

Departamento de registro farmacéutico

FARYDAK[®]
(PANOBINOSTAT)

10 mg, 15 mg y 20 mg, cápsulas

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Autor del IPL:	Reema. R
Autor(es) del CDS:	Grazioli L, Bamas A, Duverger B
Aprobación por GLC:	01 de setiembre de 2015
Fecha de distribución:	15 de setiembre de 2015
Número de referencia:	2015-PSB/GLC-0768-s
Versión del documento:	Última

Propiedad de Novartis
Confidencial

No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer de manera alguna
sin el consentimiento de Novartis

FARYDAK®

Grupo farmacoterapéutico: Otros antineoplásicos.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

Cápsulas de gelatina dura.

Cápsula de 10 mg: Cápsula de tamaño nº 3, de color verde claro, opaca, con la marca radial «LBH 10 mg» impresa en tinta negra en la parte superior y dos bandas radiales en tinta negra en la parte inferior. Contiene un polvo blanco o casi blanco.

Cápsula de 15 mg: Cápsula de tamaño nº 1, de color naranja, opaca, con la marca radial «LBH 15 mg» impresa en tinta negra en la parte superior y dos bandas radiales en tinta negra en la parte inferior. Contiene un polvo blanco o casi blanco.

Cápsula de 20 mg: Cápsula de tamaño nº 1, de color rojo, opaca, con la marca radial «LBH 20 mg» impresa en tinta negra en la parte superior y dos bandas radiales en tinta negra en la parte inferior. Contiene un polvo blanco o casi blanco.

Sustancia farmacéutica

Lactato de panobinostat anhidro.

2-hidroxiopropanoato de (2E)-N-hidroxi-3-[4-({[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino}metil)fenil]prop-2-enamida (1:1).

Cápsula de 10 mg: Cada cápsula contiene 10 mg de panobinostat (base libre), que equivalen a 12,576 mg de lactato de panobinostat anhidro.

Cápsula de 15 mg: Cada cápsula contiene 15 mg de panobinostat (base libre), que equivalen a 18,864 mg de lactato de panobinostat anhidro.

Cápsula de 20 mg: Cada cápsula contiene 20 mg de panobinostat (base libre), que equivalen a 25,152 mg de lactato de panobinostat anhidro.

Principio activo

Panobinostat.

Los **demás componentes** son: manitol, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio

- Gelatina, dióxido de titanio, colorante FD&C azul N°1, óxido de hierro amarillo, tinta de impresión negra en las cápsulas de 10 mg.
- Gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, tinta de impresión negra en las cápsulas de 15 mg.
- Gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, tinta de impresión negra en las cápsulas de 20 mg.

Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir de un país a otro.

INDICACIONES

FARYDAK, en combinación con bortezomib y dexametasona, está indicado para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple, quienes han recibido al menos dos regímenes previos, incluyendo bortezomib y un agente inmunomodulador.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con FARYDAK debe iniciarlo un médico experimentado en el uso de terapias antineoplásicas.

Población destinataria general

La dosis inicial recomendada de panobinostat (FARYDAK) es de 20 mg; se administra una vez al día por vía oral los días 1, 3, 5, 8, 10 y 12 de un ciclo de 21 días. Los pacientes deben recibir inicialmente 8 ciclos de tratamiento. Se recomienda que los pacientes con beneficio clínico continúen el tratamiento durante 8 ciclos adicionales. El tratamiento dura hasta 16 ciclos en total (48 semanas).

La dosis recomendada de bortezomib es de 1,3 mg/m², administrados por inyección. La dosis recomendada de dexametasona es de 20 mg, administrada por vía oral con el estómago lleno.

FARYDAK se administra en combinación con bortezomib y dexametasona como se indica en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1 Esquema recomendado de administración de 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		Período de reposo
Bortezomib	1			4			8			11			Período de reposo
Dexametasona	1	2		4	5		8	9		11	12		Período de reposo

Tabla 2 Esquema recomendado de administración de 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		Período de reposo
Bortezomib	1						8						Período de reposo
Dexametasona	1	2					8	9					Período de reposo

Recomendaciones de vigilancia

Hemogramas: antes de iniciar un tratamiento con FARYDAK debe realizarse un hemograma completo. La cifra inicial de trombocitos (plaquetas) debe ser $\geq 100 \times 10^9/l$ y la cifra inicial absoluta de neutrófilos (CAN) $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Es necesario supervisar periódicamente los hemogramas completos durante el tratamiento, prestando una especial atención a los signos de trombocitopenia (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Antes de iniciar cualquier ciclo terapéutico con FARYDAK en combinación con bortezomib y dexametasona, la cifra de trombocitos deber ser $\geq 100 \times 10^9/l$ (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

ECG: FARYDAK puede alargar el intervalo QTc (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Por consiguiente, hay que hacer 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 FARYDAK (véanse los apartados MODIFICACIONES DE LA DOSIS a continuación y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Electrolitos sanguíneos: Al inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo se deben supervisar los electrolitos sanguíneos, especialmente el potasio, el magnesio y el fósforo. Si estuviera clínicamente indicado, se deben corregir los valores anómalos (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Modificaciones de la dosis

Puede que sea necesario modificar la dosis o el régimen de tratamiento en función de la tolerabilidad de la persona. Cuando el paciente padezca reacciones adversas, la forma de continuar con el tratamiento quedará a criterio del médico.

Si fuera necesario disminuir la dosis de panobinostat (FARYDAK), ésta se reducirá por escalones de 5 mg (es decir, de 20 a 15 mg, o de 15 a 10 mg). La dosis no debe ser inferior a 10 mg al día. Hay que mantener el mismo régimen de tratamiento (ciclo terapéutico de tres semanas).

FARYDAK se administra en combinación con bortezomib y dexametasona. Se debe consultar la información para la prescripción del bortezomib y la dexametasona antes de comenzar el tratamiento con la combinación.

Trombocitopenia

Debe realizarse una determinación del recuento de plaquetas antes de cada dosis de bortezomib (BTZ) (es decir, los días 1, 4, 8 y 11 de los ciclos 1-8, véase la Tabla 1, y los días 1 y 8 de los ciclos 9-16, véase la Tabla 2). Si el paciente padece trombocitopenia (TCP), podría ser preciso suspender temporalmente la administración o reducir la dosis siguiente de FARYDAK. En pacientes con trombocitopenia de grado 3 ($<50 \times 10^9/l$, complicada con hemorragia) o de grado 4 ($<25 \times 10^9/l$), según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de acontecimientos adversos (CTCAE, versión 3.0), hay que suspender el tratamiento con FARYDAK y reanudarlo a una dosis menor en cuanto la trombocitopenia pase a ser de grado 2 o inferior. ($\geq 50 \times 10^9/l$). Además, la dosis de bortezomib debe omitirse en caso de TCP de grado 3 con hemorragia o de grado 4; tras la primera dosis omitida de BTZ, se recomienda reanudar la administración de BTZ a la misma dosis, mientras que si se ha omitido más de una dosis, la dosis de reinicio debe reducirse en un nivel. Podrían ser necesarias transfusiones de trombocitos, si estuvieran clínicamente indicadas, véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES. Cabe la posibilidad de retirar el tratamiento si la trombocitopenia no mejora pese a las modificaciones terapéuticas descritas anteriormente o si el paciente necesita transfusiones repetidas de plaquetas

Tabla 3 **Modificaciones recomendadas de la dosis en caso de trombocitopenia**

Grado de neutropenia el día de tratamiento	Modificación de la dosis inicial de panobinostat	Dosis de panobinostat cuando se produce una recuperación hasta llegar a una trombocitopenia de grado igual o inferior a 2 ($\geq 50 \times 10^9/l$)	Modificación de la dosis inicial de bortezomib	Dosis de bortezomib cuando se produce una recuperación hasta llegar a una trombocitopenia de grado 2 ($\geq 50 \times 10^9/l$)	
				Omisión de 1 dosis	Omisión de más de 1 dosis
Grado 3 con hemorragia Recuento de plaquetas $<50 \times 10^9/l$	Omitir la dosis	Reanudar a una dosis reducida	Omitir la dosis	Reanudar a la misma dosis	Reanudar a una dosis reducida
Grade 4 Recuento de plaquetas $<25 \times 10^9/l$	Omitir la dosis	Reanudar a una dosis reducida	Omitir la dosis	Reanudar a la misma dosis	Reanudar a una dosis reducida

Toxicidad gastrointestinal

La toxicidad gastrointestinal es muy frecuente en los pacientes tratados con FARYDAK. Los pacientes que padezcan diarrea y náuseas o vómitos podrían necesitar que se retire o se modifique temporalmente la dosis, tal como se esquematiza 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 cuando se produce una recuperación hasta llegar a un grado igual o inferior a 1	Modificación de la dosis inicial de bortezomib	Dosis de bortezomib cuando se produce una recuperación hasta llegar a un grado igual o inferior a 1
Diarrea	Grado 2 a pesar del empleo de medicación antidiarreica	Omitir la dosis	Reanudar a la misma dosis	Omitir la dosis	Reanudar a la misma dosis o bien con la misma dosis pero con una frecuencia de una vez por semana
	Grado 3 a pesar del empleo de medicación antidiarreica	Omitir la dosis	Reanudar a una dosis reducida	Omitir la dosis	Reanudar a una dosis reducida o bien con la misma dosis pero con una frecuencia de una vez por semana
	Grado 4 a pesar del empleo de medicación antidiarreica	Interrumpir el tratamiento		Interrumpir el tratamiento	

Ante el primer signo de cólicos intestinales, heces blandas o inicio de diarrea se recomienda administrar un antidiarreico al paciente. Se administrarán antieméticos preventivos a discreción del médico y de conformidad con la práctica médica local (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Neutrocitopenia

La neutrocitopenia puede exigir una reducción temporal o permanente de la dosis. En la Tabla 4 se resumen las instrucciones para la interrupción y la reducción de la dosis de FARYDAK y bortezomib.

