydak o por qué se lo han recetado, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Farydak

##### No tome Farydak:

- si es alérgico a panobinostat o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está dando el pecho.

##### Advertencias y precauciones

Siga cuidadosamente las instrucciones de su médico



Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Farydak:

- si padece problemas de hígado o ha sufrido alguna vez una enfermedad del hígado.
- si tiene problemas de corazón o del ritmo del corazón, como latidos irregulares o una condición que se denomina síndrome del QT largo.
- si padece una infección bacteriana, vírica o fúngica.
- si tiene problemas gastrointestinales como diarrea, náuseas o vómitos.
- si sufre algún problema de coagulación de la sangre (trastorno de coagulación).

Informe inmediatamente a su médico o farmacéutico si durante el tratamiento con Farydak:

- experimenta cualquier signo de problema gastrointestinal.
- experimenta cualquier signo de problemas de hígado.
- aparece cualquier signo de infección.
- nota cualquier signo de un problema de corazón.

La lista de síntomas asociados se describe en la sección 4, posibles efectos adversos.

Su médico puede cambiarle la dosis de Farydak, interrumpir momentáneamente el tratamiento o interrumpirlo de forma definitiva en el caso de que sufra efectos adversos.

### **Seguimiento durante el tratamiento con Farydak**

Durante el tratamiento con Farydak, se le practicarán controles regulares de la sangre, con el objetivo de:

- comprobar cómo está funcionando su hígado (gracias a la medición de los niveles sanguíneos de bilirrubina y transaminasas que son sustancias fabricadas en el hígado).
- comprobar las cantidades de algunas células de la sangre (glóbulos blancos, glóbulos rojos, plaquetas).
- verificar la cantidad de electrolitos (como potasio, magnesio, fosfato) en el cuerpo.
- comprobar cómo está funcionando su tiroides y la glándula pituitaria (gracias a la medición de los niveles sanguíneos de las hormonas tiroideas).

El ritmo del corazón también se controlará con la ayuda de un aparato que mide la actividad eléctrica del corazón (llamado ECG).

### **Niños y adolescentes**

Farydak no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

### **Otros medicamentos y Farydak**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos obtenidos sin receta, como las vitaminas, medicamentos a base de plantas, ya que podrían interactuar con Farydak.

En particular, informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los medicamentos siguientes:

- medicamentos utilizados para tratar infecciones, incluidas las infecciones fúngicas (como ketoconazol, itraconazol, voriconazol o posaconazol) y algunas infecciones bacterianas (antibióticos como claritromicina o telitromicina). Medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis, tales como rifabutina o rifampicina.
- medicamentos utilizados para evitar las convulsiones o ataques (antiepilépticos como carbamazepina, ferfenazina, fenobarbital o fenitoína).
- medicamentos para tratar VIH, como ritonavir o saquinavir.
- medicamentos utilizados para tratar la depresión, tales como nefazodona.
- hierba de San Juan, una planta medicinal utilizada para tratar la depresión.
- medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre denominados anticoagulantes como warfarina o heparina.
- medicamentos para tratar la tos, como el dextrometorfano.
- medicamentos utilizados para tratar el ritmo irregular del corazón, como la amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina, propafenona o sotalol.
- medicamentos que pueden tener un efecto no deseado sobre el corazón (denominado

- prolongación del QT), como cloroquina, halofantrina, metadona, moxifloxacino, bepridilo, o pimozida.
- medicamentos utilizados para tratar la hipertensión, tales como metoprolol o nebivolol.
  - medicamentos utilizados para tratar problemas de salud mental graves, como risperidona.
  - medicamentos utilizados para tratar el cáncer de mama, como tamoxifeno.
  - medicamentos utilizados para tratar las náuseas y los vómitos, como dolasetrón, granisetrón, ondasetrón o tropisetrón, ya que pueden también ocasionar efectos no deseados sobre el corazón (prolongación del QT).
  - atomoxetina, un medicamento utilizado para tratar el trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Estos medicamentos deben utilizarse con precaución o evitar tomarlos durante el tratamiento con Farydak. Si está tomando cualquiera de estos medicamentos, su médico podría recetarle otro medicamento durante el tratamiento con Farydak.

Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro que los medicamentos que toma están incluidos en la lista anterior.

Mientras esté tomando Farydak, debe informar también a su médico o farmacéutico si le recetan otro medicamento que no ha tomado previamente.

### **Toma de Farydak con alimentos y bebidas**

**No debe comer carambolas, granadas o pomelo o beber sus zumos** durante el tratamiento con Farydak, ya que podrían aumentar la cantidad del medicamento que llega la sangre.

### **Embarazo y lactancia**

Debido al riesgo potencial de muerte o malformaciones en el feto, Farydak no se debe tomar durante:

#### **- Embarazo**

Farydak no se debe tomar durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre sea superior al riesgo potencial para el bebé. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico. Su médico le informará de los riesgos potenciales de tomar Farydak durante el embarazo.

#### **- Lactancia**

No debe tomar Farydak durante la lactancia.

### **Contracepción en hombres y mujeres**

Debido al riesgo potencial de muerte o malformaciones en el feto, debe utilizar los siguientes métodos anticonceptivos mientras tome Farydak:

#### **- Para mujeres que tomen Farydak**

Si usted tiene una vida sexual activa, se debe hacer una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Farydak y debe utilizar un método anticonceptivo altamente efectivo mientras esté en tratamiento con Farydak. Debe también seguir con el método contraceptivo hasta que haya transcurrido tres meses desde la interrupción del tratamiento con Farydak. Debe consultar con su médico qué método resulta más adecuado para usted. Si utiliza un anticonceptivo hormonal debe también utilizar además un método de barrera (como preservativo o diafragma).

#### **- Para hombres que tomen Farydak**

Si usted tiene una vida sexual activa, debe utilizar preservativos mientras esté en tratamiento con Farydak. Además, debe usarlos durante los seis meses siguientes a la interrupción del tratamiento con Farydak. Si su pareja pudiera quedarse embarazada debe también utilizar un método anticonceptivo de alta efectividad durante su tratamiento y durante los seis meses siguientes. Informe a su médico inmediatamente si su pareja se queda embarazada mientras usted está en tratamiento con Farydak o incluso en los seis meses siguientes a la interrupción del tratamiento con Farydak.

### Conducción y uso de máquinas

Farydak podría influir levemente en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Si se siente mareado mientras toma este medicamento, no conduzca un vehículo o utilice herramientas o maquinaria.

### 3. Cómo tomar Farydak

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

#### Cuánto debe tomar

- Farydak se debe tomar durante 21 días (2 semanas con tratamiento seguidas de 1 semana sin tratamiento) – lo que se denomina un ciclo de tratamiento.
  - No debe tomar el medicamento cada día.
  - En función de las recomendaciones de su médico, la dosis de Farydak es de 20 mg o 15 mg o 10 mg en una toma única diaria, los días 1, 3, 5, 8, 10 y 12, de los 21 días que tiene el ciclo.
  - No tome Farydak durante la semana 3.
  - Después de la semana 3 se inicia de nuevo un nuevo ciclo como se explica más abajo en la Tabla 1 y 2.
- Refiérase a la Tabla 1 para los ciclos 1 al 8 y a la Tabla 2 para los ciclos 9-16

**Tabla 1 Esquema recomendado para tomar Farydak en combinación con bortezomib y dexametasona (ciclos 1-8)**

Ciclos 1-8 (ciclos de 3 semanas)	Semana 1 Días						Semana 2 Días						Semana 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Periodo de descanso
Bortezomib	1			4			8			11			Periodo de descanso
Dexametasona	1	2		4	5		8	9		11	12		Periodo de descanso

**Tabla 2 Esquema recomendado para tomar Farydak en combinación con bortezomib y dexametasona (ciclos 9-16).**

Ciclos 9-16 (ciclos de 3 semanas)	Semana 1 Días						Semana 2 Días						Semana 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Periodo de descanso
Bortezomib	1						8						Periodo de descanso
Dexametasona	1	2					8	9					Periodo de descanso

Su médico le informará exactamente del número de cápsulas de Farydak que debe tomar. No modifique la dosis sin hablar con su médico.

