

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

ZOLINZA®

Vorinostat 100 mg

Cápsulas – Vía oral

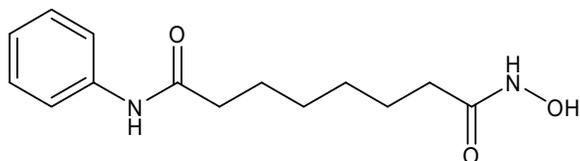
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

Cada cápsula contiene: **Vorinostat 100 mg**. Excipientes: Celulosa microcristalina 44,33 mg; Croscarmelosa sódica 4,50 mg; Estearato de magnesio 1,17 mg; Cápsula dura de gelatina blanca N° 3.

ZOLINZA contiene vorinostat, que se describe químicamente como *N-hidroxi-N'-feniloctanediamida*.

La fórmula empírica es C₁₄H₂₀N₂O₃. El peso molecular es 264,32 y la fórmula estructural es:



Vorinostat es un polvo blanco a naranja claro. Es muy ligeramente soluble en agua, ligeramente soluble en etanol, isopropanol y acetona, libremente soluble en dimetilsulfóxido e insoluble en cloruro de metileno. No tiene centros quirales y no es higroscópico. La calorimetría diferencial de barrido osciló entre 161,7 (endoterma) y 163,9 °C. El pH de las soluciones de agua saturada de la sustancia farmacológica vorinostat fue 6,6. Se determinó que el pKa del vorinostat era 9,2.

ACCION TERAPÉUTICA

ZOLINZA (Vorinostat) es un miembro de una nueva clase de agentes antineoplásicos llamados inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC). HDACs catalizan la remoción de los grupos acetilo de los residuos de lisina de las proteínas, incluyendo las histonas.

Según Código ATC se clasifica como L01XX38 – Otros Agentes Antineoplásicos.

INDICACIONES

ZOLINZA está indicado para el tratamiento de manifestaciones cutáneas en pacientes con Linfomas Cutáneos de Células T (CTCL) quienes tienen enfermedad progresiva, persistente o recurrente durante o después de dos terapias sistémicas.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Vorinostat inhibe la actividad enzimática de histonas deacetilasas HDAC1, HDAC2 y HDAC3 (Clase I) y HDAC6 (Clase II) a una concentración nanomolar (IC₅₀<86 nM). Estas enzimas catalizan la eliminación de grupos acetilo de los residuos de lisina de proteínas, incluidas las histonas y los factores de transcripción. En algunas células cancerígenas, existe una sobreexpresión de HDACs, o un reclutamiento aberrante de HDACs a factores de transcripción oncogénicos que causan hipoacetilación de las histonas nucleosomales centrales. La hipoacetilación de las histonas está asociada con una estructura de la cromatina condensada y la represión de la transcripción génica. La inhibición de la actividad HDAC permite la acumulación de grupos acetilo en los residuos de lisina de la histona lo que resulta en una estructura de cromatina abierta y la activación

transcripcional. In vitro, vorinostat provoca la acumulación de histonas acetiladas e induce la detención del ciclo celular y/o apoptosis de algunas células transformadas. El mecanismo del efecto antineoplásico de vorinostat no se ha caracterizado completamente.

Farmacocinética

Absorción

Se evaluó la farmacocinética de vorinostat en 23 pacientes con cáncer avanzado refractario o en recaída.

Después de la administración oral de una dosis única de 400 mg de vorinostat con un alimento alto en grasa, la desviación estándar media \pm del área bajo la curva (AUC) y de la concentración sérica máxima ($C_{m\acute{a}x}$), y el tiempo mediano (rango) para la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$) fueron $5,5 \pm 1,8 \mu\text{M} \cdot \text{h}$, $1,2 \pm 0,62 \mu\text{M}$ y 4 (2-10) horas, respectivamente.

En estado de ayuno, la administración oral de una dosis única de 400 mg de vorinostat resultó en un AUC y $C_{m\acute{a}x}$ promedio y a un $T_{m\acute{a}x}$ mediano de $4,2 \pm 1,9 \mu\text{M} \cdot \text{h}$, $1,2 \pm 0,35 \mu\text{M}$ y 1,5 (0,5-10) horas, respectivamente. Por la tanto, la administración oral de vorinostat con un alimento alto en grasa provocó un incremento (33%) en la extensión de absorción y una disminución modesta en la tasa de absorción (el $T_{m\acute{a}x}$ se retardó 2,5 horas) en comparación con el estado en ayuno. Sin embargo, no se espera que estos pequeños efectos sean clínicamente significativos. En ensayos clínicos de pacientes con CTCL, vorinostat se administró con los alimentos.