Tabla 5 Modificaciones recomendadas de la dosis en caso de neutropenia

Grado de neutropenia el día de tratamiento	Modificación de la dosis inicial de panobinostat	Dosis de panobinostat cuando se produce una recuperación hasta llegar a una neutropenia de grado 2 ($<1,5-1,0 \times 10^9/l$)	Modificación de la dosis inicial de bortezomib	Dosis de bortezomib cuando se produce una recuperación hasta llegar a una neutropenia de grado 2 ($<1,5-1,0 \times 10^9/l$)
Neutropenia de grado 3 ($<1,0-0,5 \times 10^9/l$)	Omitir la dosis	Reanudar a la misma dosis	Omitir la dosis	Reanudar a la misma dosis
Neutropenia de grado 4 ($<0,5 \times 10^9/l$) o neutropenia febril ($<1,0 \times 10^9/l$ y fiebre $\geq 38,5^\circ C$)	Omitir la dosis	Reanudar a una dosis reducida	Omitir la dosis	Reanudar a la misma dosis

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

Prolongación del QTc

En caso de intervalo QT largo antes de iniciar el tratamiento con FARYDAK (QTcF \geq 480 ms al inicio) será necesario retrasar el inicio del tratamiento hasta que el QTcF que se había determinado antes de la administración de la dosis vuelva a ser, en promedio, <480 ms. También habrá que corregir cualquier valor anómalo de potasio, magnesio o fósforo en suero antes de iniciar el tratamiento con FARYDAK (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). En caso de prolongación del QT durante el tratamiento:

- Si el QTcF es \geq 480 ms o supera en más de 60 ms al 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 que ocurre el incidente) o a la dosis anterior (si la prolongación del QT es recurrente).
- Si la prolongación del intervalo QT no se resuelve en un plazo de 7 días, se debe retirar el tratamiento.
- Si algún valor de QTcF fuera mayor que 500 ms, se debe retirar definitivamente el tratamiento con FARYDAK.

Otras reacciones adversas

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

- En caso de reacciones adversas recidivantes de grado 2 (CTCAE) o de reacciones adversas de grado 3 o 4 (CTCAE), omitir la dosis hasta que la reacción adversa pase a ser de grado 1 o inferior (CTCAE) y reanudar el tratamiento a una dosis menor.
- En caso de reacciones adversas recidivantes de grado 3 o 4 (CTCAE), cabe la posibilidad de reducir adicionalmente la dosis una vez que los acontecimientos adversos sean de grado \leq 1 (CTCAE).

Inhibidores potentes del CYP3A

- En los pacientes tratados de forma simultánea con medicamentos que son inhibidores potentes del CYP3A, la dosis de panobinostat debe reducirse a 10 mg (véase el apartado de INTERACCIONES).

Poblaciones especiales

Pacientes con disfunción renal

La exposición plasmática al panobinostat no sufre alteraciones en pacientes cancerosos con disfunción renal leve o moderada. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis inicial. El panobinostat no ha sido estudiado en pacientes con nefropatía terminal (NT) ni en pacientes en diálisis (véanse los apartados FARMACOLOGÍA CLÍNICA y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pacientes con disfunción hepática

Un estudio clínico realizado en pacientes con disfunción hepática ha revelado que la exposición plasmática al panobinostat es un 43% (1,4 veces) o un 105% (2 veces) mayor en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada, respectivamente. En los pacientes con disfunción hepática leve el tratamiento debe iniciarse con una dosis reducida de panobinostat de 15 mg. En los pacientes con disfunción hepática moderadamente severa el tratamiento debe iniciarse con una dosis reducida de panobinostat de 10 mg. No se tienen antecedentes de uso de Farydak en pacientes con disfunción hepática severa. Por lo tanto, en los pacientes con disfunción hepática, es necesario tener cautela y proceder a una vigilancia clínica estrecha de los eventos adversos, y se puede estudiar la posibilidad de ajustar la dosis (véanse los apartados FARMACOLOGÍA CLÍNICA y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios, ni el uso de FARYDAK es pertinente en pacientes pediátricos (menores de 18 años) en la indicación de mieloma múltiple (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes geriátricos (≥ 65 años)

Más del 40% de los pacientes que participaron en el estudio clínico de fase III eran ≥ 65 años y no se tienen datos de que haya sido necesario ajustar la dosis inicial (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Se observó un constante beneficio; sin embargo, hubo una mayor frecuencia de determinados acontecimientos adversos y de abandonos del tratamiento debido a acontecimientos adversos en los pacientes mayores de 65 años. Se recomienda supervisar con mayor frecuencia a estos pacientes, prestando una especial atención a los signos de trombocitopenia y toxicidad gastrointestinal (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Pacientes geriátricos (> 75 años)

En los pacientes de edad >75 años, según cuáles sean el estado general y las comorbilidades presentes, cabe contemplar un ajuste de las dosis o la pauta de administración iniciales de los componentes del tratamiento combinado. La administración del panobinostat puede iniciarse a una dosis de 15 mg y puede aumentarse a 20 mg en el segundo ciclo. La administración de bortezomib puede iniciarse a una dosis de $1,3 \text{ mg/m}^2$ una vez por semana los días 1 y 8, y la de dexametasona a una dosis de 20 mg los días 1 y 8.

Modo de administración

Las cápsulas de FARYDAK deben administrarse por vía oral una vez al día, todos los días a la misma hora, y deben ingerirse enteras con un poco de agua. FARYDAK puede administrarse con o sin alimentos (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Las cápsulas de FARYDAK no deben abrirse, triturarse ni masticarse. Si se olvida una dosis, ésta se puede tomar hasta 12 horas después del horario especificado de administración. En caso de vómitos, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino la dosis prescrita siguiente.

CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

FARYDAK se usa en combinación con bortezomib y dexametasona, de modo que debe consultarse la información para la prescripción de tales medicamentos antes de iniciar el tratamiento con FARYDAK.

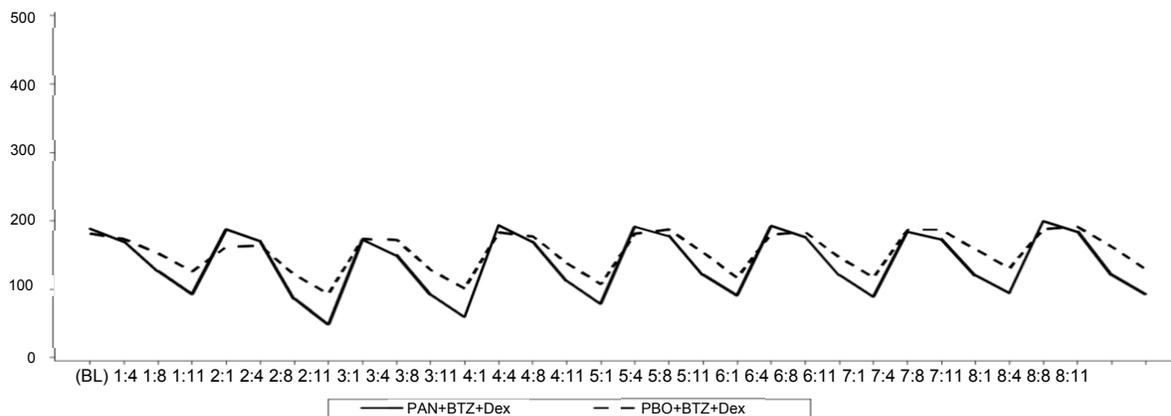
Disminuciones en el hemograma

Se han comunicado reacciones adversas hemáticas, como trombocitopenia, neutrocitopenia y anemia (grado 3 o 4 de los CTC) en pacientes tratados con FARYDAK. Por consiguiente, es necesario efectuar un hemograma completo antes de comenzar el tratamiento con FARYDAK y supervisarlos con frecuencia durante el mismo.

Antes de comenzar el tratamiento, la cifra de trombocitos debe ser $\geq 100 \times 10^9/l$ y la cifra absoluta de neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Antes de comenzar cualquier ciclo terapéutico, la cifra de trombocitos debe ser $\geq 100 \times 10^9/l$ (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

En el estudio de fase III, la trombocitopenia por lo general mejoraba hasta volver al nivel inicial a principios del siguiente ciclo de 21 días. El tiempo mediano transcurrido hasta la aparición era de un mes y el tiempo mediano transcurrido hasta la mejoría era de 12 días. En pacientes con trombocitopenia de grado 3 (CTC) (cifra de trombocitos $< 50 \times 10^9/l$ con hemorragia), es posible que sea preciso suspender temporalmente la administración o reducir la dosis siguiente de FARYDAK. Podrían ser necesarias transfusiones de trombocitos, si estuvieran clínicamente indicadas (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y REACCIONES ADVERSAS).