Tome Farydak una vez al día a la misma hora cada día solamente los días especificados de cada ciclo de tratamiento.

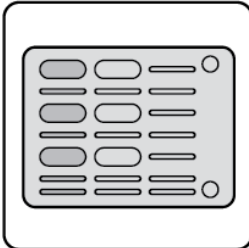
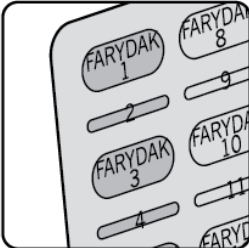
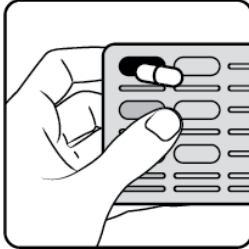
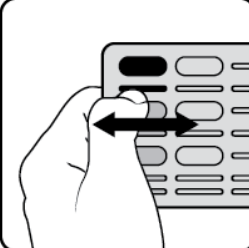
#### Cómo tomar el medicamento

- Tragar las cápsulas enteras con un vaso de agua.
- El medicamento puede tomarse con o sin comida.
- No masticar ni triturar las cápsulas.

Si vomita después de haber tomado Farydak, no tome más cápsulas hasta que le corresponda según la

pauta indicada.

### Cómo utilizar el blister de Farydak

	Un blister de Farydak = 3 semanas = 1 ciclo
	Los días de un ciclo se enumeran en el blister. Tome Farydak los días 1, 3 y 5 y los días 8, 10 y 12.
	Empuje la cápsula de Farydak por el alveolo los días 1, 3 y 5 de la semana 1 y los días 8, 10 y 12 de la semana 2.
	Los días que no tenga que tomar Farydak, incluyendo el periodo de descanso en la semana 3, raye los alveolos vacíos con la uña para ayudarle a mantener así un registro de las tomas de su medicamento.

### Cuánto tiempo debe tomar Farydak

Debe tomar Farydak tanto tiempo como su médico le indique. Es un tratamiento de larga duración con 16 ciclos (48 semanas). Su médico vigilará su estado para ver si el tratamiento funciona. Si tiene preguntas sobre cuánto tiempo debe tomar Farydak, pregunte a su médico o farmacéutico.

### Si toma más Farydak del que debe

Si accidentalmente ingiere más cápsulas de las que debe o si otra persona toma accidentalmente su medicamento, consulte a su médico o acuda inmediatamente al hospital más próximo. Acuda con el envase y el prospecto. Puede ser necesario administrarle tratamiento médico.

### Si olvidó tomar Farydak

- Si han transcurrido menos de 12 horas desde que usted tendría que haber tomado la medicación, tome la dosis que se olvidó tan pronto como lo recuerde. Después continúe con la pauta habitual.
- Si han transcurrido más de 12 hora desde que usted tendría que haber tomado la medicación, no tome la dosis olvidada. A continuación, siga con la pauta establecida.

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

No tome nunca una dosis olvidada de Farydak si se encuentra en la parte del ciclo sin tratamiento, cuando no está previsto tomar ninguna dosis de Farydak.

Informe a su médico de todas las dosis olvidadas a lo largo del ciclo de tratamiento de 21 días.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### 4. Posibles efectos adversos

- Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

##### Algunos efectos adversos pueden ser graves

DEJE de tomar Farydak y busque inmediatamente ayuda médica si nota cualquiera de los siguientes:

- dificultad para respirar o tragar, hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta, irritación extensa de la piel, con erupciones y ampollas (signos indicativos de una reacción alérgica)
- dolor de cabeza intenso, sensación de debilidad o parálisis de las extremidades o la cara, dificultad para hablar, pérdida repentina de consciencia (signos potenciales de problemas en el sistema nervioso como hemorragia o hinchazón del cráneo o cerebro)
- respiración acelerada, sensación de mareo
- dolor opresivo y repentino en el pecho, sensación de cansancio, ritmo cardíaco irregular (signos potenciales de un ataque al corazón)
- tos con sangre, pérdida de fluido sanguinolento por la nariz (signos de hemorragia en los pulmones)
- vómitos de sangre, heces negras o con sangre, paso de sangre fresca a través del ano, normalmente en o con las heces (signos de hemorragia gastrointestinal)
- dificultad para respirar con piel azulada alrededor de la boca, que podría llevar a una pérdida de consciencia (signo de problemas graves de pulmón)
- fiebre, dolor de pecho, aumento del ritmo cardíaco, disminución de la presión sanguínea, dificultad para respirar o respiración agitada (signo del envenenamiento de la sangre conocido como sepsis)
- dolor de pecho o malestar, alteraciones del ritmo del corazón (más lento o más rápido), palpitaciones, sensación de mareo, desmayo, mareos, coloración azul en los labios, dificultad para respirar, hinchazón de las extremidades inferiores o de la piel (signos de problemas de corazón)

Informe a su médico o farmacéutico inmediatamente si nota cualquiera de los efectos adversos siguientes:

- dolor abdominal o de estómago, náuseas, diarrea, vómitos, heces negras o con sangre, estreñimiento, ardor, hinchazón o distensión abdominal (signos de problemas gastrointestinales)
- síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas como tos con o sin mucosidad, fiebre, respiración difícil o dolorosa, sibilancias (sonidos al respirar), dolor en el pecho al respirar, dificultad para respirar, sensación de falta de aire, dolor o sensación de quemazón al orinar, sensación exagerada de ganas de orinar, sangre en la orina (signos de infección en los pulmones o el tracto urinario)
- fiebre, dolor de garganta, úlceras en la boca debidas a infecciones (signos de un nivel bajo de glóbulos blancos)
- sangrados repentinos o moretones debajo de la piel (signos de un nivel bajo de plaquetas)
- diarrea, dolor abdominal, fiebre (signos de colon inflamado)
- sensación de mareo, especialmente al ponerse de pie (signo de presión sanguínea baja)
- sensación de sed, poca cantidad de orina, pérdida de peso, piel seca enrojecida, irritabilidad (signos de deshidratación)
- tobillos hinchados (signo de nivel bajo de albúmina en la sangre lo que se conoce como hipoalbuminemia)
- sensación de cansancio, picor, coloración amarilla en la piel y en la zona blanca de los ojos, náuseas o vómitos, pérdida de apetito, dolor en la parte derecha del estómago, orina oscura o parda, sangrado o moretones con mayor frecuencia que la habitual (signos de un problema de

- hígado)
- disminución grave del volumen de orina, hinchazón en las piernas (signos de un problema de riñón)
- debilidad muscular, espasmos musculares, pulso irregular (signos de cambios de potasio en la sangre)

#### Otros posibles efectos adversos

Si cualquiera de estos efectos adversos se agrava, informe inmediatamente a su médico o farmacéutico.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- sensación de cansancio (fatiga), piel pálida. Estos signos podrían indicar un nivel bajo de glóbulos rojos.
- disminución del apetito o pérdida de peso
- dificultad para conciliar o mantener el sueño (insomnio)
- dolor de cabeza
- sensación de mareo, cansancio o debilidad
- vómitos, náuseas, molestias de estómago, indigestión
- hinchazón de las piernas o brazos
- niveles bajos de fosfato o sodio en sangre