En estado estacionario, con alimentos, la administración oral de múltiples dosis de 400 mg de vorinostat resultó en un AUC y $C_{m\acute{a}x}$ promedio y un $T_{m\acute{a}x}$ mediano de $6,0 \pm 2,0 \mu\text{M} \cdot \text{h}$, $1,2 \pm 0,53 \mu\text{M}$ y 4 (0,5-14) horas, respectivamente.

Distribución

Vorinostat se liga aproximadamente 71% a las proteínas plasmáticas humanas en un rango de concentraciones de 0,5 a 50 $\mu\text{g/ml}$.

Metabolismo

Las principales vías de metabolismo de vorinostat involucran glucuronidación e hidrólisis seguido de β -Oxidación. Se midieron los niveles séricos humanos de dos metabolitos, el O-glucurónido de vorinostat y el ácido 4-anilino-4-oxobutanóico. Ambos metabolitos son farmacológicamente inactivos. Comparado con vorinostat, las exposiciones séricas promedio en estado estacionario en humanos del O-glucurónido de vorinostat y del ácido 4-anilino-4-oxobutanóico son aproximadamente 4 y 13 veces más altas, respectivamente.

Estudios *in vitro* que emplean microsomas hepáticos humanos indican una biotransformación insignificante por parte de los citocromos P450 (CYP).

Eliminación

Vorinostat se elimina principalmente por el metabolismo, con una recuperación inferior al 1% de la dosis como fármaco inalterado en la orina, lo que indica que la excreción renal no tiene un papel en la eliminación de vorinostat. La recuperación urinaria promedio de dos metabolitos farmacológicamente inactivos en estado estacionario fue de $16 \pm 5,8\%$ de la dosis de vorinostat como el O-glucurónido de vorinostat, y de $36 \pm 8,6\%$ de la dosis de vorinostat como ácido 4-anilino-4-oxobutanóico. El promedio de la recuperación urinaria total de vorinostat y de estos dos metabolitos promedió $52 \pm 13,3\%$ de la dosis de vorinostat. La vida media terminal promedio ($t_{1/2}$) fue $\sim 2,0$ horas tanto para vorinostat como para el metabolito O-glucurónido, mientras que la del metabolito ácido 4-anilino-4-oxobutanóico fue de 11 horas.

Poblaciones Especiales

Sexo, raza y edad

En base a un análisis exploratorio de datos limitados, el sexo, la raza y la edad no parecen tener efectos significativos en la farmacocinética de vorinostat.

Población pediátrica

No se evaluó vorinostat en pacientes <18 años de edad.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de una dosis única de 400 mg de ZOLINZA se evaluó en pacientes con cánceres no CTCL con diversos grados de insuficiencia hepática. El AUC promedio de vorinostat en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina > 1 a 1,5 x ULN o AST > ULN pero bilirrubina ≤ ULN) y moderada (bilirrubina 1,5 a ≤ 3 x ULN) aumentó en un 50% en comparación con el AUC de vorinostat en pacientes con función hepática normal. El AUC medio de vorinostat en pacientes con insuficiencia hepática severa (bilirrubina > 3 x ULN) aumentó en un 66% en comparación con el AUC de pacientes con función hepática normal.

La seguridad de las dosis diarias múltiples de ZOLINZA también se evaluó en pacientes con cánceres no CTCL con diversos grados de insuficiencia hepática. La dosis más alta estudiada en insuficiencia hepática leve, moderada y grave fue de 400, 300 y 200 mg diarios, respectivamente. La incidencia de reacciones adversas de grado 3 o 4 fue similar entre los grupos de función hepática. La reacción adversa de grado 3 o 4 más común fue trombocitopenia.

Reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No hay datos suficientes en pacientes con insuficiencia hepática severa como para recomendar una modificación de la dosis (ver Posología y forma de administración y Uso en poblaciones especiales).

Insuficiencia renal

No se evaluó vorinostat en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, la excreción renal no tiene un papel en la eliminación de vorinostat.

Efectos farmacocinéticos de vorinostat sobre otros agentes

Vorinostat no es un inhibidor de enzimas que metabolizan fármacos (CYP) en microsomas hepáticos humanos a concentraciones máximas en el estado estacionario a dosis de 400 mg (C_{max} de 1,2 μ M vs IC_{50} >75 μ M). Estudios de expresión de genes en hepatocitos humanos detectaron cierto potencial de supresión de las actividades del CYP2C9 y del CYP3A4 por vorinostat a concentraciones más altas (≥ 10 μ M) que las farmacológicamente relevantes. Por lo tanto, no se espera que vorinostat afecte la farmacocinética de otros agentes. Debido a que vorinostat no se elimina a través de las vías del CYP, se espera que vorinostat no esté sujeto a interacciones farmacológicas cuando se administra de manera concomitante con fármacos conocidos como inhibidores o inductores del CYP. No obstante, no se han realizado estudios clínicos formales para evaluar las interacciones farmacológicas con vorinostat.