Figura 1 Mediana del recuento de plaquetas a lo largo del tiempo (estudio D2308, grupo de análisis de la seguridad, ciclos 1-8)



PAN+BTZ+Dex n= 381 370 367 363 351 342 335 320 323 310 298 283 285 265 268 250 253 232 238 225 230 206 206 199 205 183 188 175 185 159 170 155
PBO+BTZ+Dex n= 377 364 368 365 357 349 340 339 335 325 313 302 308 292 292 279 275 255 259 241 251 234 242 203 233 209 217 204 211 192 194 188

PAN= panobinostat
BTZ= bortezomib
Dex = dexametasona

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, por ejemplo, casos de hemorragia gastrointestinal y pulmonar con desenlaces mortales. Así pues, tanto los médicos como los pacientes deben estar informados del mayor riesgo de trombocitopenia y de la posibilidad de hemorragia, sobre todo los pacientes con trastornos de la coagulación que reciben tratamiento crónico con anticoagulantes.

Infección

En pacientes tratados con FARYDAK, se han descrito infecciones localizadas y generales, a saber, neumonías, otras bacteriosis, micosis invasoras, como aspergilosis o candidiasis, y virosis, como las infecciones por el virus de la hepatitis B y del herpes simple. Algunas de esas infecciones (como la neumonía) fueron graves (por ejemplo, provocaron septicemia, insuficiencia respiratoria o insuficiencia multiorgánica) y tuvieron desenlaces mortales (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Un hecho digno de mención es que las neutrocitopenias de grado 3 y de grado 4 se observaron en el 28% y el 7% de los pacientes, respectivamente; en cambio, la neutrocitopenia febril solo se observó en el 1% de los pacientes (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Tanto médicos como pacientes deben estar al tanto del mayor riesgo de infección asociado a FARYDAK.

No debe instaurarse un tratamiento con FARYDAK en pacientes con infecciones activas; antes de comenzar, es necesario tratar las infecciones en curso. Hay que supervisar los signos y síntomas de infección durante el tratamiento con FARYDAK; ante un diagnóstico de infección, se debe instituir un tratamiento antinfecioso adecuado cuanto antes y considerar la posibilidad de interrumpir o de suspender definitivamente la administración de FARYDAK.

Si se diagnostica una micosis invasora generalizada, se debe retirar el tratamiento con FARYDAK y administrar un tratamiento antimicótico adecuado.

Trastornos gastrointestinales

En pacientes tratados con FARYDAK, se han comunicado náuseas, diarrea, estreñimiento y vómitos intensos, que en ocasiones exigieron el uso de antieméticos y antidiarreicos (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Periódicamente durante el tratamiento se deben supervisar –y corregir, si estuviera clínicamente indicado– el volumen de líquido y la concentración sanguínea de electrolitos, especialmente de potasio, magnesio y fosfato, a fin de evitar posibles deshidrataciones y trastornos electrolíticos (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Se administrarán antieméticos preventivos a discreción del médico y de conformidad con la práctica médica local (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Se ha de tener cautela a la hora de usar antieméticos capaces de prolongar el intervalo QT, como el dolasetrón, el ondansetrón y el tropisetrón.

Ante el primer signo de cólicos intestinales, heces blandas o inicio de diarrea se recomienda administrar al paciente un antidiarreico o cualquier tratamiento adicional de conformidad con las directrices terapéuticas locales. Si fuera necesario, se puede proceder a la restitución de líquido y electrólitos por vía intravenosa. Debido a la posibilidad de una 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 el médico a fin de examinar la posibilidad de usar un laxante.

Alteraciones electrocardiográficas

El panobinostat puede prolongar la repolarización ventricular cardíaca (intervalo QT) (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

En el estudio clínico de fase III de uso combinado con bortezomib y dexametasona no se han registrado episodios de prolongación del QTcF >500 ms con la dosis de 20 mg de panobinostat (FARYDAK). Los datos clínicos conjuntos de más de 500 pacientes tratados con panobinostat como monofármaco en indicaciones diversas y dosis distintas han revelado que la incidencia de prolongación del QTc de grado 3 (CTC) (QTcF >500 ms) era globalmente de un 1%, y del 5% o mayor con dosis de al menos 60 mg; no se observaron episodios de taquicardia ventricular en entorchado (*torsade de pointes*).

Un análisis adicional indica que el riesgo de prolongación del intervalo QTc no aumenta a lo largo del tiempo.

El QTcF debe ser <480 ms antes de comenzar el tratamiento con FARYDAK.

Al inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo se debe realizar un control adecuado de electrólitos (como el potasio, el magnesio o el fósforo) y del ECG, especialmente en los pacientes que padecen efectos gastrointestinales intensos (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

FARYDAK ha de usarse con cautela en pacientes que ya padecen una prolongación del intervalo QTc o que corren un riesgo significativo de padecerla, por ejemplo, en pacientes:

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

No se recomienda la coadministración de medicamentos capaces de prolongar el intervalo QTc (véase el apartado INTERACCIONES).

Hepatotoxicidad

En pacientes tratados con panobinostat, se han descrito disfunciones hepáticas, principalmente aumentos leves y transitorios de aminotransferasas y de bilirrubina total.

Se debe vigilar la función hepática antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Si se observan anomalías en las pruebas de la función hepática, se puede ajustar la dosis, y se someterá a observación al paciente hasta que los valores se normalicen o regresen a los niveles preterapéuticos (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Inductores potentes del CYP3A4

Los inductores potentes del CYP3A4 pueden reducir la eficacia de panobinostat, por lo que debe evitarse su uso simultáneo (véase el apartado INTERACCIONES).

Población anciana

Se recomienda supervisar con mayor frecuencia a los pacientes de más de 65 años de edad, prestando una especial atención a los signos de trombocitopenia y toxicidad gastrointestinal (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

En los pacientes de edad >75 años, según cuáles sean el estado general y las comorbilidades presentes, cabe contemplar un ajuste de las dosis o la pauta de administración iniciales de los componentes del tratamiento combinado (véanse los apartados de REACCIONES ADVERSAS y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

Los datos toxicológicos que se presentan a continuación reflejan la exposición de los pacientes a Farydak en el estudio clínico de fase III, en el que 758 pacientes con mieloma múltiple recurrente fueron tratados con Farydak en combinación con bortezomib y dexametasona o con un placebo en combinación con bortezomib y dexametasona. Los pacientes fueron tratados con 20 mg de panobinostat una vez al día tres veces por semana, según un plan de dos semanas de tratamiento y una semana de reposo en combinación con bortezomib y dexametasona.

La duración mediana de la exposición al fármaco fue de 5,0 meses. El 15,7% de los pacientes recibieron el tratamiento del estudio durante al menos 48 semanas (≥ 48 semanas).

Las reacciones adversas no hemáticas más frecuentes fueron la diarrea, el cansancio, las náuseas y los vómitos.

Entre los trastornos hemáticos surgidos durante el tratamiento figuran la trombocitopenia, la anemia, la neutrocitopenia y la linfocitopenia (véanse las anomalías de laboratorio en la Tabla 7).

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

En el 33,2% de los pacientes hubo que retirar el tratamiento debido a acontecimientos adversos, con independencia de la causalidad. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a retirar el tratamiento fueron: diarrea (4,5%), astenia, fatiga (2,9% en cada caso) y neumonía (1,3%).

Se han registrado muertes durante el tratamiento, con independencia de su causalidad, en el 7,9% de los pacientes del grupo de PAN+BTZ-Dex y en el 4,8% de los pacientes del grupo del PBO+BTZ+Dex. Entre las causas más frecuentes de muerte relacionadas con el tratamiento figuraban las infecciones y las hemorragias.

La Tabla 5 muestra las reacciones adversas registradas durante el ensayo de fase III. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia de cada reacción adversa se define según la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$); y (de frecuencia) desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles).

Tabla 6 Reacciones adversas observadas en al menos el 10% ($\geq 10\%$) de los pacientes con mieloma múltiple del ensayo de fase III¹

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferido	Panobinostat, BTZ ² , Dex ³ N=381 (%) todos los grados	Placebo, BTZ ² , Dex ³ N=377(%) todos los grados	Panobinostat, BTZ ² , Dex ³ N=381(%) grado 3 o 4	Placebo, BTZ ² , Dex ³ N=377 (%) grado 3 o 4	Categoría de frecuencia (total)
Infecciones e infestaciones					
Infección de las vías respiratorias altas	18	15	2	2	Muy frecuente
Neumonía	17	13	13	10	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Falta de apetito	28	13	3	1	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	19	16	0,0	<1	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Mareos	19	16	3	2	Muy frecuente
Cefalea	14	11	<1	<1	Muy frecuente
Trastornos vasculares					
Hipotensión	14	9	3	1	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino					
Tos	21	19	1,0	0,0	Muy frecuente
Disnea	15	12	2	2	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	68	42	26	8	Muy frecuente
Náuseas	36	21	6	<1	Muy frecuente
Vómitos	26	13	7	1	Muy frecuente
Dolor abdominal	13	11	2	<1	Muy frecuente
Dispepsia	12	11	<1	<1	Muy frecuente
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración					
Fatiga	41	29	17	9	Muy frecuente
Edema periférico	29	19	2	<1	Muy frecuente
Fiebre	26	15	1	2	Muy frecuente
Astenia	22	15	9	4	Muy frecuente
Pruebas complementarias					
Disminución de peso	12	5	2	<1	Muy frecuente

¹ No se incluyen las reacciones adversas con una diferencia de frecuencia <1% entre el grupo de tratamiento activo y el grupo de PBO (por ejemplo, neuropatía periférica, que se registra con frecuencia con el tratamiento de BTZ)

² BTZ = bortezomib

³ Dex = dexametasona

Anomalías de laboratorio

En la tabla 7 se presentan las anomalías clínicamente importantes o graves de los valores de las pruebas hemáticas o bioquímicas habituales.