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- erupción de ampollas pequeñas llenas de líquido, enrojecimiento de la piel, boca o encías (signos de una infección viral potencialmente grave)
- oído inflamado, sangrado por la nariz o en la zona blanca del ojo, moretones, inflamación de la piel por infección (erupción, enrojecimiento de la piel, también conocida como eritema)
- dolor abdominal, diarrea, hinchazón o distensión abdominal (signos de inflamación de la mucosa del estómago)
- aftas bucales (infección de hongos en la boca)
- sensación de sed, volumen elevado de orina, aumento del apetito con pérdida de peso (signos de un nivel de azúcar elevado en sangre)
- Aumento de peso rápido, hinchazón de las manos, tobillos, pies o cara (signos de retención de agua)
- nivel reducido de calcio en la sangre, lo que a veces puede provocar rampas
- temblor sin control del cuerpo
- palpitaciones
- ruidos anormales en los pulmones al respirar, como ruidos parecidos a traqueteos, chasquidos, o crepitantes
- labios cortados y agrietados
- sequedad de boca o alteraciones en el sentido del gusto
- flatulencia
- dolor o inflamación de las articulaciones
- sangre en la orina (un signo de problemas de riñón)
- incapacidad de controlar el flujo de orina por pérdida o control débil de la vejiga
- escalofríos
- aumento de peso, sensación de cansancio, caída del cabello, debilidad muscular, sensación de frío (signos de una glándula tiroidea poco activa, que se conoce como hipotiroidismo)
- sensación general de malestar
- aumento del nivel de ácido úrico en la sangre
- nivel reducido de magnesio en la sangre
- aumento del nivel de creatinina en sangre
- valores altos en sangre de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) o fosfatasa alcalina (ALP)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- manchas en la piel planas, del tamaño de un alfiler de color rojo o morado

## Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de estos efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Farydak

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster.
- No conservar a temperaturas superiores a 30°C.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
- No utilice este medicamento si observa que el embalaje está dañado o si advierte signos de manipulación.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Farydak

- El principio activo de Farydak es panobinostat.
- Cada cápsula dura de Farydak 10 mg contiene lactato de panobinostat anhidro equivalente a 10 mg de panobinostat. Los demás componentes son: estearato de magnesio, manitol, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, gelatina, dióxido de titanio (E171), azul brillante FCF (E133), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro negro (E172), propilenglicol (E1520), laca shellac.
- Cada cápsula dura de Farydak 15 mg contiene lactato de panobinostat anhidro equivalente a 15 mg de panobinostat. Los demás componentes son: estearato de magnesio, manitol, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172), propilenglicol (E1520), laca shellac.
- Cada cápsula dura de Farydak 20 mg contiene lactato de panobinostat anhidro equivalente a 20 mg de panobinostat. Los demás componentes son: estearato de magnesio, manitol, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172), propilenglicol (E1520), laca shellac.

### Aspecto de Farydak y contenido del envase

Farydak 10 mg cápsulas duras se presenta en blísters. Se trata de cápsulas opacas de color verde claro (15,6-16,2 mm) que contienen un polvo blanco o blanquecino. Las cápsulas tienen una marca radial "LBH 10 mg" en tinta negra en la tapa y dos bandas radiales en tinta negra en el cuerpo.

Farydak 15 mg cápsulas duras se presenta en blísters. Se trata de cápsulas opacas de color naranja (19,1-19,7 mm) que contienen un polvo blanco o blanquecino. Las cápsulas tienen una marca radial "LBH 15 mg" en tinta negra en la tapa y dos bandas radiales en tinta negra en el cuerpo.

Farydak 20 mg cápsulas duras se presenta en blísters. Se trata de cápsulas opacas de color rojo (19,1-19,7 mm) que contienen un polvo blanco o blanquecino. Las cápsulas tienen una marca radial "LBH 20 mg" en tinta negra en la tapa y dos bandas radiales en tinta negra en el cuerpo.

Están disponibles los siguientes tamaños de envase: cajas con blísters conteniendo 6, 12 o 24 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Irlanda

**Responsable de la fabricación**

Novartis PharmaGmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Alemania

**Fecha de la última revisión de este prospecto****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>



## **Anexo IV**

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación en las condiciones de la/s autorización/es de comercialización**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para panobinostat, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

En vista de los datos disponibles en la literatura sobre lesiones en el ADN en un ensayo de mecanismos moleculares basados en la dosis de células murinas de médula ósea, el PRAC concluyó que la formulación existente en la sección 5.3 de la ficha técnica o Resumen de las Características del Producto de los medicamentos que contienen panobinostat debe ser enmendada con el fin de incluir esta información.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

## **Motivos para la modificación de las condiciones de la/s autorización/es de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para panobinostat, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del/de los medicamento/s que contiene/n panobinostat no se modifica sujeta a los cambios propuestos en la información de producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la/s autorización/es de comercialización.