Los estudios *in vitro* indican que vorinostat no es un sustrato de la glicoproteína-P humana (P-gp). Además, vorinostat no tiene efecto inhibitorio en la P-gp humana mediadora del transporte de vinblastina (un marcador de sustrato P-gp) a concentraciones de hasta 100 μ M. Así, es poco probable que vorinostat inhiba la P-gp a las concentraciones farmacológicamente relevantes en humanos de 2 μ M ($C_{máx.}$).

Farmacodinamia

Electrofisiología Cardíaca

Un estudio randomizado, controlado con placebo, parcialmente ciego, cruzado de dos periodos, en 24 pacientes con cáncer avanzado fue realizado para evaluar los efectos de una única dosis de 800 mg de vorinostat en el intervalo QTc. Este estudio se realizó para evaluar el efecto de vorinostat en la repolarización ventricular. El límite superior del intervalo de confianza de 90% del cambio promedio ajustado con placebo del

intervalo QTc respecto al inicio fue inferior al 10 mseg en todos los puntos de tiempo durante 24 horas. En base a resultados del estudio, la administración de una dosis única de 800 mg de vorinostat no parece prolongar el intervalo QTc en pacientes con cáncer avanzado; sin embargo, el estudio no incluyó un control positivo para demostrar la sensibilidad del ensayo. En el estado de ayuno, la administración oral de una dosis única de 800 mg de vorinostat dio como resultado un AUC y una C_{máx} medios y una T_{max} mediana de 8,6 ± 5,7 μM•hr, 1,7 ± 0,67 μM y 2,1 (0,5-6) horas, respectivamente.

En estudios clínicos en pacientes con CTCL, tres de 86 pacientes con CTCL expuestos a 400 mg una vez al día tuvieron reacciones adversas de Grado 1 (> 450-470 mseg) o 2 (> 470-500 mseg o un aumento de > 60 mseg por encima del nivel basal) de prolongación QTc. En un análisis retrospectivo de tres estudios de Fase 1 y dos de Fase 2, 116 pacientes tuvieron un ECG al comienzo y al menos otro de seguimiento. Cuatro pacientes tuvieron una prolongación QTc Grado 2 (> 470-500 mseg o un aumento de > 60 mseg por encima del nivel basal) y 1 paciente tuvo una prolongación QTc de Grado 3 (> 500 mseg). En 49 pacientes sin CTCL de 3 ensayos clínicos que tuvieron una evaluación completa del intervalo QT, 2 tuvieron mediciones de QTc de > 500 mseg y 1 tuvo una prolongación de QTc de > 60 mseg.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada

La dosis recomendada es 400 mg vía oral una vez al día con las comidas.

El tratamiento debe continuar hasta que no haya evidencia de progresión de la enfermedad o se presente toxicidad inaceptable.

Las cápsulas de ZOLINZA no deben ser abiertas o trituradas (ver Presentación/Almacenamiento).

Modificación de dosis

Por Toxicidad

Si los pacientes son intolerantes a la terapia, la dosis debe ser reducida a 300 mg vía oral una vez al día con las comidas. El esquema de dosis debe ser además, reducido a 300 mg una vez al día con comidas por 5 días consecutivos cada semana, según necesidad.

Insuficiencia hepática

Reducir la dosis inicial a 300 mg por vía oral una vez al día con las comidas en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (bilirrubina 1 a 3 x ULN o ASAT > mayor que ULN). No hay pruebas suficientes para recomendar una dosis inicial para pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina mayor de 3 x ULN) (ver Uso en poblaciones especiales y Farmacología clínica).

CONTRAINDICACIONES

Ninguna

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Tromboembolismo

Se ha reportado tromboembolismo pulmonar en 5% (4/68) de los pacientes recibiendo ZOLINZA, y trombosis venosa profunda. Monitorear los signos y síntomas de estos eventos, particularmente en pacientes con historia previa de eventos tromboembólicos (Ver REACCIONES ADVER-SAS).

Mielosupresión

El tratamiento con ZOLINZA está asociado con trombocitopenia y anemia relacionadas con la dosis. Monitorear los recuentos sanguíneos cada 2 semanas durante los primeros 2 meses de tratamiento y luego mensualmente. Ajustar la dosis o suspender el tratamiento con ZOLINZA según sea clínicamente apropiado (ver Posología y forma de administración, Advertencias y precauciones y Reacciones adversas).