Tabla 7 Anomalías de laboratorio observadas en los pacientes con mieloma múltiple del ensayo de fase III

Anomalías de laboratorio	Panobinostat, BTZ ¹ , Dex ² N=381 (%) Todos los grados	Placebo, BTZ ¹ , Dex ² N=377 (%) Todos los grados	Panobinostat, BTZ ¹ , Dex ² N=381 (%) Grado 3 o 4	Placebo, BTZ ¹ , Dex ² N=377 (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia (total)
Parámetros hemáticos					
Trombocitopenia	98	84	67	31	Muy frecuente
Anemia	62	52	18	19	Muy frecuente
Leucocitopenia	81	48	23	8	Muy frecuente
Neutrocitopenia	75	36	35	11	Muy frecuente
Linfocitopenia	83	73	53	40	Muy frecuente
Parámetros bioquímicos					
Aumento de creatinina en sangre	41	23	1	2	Muy frecuente
Hipopotasemia	53	36	18	7	Muy frecuente
Hipofosfatemia	64	46	20	12	Muy frecuente
Hiponatremia	49	36	14	7	Muy frecuente
Hiperbilirrubinemia	21	13	<1	<1	Muy frecuente
Aumento de alanina-transaminasa (ALT o SGPT)	31	38	2	1	Muy frecuente
Aumento de aspartato-transaminasa (AST o SGOT)	31	28	2	1	Muy frecuente

¹ BTZ = bortezomib

² Dex = dexametasona

Otras reacciones adversas notables que ocurrieron con una frecuencia inferior al 10% en el ensayo de fase III

Infecciones e infestaciones: *Frecuentes:* choque septicémico, infección de las vías urinarias, virosis, herpes bucal, colitis por *Clostridium difficile*, otitis media, celulitis, septicemia, gastroenteritis, infección de las vías respiratorias bajas, candidiasis. *Infrecuentes:* neumonía fúngica, hepatitis B, aspergilosis.

Trastornos endocrinos: *Frecuentes:* hipotiroidismo.

Trastornos de la nutrición y del metabolismo: *Frecuente:* hiperglucemia, deshidratación, hipoalbuminemia, retención de líquido, hiperuricemia, hipocalcemia, hipomagnesemia.

Trastornos del sistema nervioso: *Frecuente:* hemorragia intracraneal, síncope, temblores, disgeusia.

Trastornos oculares: *Frecuente:* hemorragia conjuntival.

Trastornos cardíacos: *Frecuente:* bradicardia, fibrilación auricular, taquicardia sinusal, taquicardia, palpitaciones. *Infrecuente:* infarto de miocardio.

Trastornos vasculares: *Frecuente:* hipertensión, hematoma, hipotensión ortostática. *Infrecuente:* choque hemorrágico.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: *Frecuente:* insuficiencia respiratoria, estertores, sibilancias, epistaxis. *Infrecuente:* hemorragia pulmonar, hemoptisis.

Trastornos gastrointestinales: *Frecuente:* hemorragia gastrointestinal, hematoquecia, gastritis, queilitis, distensión abdominal, sequedad bucal, flatulencia. *Infrecuente:* colitis, hematemesis, dolor gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares: *Frecuente:* Disfunción hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: *Frecuente:* lesiones cutáneas, exantema, eritema. *Infrecuente:* petequia.

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo: *Frecuente:* hinchazón de articulaciones.

Trastornos renales y urinarios: *Frecuente:* insuficiencia renal, hematuria, incontinencia urinaria.

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración: *Frecuente:* escalofríos, malestar general.

Pruebas complementarias: *Frecuente:* aumento de urea en sangre, disminución de la filtración glomerular, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Gastrointestinales

Entre las reacciones adversas más frecuentes figuran las gastrointestinales, principalmente diarrea, náuseas y vómitos. No obstante, solo en una proporción relativamente pequeña de pacientes hubo que retirar el tratamiento por motivo de diarrea (4,5%), de náuseas o de vómitos (0,5% en cada caso). En caso de toxicidad gastrointestinal grave, se debe pedir al paciente que se ponga en contacto con el médico y podría ser necesario proceder a un ajuste de la dosis o a la retirada del tratamiento.

Trombocitopenia

Debido a la naturaleza del mieloma múltiple y a la hematotoxicidad conocida del panobinostat y del bortezomib asociado al mismo, la trombocitopenia es una reacción frecuente y a menudo grave del tratamiento. Se apreciaron trombocitopenias de grado 3 o 4 (CTCAE) en 256 pacientes; la mediana de tiempo transcurrido hasta su aparición era de un mes. Sin embargo, la trombocitopenia es reversible (transcurre un tiempo mediano de 12 días hasta la mejoría) y, por lo general, se puede tratar eficazmente mediante un ajuste de la dosis o la interrupción del tratamiento, con o sin transfusión de trombocitos. Rara vez la trombocitopenia conduce a la retirada del tratamiento (1,6% de los casos). La mayoría de los pacientes con trombocitopenia no padecieron hemorragias. El 20,7% de los pacientes padecieron una hemorragia, generalmente epistaxis (4,7%), hematoma (2,6%) o hemorragia conjuntival (2,1%). Se comunicaron hemorragias de grado 3 o 4 (CTC) en el 4,2% de los pacientes, generalmente gastrointestinales.

Neutrocitopenia

Los análisis de laboratorio realizados durante el estudio han revelado con frecuencia signos de neutrocitopenia (de cualquier grado: 75%). La mayoría de los signos de neutrocitopenia grave de nueva aparición eran de grado 3 (28%) y con mucho menor frecuencia de grado 4 (6,6%). Aunque muchos pacientes padecieron neutrocitopenia, la neutrocitopenia de tipo febril solo afectó a una pequeña proporción de pacientes tratados (el 1,0%, siendo de cualquier grado de los CTCAE, incluidos los grados 3 y 4). Los pacientes neutrocitopénicos son propensos a contraer infecciones, principalmente en las vías respiratorias altas o neumonía. Solo el 0,3% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a neutrocitopenias.

Fatiga y astenia

Se ha descrito fatiga y astenia en el 41,2% y el 22,0% de los pacientes, respectivamente. Se notificó fatiga de grado 3 (CTCAE) en el 15,7% de los pacientes, y de grado 4 en el 1,3% de los pacientes. Se observó astenia de grado 3 en el 9,4% de los pacientes. No se registraron casos de astenia de grado 4 (CTCAE). Se comunicó la retirada del tratamiento por fatiga o astenia en el 2,9% de los pacientes en cada caso.

Infecciones

Los pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario corren riesgo de contraer infecciones. Entre los posibles factores que contribuyen a ello figuran los antecedentes de quimioterapia, el trasplante de células madre, la naturaleza de la enfermedad y una neutrocitopenia o linfocitopenia asociada al tratamiento con FARYDAK. Las infecciones registradas con mayor frecuencia eran la infección de las vías respiratorias altas, la neumonía y la rinofaringitis. Se han registrado casos mortales con neumonía o septicemia. Se notificó la retirada del tratamiento debido a infecciones en el 5% de los pacientes.

Prolongación del intervalo QT y anomalías en el ECG

Se observaron prolongaciones del intervalo QTc, generalmente de grado leve: Se comunicaron prolongaciones del intervalo QTcF >450 ms y ≤480 ms en el 10,8% de los pacientes, con un aumento máximo con respecto al valor inicial >30 ms y ≤60 ms en el 14,5% de los pacientes. En ningún paciente se registró un QTcF >500 ms. Se han registrado alteraciones de la onda T y depresiones del segmento ST en el 39,6% y el 21,7% de los pacientes, respectivamente, durante la supervisión del ECG. Dichas alteraciones generalmente no se asociaban a síntomas clínicos, de modo que se desconoce su importancia clínica.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes mayores de 65 años la incidencia de muertes no relacionadas con la medicación del estudio fue del 8,8% en los pacientes ≥ 65 años y del 5,4 % en los pacientes <65 %.

Las reacciones adversas que motivan una interrupción definitiva se produjeron en el 30%, 44% y 47% de los pacientes de edad <65 años, 65 a 75 años y ≥75 años, respectivamente. Los episodios de grado 3 o 4 que se observaron con más frecuencia en los pacientes fueron los siguientes (se indican los porcentajes de pacientes de edad <65 años, 65-75 años y ≥75 años, respectivamente): trombocitopenia (60%, 74% y 91%), anemia (38%, 44% y 62%), diarrea (21%, 27% y 47%) y fatiga (18%, 28% y 47%).

INTERACCIONES

El panobinostat (FARYDAK) se metaboliza a través de vías mediadas por el citocromo P450 (CYP) y de vías no mediadas por este último. Alrededor del 40% del panobinostat se metaboliza a través del CYP3A4. El CYP2D6 y el 2C19 intervienen mínimamente en el metabolismo del panobinostat *in vitro*. Por consiguiente, los medicamentos capaces de afectar la actividad enzimática del CYP3A4 pueden alterar la farmacocinética del panobinostat. El panobinostat es un sustrato de la glucoproteína P.

In vitro, el panobinostat es un inhibidor competitivo del CYP2D6 y un inhibidor débil, y dependiente del tiempo, del CYP3A4.

Agentes que pueden aumentar la concentración plasmática de panobinostat

La administración simultánea de una dosis única de 20 mg de panobinostat con ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A, produjo una $C_{\text{máx}}$ y un AUC del panobinostat 1,6 y 1,8 veces mayor, respectivamente, en comparación con los valores que se obtienen con el panobinostat solo.

La dosis de panobinostat debe reducirse en los pacientes tratados de forma simultánea con medicamentos que son inhibidores potentes del CYP3A, como el itraconazol, el ketoconazol, la nefazodona, el posaconazol, el ritonavir, el saquinavir, la telitromicina y el voriconazol, entre otros (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Se debe pedir al paciente que no consuma carambola (*Averrhoa carambola*), granada o jugo de granada ni pomelo o jugo de pomelo, que son conocidos inhibidores de la subfamilia enzimática 3A del CYP450 y pueden aumentar la biodisponibilidad del panobinostat.

Agentes que pueden reducir la concentración de panobinostat

Un 40% del panobinostat se metaboliza a través del CYP3A4. En los estudios clínicos de mieloma múltiple, la exposición al panobinostat disminuyó en un 20-50% con el uso concomitante de dexametasona, que es un inductor leve o moderado (y dependiente de la dosis) del CYP3A4. Además, los datos informáticos (*in silico*) indican que la exposición sistémica al panobinostat puede disminuir un 70% en presencia de inductores potentes del CYP3A4. Por consiguiente, debe evitarse el uso simultáneo de dichos inductores.

Agentes cuya concentración plasmática puede aumentar con panobinostat

La $C_{\text{máx}}$ y el AUC del dextrometorfano (un sustrato sensible del CYP2D6) eran 1,8 y 1,6 veces mayores, respectivamente, en presencia de panobinostat. Se ha de evitar la administración simultánea con Farydak de sustratos sensibles del CYP2D6 (como la atomoxetina, la desipramina, el dextrometorfano, el metoprolol, el nebivolol, la perfenazina, la tolterodina y la venlafaxina, entre otros) o sustratos del CYP2D6 que tengan un estrecho margen terapéutico (como la tioridazina y la pimozida, entre otros). Si el uso simultáneo de sustratos del CYP2D6 resulta inevitable, deberá supervisarse a los pacientes con frecuencia para identificar posibles reacciones adversas.

Interacciones previstas

Prolongación del intervalo QT

A juzgar por los datos preclínicos y clínicos, el panobinostat tiene la capacidad de prolongar el intervalo QT. No se recomienda el uso simultáneo de antiarrítmicos (como la amiodarona, la disopiramida, la procainamida, la quinidina y el sotalol, entre otros) y de otros medicamentos capaces de prolongar el intervalo QT (como la cloroquina, la halofantrina, la claritromicina, la metadona, el moxifloxacino, el bepridil y la pimozida, entre otros). Se ha de tener cautela a la hora de usar antieméticos capaces de prolongar el intervalo QT, como el dolasetrón, el ondasetrón y el tropisetrón (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Embarazo

Resumen del riesgo:

Farydak puede tener efectos nocivos sobre el feto cuando se administra a una mujer embarazada. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debe informarse a la paciente del riesgo que comporta para el feto si se utiliza Farydak durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras está siendo tratada con el fármaco.

Los estudios de la toxicidad para la función reproductora en las ratas y los conejos han puesto de manifiesto que Farydak indujo una toxicidad embriofetal, así como teratogenia. Se observó un aumento de la incidencia de malformaciones en las ratas y en los conejos tras la exposición prenatal a Farydak a concentraciones iguales o inferiores a la exposición que se produce en el ser humano con el empleo de la dosis máxima recomendada (20 mg).

Datos obtenidos en animales:

En los estudios de desarrollo embriofetal, se administró panobinostat por vía oral tres veces por semana durante el periodo de organogénesis a hembras de rata (30, 100 y 300 mg/kg) y de conejo preñadas (10, 40 y 80 mg/kg). En las ratas, se observó una toxicidad materna, incluso con muertes, a dosis iguales o superiores a 100 mg/kg/día. Se produjo una toxicidad embriofetal con la dosis de 30 mg/kg (la única dosis con la que hubo fetos vivos). Dicha toxicidad consistió en malformaciones y anomalías fetales, como paladar hendido, cola corta, vértebras presacras supernumerarias y costillas supernumerarias. La dosis de 30 mg/kg produjo una exposición (AUC) de aproximadamente el triple de la exposición alcanzada en el ser humano con la dosis de 20 mg. En las hembras de conejo, se observó una toxicidad materna, incluso con muertes, a dosis iguales o superiores a 80 mg/kg/día. Se produjeron pérdidas previas o posteriores a la implantación con todas las dosis evaluadas. La toxicidad embriofetal consistió en una disminución del peso fetal con dosis iguales o superiores a 40 mg/kg y en malformaciones (ectrodactilia, comunicación interventricular cardíaca, interrupción del arco aórtico, ausencia de vesícula biliar y osificación craneal irregular) a la dosis de 80 mg/kg. En conejos, la dosis de 40 mg/kg motiva una exposición sistémica de aproximadamente 4 veces la exposición alcanzada en el ser humano, y la dosis de 80 mg/kg motiva una exposición de 7 veces la existente en el ser humano con el empleo de la dosis de 20 mg.

Lactancia

No se sabe si el panobinostat se elimina o no en la leche materna. No existen datos respecto a los efectos de Farydak sobre el niño lactante ni respecto a los efectos de Farydak sobre la producción de leche. Puesto que muchos fármacos se eliminan en la leche materna, y dada la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas en los lactantes con el empleo de Farydak, a las mujeres en periodo de lactancia se les debe advertir de los posibles riesgos que ello comporta para el niño. Es preciso tener en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia materna para el desarrollo y la salud, junto con la necesidad clínica del tratamiento con Farydak en la madre y todo posible efecto adverso sobre el lactante derivado del empleo de Farydak o del estado de salud subyacente de la madre.

Mujeres y hombres con capacidad reproductora

Prueba de embarazo:

En las mujeres con capacidad reproductora y sexualmente activas debe realizarse una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Farydak.

Anticoncepción:

Debe advertirse a las mujeres con capacidad reproductora de que los estudios realizados en animales han indicado que Farydak es nocivo para el feto en desarrollo. Las mujeres con capacidad reproductora y sexualmente activas deben utilizar un método anticonceptivo eficaz (métodos que comporten una tasa de embarazos inferior al 1%) durante el tratamiento con Farydak y en los 3 meses siguientes a la suspensión de este tratamiento.

Los hombres sexualmente activos que reciben tratamiento con Farydak deben utilizar un preservativo durante la relación sexual con mujeres con capacidad reproductora o con mujeres embarazadas, así como durante los 6 meses siguientes a la detención del tratamiento con Farydak con objeto de evitar la concepción o el efecto nocivo embriofetal. Las parejas femeninas de hombres sexualmente activos deben utilizar también un método anticonceptivo eficaz (métodos que comporten una tasa de embarazos inferior al 1%) durante el tratamiento y durante los 6 meses siguientes a la suspensión del tratamiento con Farydak en su pareja masculina.

Pérdida de fecundidad

Los resultados preclínicos indican que el tratamiento con Farydak puede menoscabar la fecundidad masculina (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

SOBREDOSIS

Se han registrado pocos casos de sobredosis durante los ensayos clínicos. Las reacciones adversas observadas fueron las que cabe esperar del perfil toxicológico del medicamento: trastornos principalmente hemáticos y gastrointestinales tales como trombocitopenia, pancitopenia, diarrea, náuseas, vómitos y anorexia. En caso de sobredosis, se debe emprender una monitorización cardíaca y una evaluación de las cifras de electrolitos y trombocitos y, si fuera necesario, se debe administrar un tratamiento de apoyo. No se sabe si el panobinostat es dializable.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Grupo farmacoterapéutico: otros antineoplásicos.

Modo de acción

El panobinostat, un derivado de la clase de los ácidos hidroxámicos, es un paninhibidor potente de las desacetilasas de las clases I y II (IDAC) que posee actividad antitumoral. Los IDAC constituyen una nueva clase de agentes antineoplásicos que combaten las alteraciones epigenéticas mediante la modulación de la expresión génica. Las histona-desacetilasas (HDAC) catalizan la eliminación de grupos acetilo de los residuos de lisina de las histonas y de algunas proteínas no histónicas. La inhibición de la actividad de HDAC da lugar a un aumento de la acetilación de las proteínas histonas, y esta modificación epigenética produce una relajación de la cromatina que conduce a una activación de la transcripción. Se ha visto que el panobinostat inhibe la proliferación de diversas líneas celulares malignas en concentraciones nanomolares bajas *in vitro*. Además, la exposición al panobinostat induce la activación del promotor del p21 (inhibidor de la cinasa ciclino-dependiente, de 21 kDa), que es un mediador clave de la detención en la fase G1 y la diferenciación. El tratamiento de células malignas con panobinostat produce un aumento dosidependiente de la acetilación de las histonas H3 y H4, incluso en concentraciones nanomolares bajas, lo cual demuestra la potencia de tal inhibición. Los experimentos *in vitro* indican que el panobinostat combate selectivamente las células malignas y ofrece un margen terapéutico potencialmente favorable durante el tratamiento antineoplásico. Además, en los estudios de eficacia *in vivo*, en los que se observó una disminución de la masa tumoral gracias al tratamiento con panobinostat, los tejidos tumorales extraídos de xenoinjertos murinos presentaban concentraciones altas de histonas acetiladas. Estos resultados revelan que la actividad antitumoral del panobinostat se acompaña de una inhibición de las histona-desacetilasas *in vivo*.

Farmacodinamia

El panobinostat inhibe una gran variedad de enzimas desacetilasas, tanto histona-desacetilasas como muchas otras desacetilasas de proteínas no histónicas que participan en la oncogénesis (como los factores de transcripción p53 y HIF- α 1, la tubulina α del citoesqueleto y la chaperona HSP90). Las histonas están implicadas en modificaciones epigenéticas que pueden provocar cáncer. Se ha visto que las proteínas no histónicas reguladas por desacetilasas modulan la proliferación y las vías de supervivencia de las células malignas y pueden ser dianas tan importantes como las histonas en el tratamiento del cáncer.

Los efectos ulteriores de la inhibición de las desacetilasas por parte del panobinostat en varias proteínas clave pueden aumentar la actividad de genes oncosupresores (p21 y p27) o fomentar la polimerización de los microtúbulos, que se asocia a anomalías mitóticas y a una disminución de la supervivencia, la motilidad y la invasión de las células. Además, el panobinostat (IDAC) inhibe la desacetilasa de la HSP90, lo cual produce una mayor acetilación de la HSP90, una inhibición de la actividad de esta chaperona y una mayor degradación de las oncoproteínas asociadas. En resumen, el panobinostat es un paninhibidor de desacetilasas que afecta a diversos marcadores oncológicos (p.ej., p53 y HIF- α 1, HSP90, la tubulina α y las histonas). La inhibición de desacetilasas puede, en última instancia, provocar la detención del ciclo celular y apoptosis, así como reducciones en la motilidad e invasión celular, la angiogénesis y la proliferación y supervivencia celular.

Farmacocinética

Absorción

El panobinostat se absorbe rápidamente y su $T_{m\acute{a}x}$ se alcanza en un plazo de dos horas tras su administración oral en pacientes con cáncer avanzado. Su biodisponibilidad oral absoluta es de 21% aproximadamente y posee una farmacocinética lineal en la gama de dosis de 10 a 80 mg.

La exposición general al panobinostat y la variabilidad interindividual permanecen inalteradas en presencia o ausencia de alimentos, pero la $C_{m\acute{a}x}$ se reduce en un 45% y el $T_{m\acute{a}x}$ se prolonga entre 1,5 y 2,5 horas cuando se consumen alimentos (ya sea un desayuno normal o un desayuno rico en grasas). Dado que la comida no altera la biodisponibilidad general (AUC) del panobinostat, éste puede administrarse con alimentos en los pacientes con cáncer.

Distribución

Una proporción considerable del panobinostat (el 89% aproximadamente) se halla unido a proteínas del plasma humano. Su fracción en los eritrocitos es de 0,60 *in vitro*, con independencia de la concentración. Se considera que la unión a proteínas afecta poco la disponibilidad del panobinostat para fijarse a sus dianas y que no es probable que éste desplace a compuestos que se hallan extremadamente unidos a proteínas.

Biotransformación y metabolismo

El panobinostat es objeto de un extenso metabolismo. Las reacciones metabólicas que más participan en su biotransformación son la reducción, la hidrólisis, la oxidación y la glucuronidación. El metabolismo oxidativo del panobinostat desempeña un papel menos destacado; cerca del 40% de la dosis se elimina por esta vía. El citocromo P450 3A4 (CYP3A4) es la principal enzima oxidativa; los citocromos CYP2D6 y 2C19 apenas intervienen en la oxidación.

El panobinostat representa el 6-9% de la exposición plasmática relacionada con el fármaco. Se considera que el compuesto original es responsable de toda la actividad farmacológica del panobinostat.

Eliminación

Después de administrar una dosis oral única de [^{14}C] panobinostat a pacientes, el 29-51% de la radioactividad administrada se excreta en la orina y el 44-77% se elimina en las heces. El panobinostat inalterado representa <2,5% de la dosis en la orina y <3,5% de la dosis en las heces. El resto son metabolitos. La depuración renal aparente del panobinostat (CL_R/F) varía entre 2,4 y 5,5 l/h. La semivida de eliminación terminal del panobinostat fue de unas 31 horas en el estudio hADME.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

El panobinostat no ha sido evaluado en pacientes con mieloma múltiple menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

En el estudio clínico de fase III, 162 de los 387 pacientes (del grupo del panobinostat) eran mayores de 65 años. En el conjunto de estudios del panobinostat en monoterapia, la exposición plasmática al panobinostat en los pacientes de hasta 65 años resultó similar a la de los pacientes mayores de 65 años en la gama de dosis de 10 a 80 mg. La depuración plasmática aparente del panobinostat fue de 150,6 (70,3%) l/hr en 122 pacientes de hasta 65 años y de 171,0 (62,8%) L/hr en 86 pacientes mayores de 65 años.

Pacientes con disfunción hepática

El efecto de la disfunción hepática sobre la farmacocinética del panobinostat fue evaluado en un estudio de fase I en el que participaron 24 enfermos de cáncer con grados diversos de disfunción hepática. La disfunción hepática leve o moderada –según la clasificación del Programa de Evaluación de Terapias Antineoplásicas (CTEP) del NCI (Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU.)– aumentó la exposición plasmática al panobinostat en un 43 o 105%, respectivamente, sin ningún impacto aparente en los perfiles toxicológicos de los pacientes. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con disfunción hepática grave (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pacientes con disfunción renal

El efecto de la disfunción renal sobre la farmacocinética del panobinostat se evaluó en un estudio de fase I en 37 pacientes con tumores sólidos avanzados y grados distintos de funcionamiento renal. La disfunción renal (leve, moderada o grave, según la depuración de creatinina al inicio) no aumentó la exposición plasmática al panobinostat en ninguno de los grupos con disfunción leve, moderada o grave. No se recomienda modificar la dosis cuando se administre FARYDAK a estos pacientes (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Eficacia clínica en pacientes con mieloma múltiple en recaída o en recaída y refractario (estudio D2308)

La eficacia y la seguridad del panobinostat en combinación con bortezomib y dexametasona se evaluaron en un estudio de fase III, aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con placebo y multicéntrico en pacientes con mieloma múltiple en recaída o en recaída y refractario que habían recibido 1-3 líneas de terapias previas.

Los pacientes recibieron panobinostat (20 mg/día), por vía oral, una vez al día, tres veces por semana, en combinación con bortezomib (1,3 mg/m² inyectados por vía intravenosa) y dexametasona (20 mg), según un plan de dos semanas de tratamiento y una semana de reposo. Se administraron como máximo 16 ciclos de tratamiento (véase la Tabla 8).

Un total de 768 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en proporción 1:1 al grupo del panobinostat, bortezomib y dexametasona ($n=387$) o al grupo del placebo, bortezomib y dexametasona ($n=381$), estratificándolos según si habían recibido bortezomib o no antes (Sí [$n=336$; 43,8%], No [$n=432$; 56,3%]) y el número de líneas de terapia antimielómicas previas (1 línea previa [$n=352$; 45,8%] o 2-3 líneas previas [$n=416$; 54,2%]). Las características demográficas y basales de la enfermedad estaban equilibradas y eran comparables entre los grupos del estudio.

La edad mediana era de 63 años (rango de edades: 28-84 años); el 42,1% de los pacientes eran mayores de 65 años. El 53,0% de los pacientes era de sexo masculino. La población blanca constituía el 65,0% de la población del estudio, la asiática, el 30,2% y la negra, el 2,9%. La puntuación en la escala del ECOG de evaluación del estado funcional era de 0-1 en el 93% de los pacientes. El número mediano de terapias previas era de 1,0. Más de la mitad (57,2%) de los pacientes habían tenido un trasplante anterior de células madre y el 62,8% de los pacientes sufrían una recaída tras haber recibido un tratamiento antineoplásico anterior (p.ej., melfalán 79,6%, dexametasona 81,1%, talidomida 51,2%, ciclofosfamida 45,3%, bortezomib 43,0%, combinación de bortezomib y dexametasona 37,8% y lenalidomida 20,4%). Más de un tercio (el 35,8%) de los pacientes sufrían una recaída y eran refractarios al tratamiento previo.

La duración mediana del seguimiento fue de 28,75 meses en el grupo del panobinostat, bortezomib y dexametasona y de 29,4 meses en el del placebo, bortezomib y dexametasona.

El criterio de valoración principal fue la supervivencia sin progresión (SSP) según los criterios modificados de la Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y de Médula Ósea (EBMT) y según la evaluación del investigador. En el conjunto de todos los pacientes, la SSP basada en la población completa de análisis (PCA) difería de forma estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento ($p < 0,0001$ en la prueba del orden logarítmico estratificada), con una reducción estimada del riesgo del 37% en el grupo del panobinostat, bortezomib y dexametasona en comparación con el del placebo, bortezomib y dexametasona (cociente de riesgos instantáneos o *hazard ratio*: 0,63 [IC del 95%: 0,52, 0,76]). La SSP mediana (IC del 95%) fue de 12,0 meses (10,3 - 12,9) y de 8,1 meses (7,6 - 9,2), respectivamente.

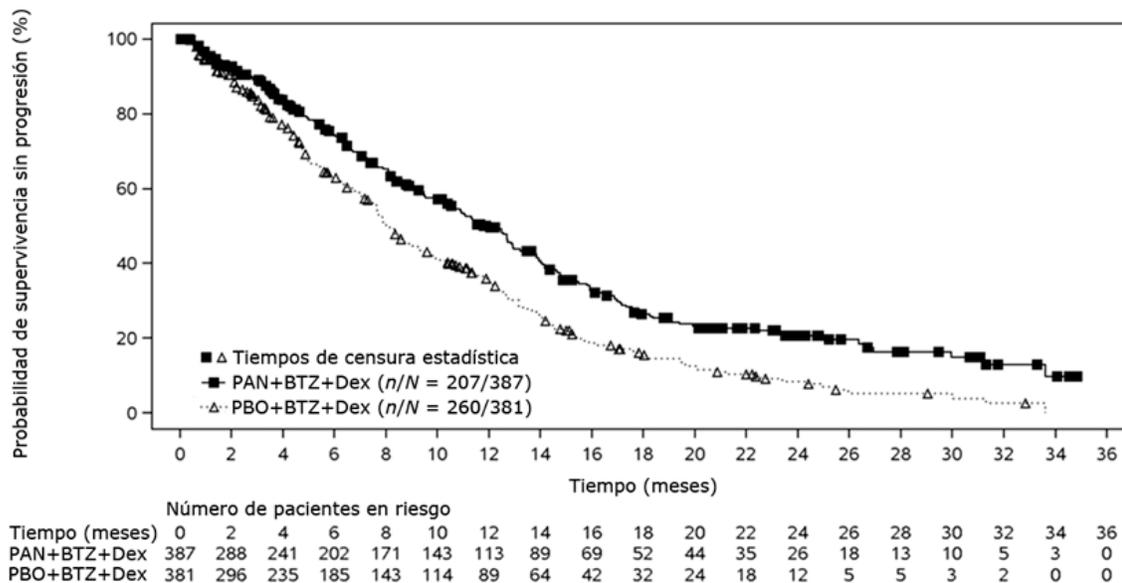
La supervivencia sin progresión se resume en la Tabla 8 y la curva de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión se proporciona en la Figura 2.

Tabla 8 Supervivencia sin progresión según los criterios modificados de la EBMT

	Panobinostat + bortezomib +Dex N=387	Placebo + bortezomib +Dex N=381	HR [IC del 95%] PAN+BTZ+Dex/ PBO+BTZ+Dex	Valor de p
Acontecimientos relacionados con la SSP -%	53,5%	68,2%	0,63 [0,52;0,76]	<0,0001
Progresión de la enfermedad	42,4%	60,6%		
Recaída tras RC	5,2%	3,9%		
Muerte	5,9%	3,7%		
Censurados estadísticamente - (%)	46,5%	31,8%		
Estimaciones de Kaplan-Meier [IC del 95%] (meses)				
Mediana de SSP (meses)	12,0	8,1		
[IC del 95%]	[10,3, 12,9]	[7,6, 9,2]		

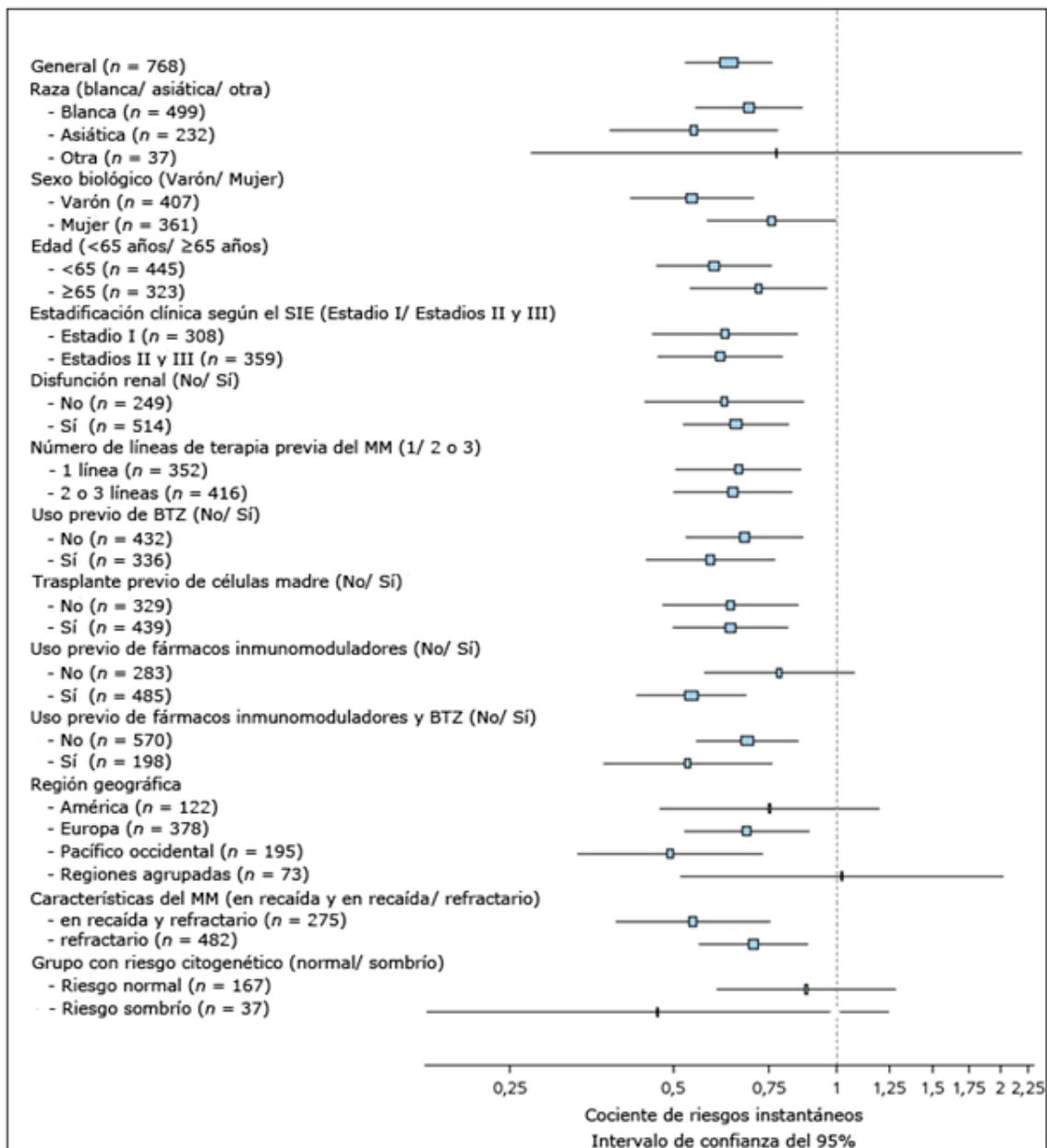
El cociente de riesgos instantáneos (HR) se calcula a partir del modelo estratificado de Cox.
El valor de p bilateral se calcula a partir de la prueba del orden logarítmico estratificada.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión (criterios modificados de la EBMT)



Los cocientes de riesgos instantáneos (HR) basados en el análisis por subgrupos predefinidos favorecen al grupo del panobinostat y evidencian un beneficio para el paciente, con independencia del sexo, la raza, los tratamientos previos (es decir, BTZ, fármaco inmunomodulador [FIM], trasplante de células madre), la enfermedad (en recaída o en recaída y refractaria), la edad y el riesgo citogenético (véase la Figura 3).

Figura 3 Diagrama de bosque por subgrupos



El criterio secundario clave fue la supervivencia general (SG). Todavía no se ha alcanzado el número definitivo de acontecimientos relacionados con la SG. En un segundo análisis intermedio de la SG realizado después de que se hubieran observado 359 (86,5%) de los 415 eventos relacionados con la SG establecidos como objetivo para el análisis final de la SG, la SG mediana fue de 38,24 meses en el grupo de tratamiento con panobinostat + bortezomib + dexametasona y de 35,38 meses en el grupo de placebo + bortezomib + dexametasona.

En el momento en que se efectuó el análisis final de la SSP se habían registrado 134 acontecimientos relacionados con la SG (34,6%) en el grupo del panobinostat, el bortezomib y la dexametasona y 152 (39,9%) en el del placebo, bortezomib y dexametasona. La SG mediana (IC del 95%) fue de 33,64 meses (31,34, NE) y de 30,39 meses (26,87, NE), respectivamente.

La tasa de respuesta general, según los criterios modificados de la EBMT y la evaluación del investigador, fue del 60,7% en el grupo del panobinostat, bortezomib y dexametasona, y del 54,6%, en el del placebo, bortezomib y dexametasona. El porcentaje de respuestas completas [RC]/respuestas casi completas [RcC] (IC del 95%) fue del 27,6% en el grupo del panobinostat, bortezomib y dexametasona, y del 15,7% en el grupo del placebo, bortezomib y dexametasona.

El tiempo mediano transcurrido hasta obtener una respuesta fue de 1,51 meses en el grupo del panobinostat, bortezomib y dexametasona y de 2,0 meses en el del placebo, bortezomib y dexametasona.

La duración de la respuesta fue de 13,14 y 10,87 meses en el grupo del panobinostat, bortezomib y dexametasona y en el grupo del placebo, bortezomib y dexametasona, respectivamente.

Eficacia clínica en pacientes con mieloma múltiple refractario a bortezomib (estudio DUS71)

El estudio DUS71 fue un ensayo clínico de fase II, bifásico, realizado en un solo grupo de personas, sin enmascaramiento y multicéntrico, del panobinostat oral (20 mg) combinado con bortezomib i.v. (1,3 mg/m²) y dexametasona oral (20 mg), en el que participaron 55 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario, que eran refractarios al bortezomib (BTZ) y habían recibido al menos dos líneas de terapia previas. Los pacientes debían estar expuestos a un FIM (lenalidomida o talidomida). La refractoriedad al bortezomib se definió como una «progresión de la enfermedad dentro de los 60 días posteriores a la última línea de tratamiento con bortezomib».

El objetivo principal del estudio fue evaluar la tasa de respuesta general (TRG) al cabo de 8 ciclos de tratamiento según los criterios modificados de la EBMT.

Los pacientes habían recibido múltiples regímenes con anterioridad (entre 2 y 11; mediana: 4). Los 55 pacientes habían sido tratados anteriormente con bortezomib y al menos un FIM (lenalidomida: 98,2%, talidomida: 69,1%). La mayoría de los pacientes había recibido un trasplante previo (el 63,6%).

La duración mediana de la exposición al tratamiento del estudio fue de 4,6 meses (variación: 0,1-24,1 meses). Los pacientes lograron una TRG (\geq RP) de 34,5% y 52,7% (\geq RM). El tiempo mediano transcurrido hasta la respuesta fue de 1,4 meses y la duración mediana de la respuesta fue de 6,0 meses. La SG mediana fue de 17,5 meses.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Seguridad farmacológica

Los estudios de seguridad farmacológica indican que es poco probable que el panobinostat interfiera las funciones vitales del aparato respiratorio y del sistema nervioso central. Los datos electrofisiológicos *in vitro* y los estudios de telemetría realizados en perros *in vivo* evidenciaron signos constantes de prolongación del QT.

Carcinogenia y mutagenia

No se han efectuado estudios de carcinogenia con el panobinostat. Se ha visto que tiene poder mutágeno en la prueba de Ames, que produce una endorreduplicación (cromosómica) en linfocitos de la sangre periférica humana *in vitro* y lesiones del ADN en un ensayo COMET *in vivo* (electroforesis de células individuales en microgel de agarosa) efectuado en células L5178Y de linfoma murino, atribuibles al modo de acción farmacológico.

Embarazo

Los datos en animales indican que es bastante probable que FARYDAK aumente el riesgo de muerte fetal y de anomalías óseas durante el desarrollo. Los estudios de reproducción en ratas preñadas a las que se administró el medicamento por vía oral evidenciaron letalidad embriofetal, un aumento de variantes y anomalías óseas (vértebras supernumerarias, costillas supernumerarias y aumento de variantes óseas menores), en dosis que también eran tóxicas para la progenitora, y disminuciones del peso corporal fetal. La dosis máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) en ratas preñadas fue de 10 mg/kg/día.

Los estudios de reproducción se realizaron en ratas y conejas preñadas que recibieron dosis orales hasta 38 veces mayores que la dosis humana recomendada. Se observaron letalidad embriofetal y un aumento de anomalías óseas (esternebras supernumerarias, costillas supernumerarias y aumento de variantes óseas menores, retraso de la osificación y variantes de las esternebras). También se observó una disminución del peso corporal fetal y toxicidad materna. La dosis máxima sin observación de estos efectos (NOAEL) en conejas preñadas fue de 10 mg/kg/día.

No se han evaluado los efectos del panobinostat sobre el parto y el crecimiento y la maduración posnatales en estudios con animales.

Fecundidad

En un estudio de fecundidad oral realizado en ratas, se administraron dosis de 10, 30 y 100 mg/kg de panobinostat a hembras 3 veces por semana (los días 1, 3 y 5) durante 2 semanas antes del apareamiento, luego durante el período de apareamiento y los días 0, 3 y 6 de la gestación. Con dosis ≥ 30 mg/kg se observó un aumento de resorciones tempranas en las ratas hembras. Con esas dosis se observó asimismo un menor consumo materno de alimentos y una disminución del peso corporal, lo que pudo haber contribuido a tal efecto. La dosis (máxima) sin que se observaran efectos sobre la fecundidad materna fue de 10 mg/kg. En el mismo estudio de fecundidad no se observaron efectos en la fecundidad masculina cuando el panobinostat se administró por vía oral durante 4 semanas (misma dosis y mismo régimen). No obstante, en los estudios de toxicidad oral con dosis repetidas de 4 y 13 semanas de duración efectuados en perros a los que se administraron dosis de 1,5 mg/kg y de entre 1,5 y 1,0 mg/kg se apreció atrofia prostática acompañada de un menor número de gránulos secretores, degeneración testicular, oligospermia y un aumento de residuos epididimarios. Estos efectos no revertían por completo tras un período de recuperación de 4 semanas. Por consiguiente, también es necesario advertir a los varones de los posibles riesgos para la fecundidad.

Estudios de toxicidad con dosis repetidas

Tras la administración de panobinostat a ratas y perros, los sistemas más afectados por efectos tóxicos fueron el eritropoyético, el mielopoyético y el linfático. En perros que recibieron dosis $\geq 1,5$ mg/kg se observaron trastornos gastrointestinales, a saber, diarrea, dilatación de pequeñas criptas intestinales con residuos necróticos y células inflamatorias, y necrosis de células aisladas del epitelio de la región cardial del estómago, y en los estudios de desarrollo embriofetal de ratas (con dosis ≥ 100 mg/kg/día) y conejos (con dosis ≥ 80 mg/kg/día) que recibieron el medicamento a diario de forma consecutiva se apreciaron lesiones ulcerosas en el tracto intestinal.

Los estudios por vía oral de 13 semanas en ratas y perros revelaron alteraciones en hormonas tiroideas, por ejemplo, disminuciones de la triyodotironina (T_3) con dosis ≥ 10 mg/kg en ratas y de 1,5-1,0 mg/kg en perros, y disminuciones de la tiroxina (T_4) (machos) y de la tirotropina (TSH) (hembras) con dosis de 100 mg/kg en ratas.

Alteraciones histopatológicas observadas en los estudios con animales

Tanto en ratas como en perros se observaron alteraciones histopatológicas y funcionales de la glándula tiroidea, por ejemplo, disminuciones del coloide folicular y vacuolación epitelial en los estudios de 4 semanas por vía oral con dosis de $\geq 0,15$ mg/kg en perros, o aumentos dosidependientes de la hipertrofia folicular tiroidea al cabo de 26 semanas de tratamiento con dosis ≥ 10 mg/kg en ratas. En una rata del estudio de 26 semanas también se observó un adenoma benigno de células foliculares tiroideas con dosis de 75 mg/kg. La ausencia de aumentos importantes y sostenidos de la TSH, unida al hecho de que el panobinostat ejerce efectos citostáticos o citotóxicos en la glándula tiroidea, indican que es improbable que el adenoma se debiera al panobinostat. También se apreció hiperostosis de la cavidad femoral con dosis de 100 mg/kg en ratas.

CONSERVACIÓN

Precauciones especiales de conservación

Véase la caja plegable.

No conservar a temperaturas superiores a 30°.

FARYDAK no debe utilizarse después de la fecha de caducidad marcada («EXP») en el envase.

FARYDAK debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Ningún requisito en especial.

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

Tarjeta de cumplimiento

<p>FARYDAK (panobinostat) se administra por vía oral los días 1, 3, 5, 8, 10 y 12 de un ciclo de 21 días, asociado a bortezomib y dexametasona. Tome todos los medicamentos exactamente como se lo ha prescrito el médico.</p> <p>Instrucciones para utilizar la tabla de la derecha: En las columnas de las semanas 1 y 2, escriba la fecha de los días en los que toma el tratamiento.</p>	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3
	Día 1	Día 8	Período de reposo. No tome FARYDAK
	Día 2	Día 9	
	Día 3	Día 10	
	Día 4	Día 11	
	Día 5	Día 12	
	Día 6	Día 13	
	Día 7	Día 14	

Fabricante:

Ver envase secundario

Prospecto internacional

Información publicada en: Octubre 2015

® = marca registrada