Toxicidad gastrointestinal

Se han reportado molestias gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea (Ver Reacciones adversas) lo cual puede requerir el uso de medicamentos antieméticos o antidiarreicos. Se debe administrar reemplazo de fluidos y electrolitos para prevenir deshidratación (Ver Reacciones adversas). Náuseas, vómitos y diarrea pre-existentes deberán ser adecuadamente controlados antes de iniciar la terapia con ZOLINZA.

Hiperglucemia

Se ha observado hiperglucemia en pacientes que han recibido ZOLINZA y fue severa en el 5% (4/86) de los pacientes (Ver Reacciones adversas). Monitorear la glucosa sérica cada 2 semanas de tratamiento durante los primeros dos meses, y luego mensualmente.

Anormalidades de laboratorio

Realizar pruebas de laboratorio, que incluyan electrolitos séricos, creatinina, magnesio y calcio, cada 2 semanas durante los primeros 2 meses de tratamiento y mensualmente a partir de entonces. Corregir la hipopotasemia y la hipomagnesemia antes de la administración de ZOLINZA. Monitorear el potasio y el magnesio con más frecuencia en pacientes sintomáticos (por ejemplo, pacientes con náuseas, vómitos, diarrea, desequilibrio de líquidos o síntomas cardíacos).

Trombocitopenia severa cuando se combina con otros inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC)

Se ha reportado trombocitopenia severa que conduce a hemorragia gastrointestinal con el uso concomitante de ZOLINZA y otros inhibidores de HDAC (por ejemplo, ácido valpróico). Monitorear los recuentos de plaquetas con más frecuencia (ver Interacciones con otros medicamentos).

Toxicidad embrio-fetal

Basado en hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción, ZOLINZA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos suficientes sobre el uso de ZOLINZA en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado a los medicamentos de defectos de nacimiento importantes y abortos espontáneos. En estudios de reproducción en animales, vorinostat cruzó la placenta y causó resultados de desarrollo adversos en exposiciones aproximadamente 0,5 veces la exposición humana en base a el $AUC_{0-24 \text{ horas}}$. Aconseje a las pacientes mujeres con potencial reproductivo de usar un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de la última dosis. Aconseje a los pacientes masculinos con parejas sexuales femeninas con potencial reproductivo para que utilicen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última dosis (Ver Uso en poblaciones especiales y Farmacología clínica).

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

Resumen de riesgos

Basado en su mecanismo de acción y los resultados de estudios en animales, ZOLINZA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (Ver Farmacología Clínica).

No hay datos suficientes sobre el uso de ZOLINZA en mujeres embarazadas para informar un riesgo de defectos de nacimiento importantes y abortos espontáneos asociado al medicamento. En estudios de reproducción en animales, la administración de vorinostat a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis causó efectos adversos de desarrollo en exposiciones maternas aproximadamente 0,5 veces la exposición humana en base al AUC_{0-24 horas} (ver Datos). Aconseje a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para un feto.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y el aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Datos

Datos de animales

Los resultados de estudios en animales indican que el vorinostat atraviesa la placenta y se encuentra en el plasma fetal en niveles de hasta el 50% de las concentraciones maternas. Se probaron dosis de hasta 50 y 150 mg/kg/día en ratas y conejos, respectivamente (~0,5 veces la exposición humana en base a AUC_{0-24 horas}). Se observaron efectos en el desarrollo relacionados con el tratamiento, como disminución de los pesos fetales medios vivos, osificaciones incompletas del cráneo, vértebra torácica, esternona y variaciones esqueléticas (costillas cervicales, costillas supernumerarias, variaciones en el recuento vertebral y del arco sacro) en ratas con la dosis más alta de vorinostat. Se observaron reducciones en el peso fetal vivo medio y una incidencia elevada de osificación incompleta de los metacarpianos en conejos a dosis de 150 mg/kg/día. Los niveles de efecto no observado (NOEL) para estos hallazgos fueron de 15 y 50 mg/kg/día (<0,1 veces la exposición humana basada en el AUC) en ratas y conejos, respectivamente. Se observó un aumento, relacionado con la dosis, en la incidencia de malformaciones de la vesícula biliar en todos los grupos de tratamiento farmacológico en conejos frente al control concurrente.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de ZOLINZA o sus metabolitos en la leche materna, los efectos en un niño amamantado o los efectos en la producción de leche. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas serias en un niño que está amamantando, se recomienda a las mujeres lactantes que no amamenten durante el tratamiento con ZOLINZA y durante al menos 1 semana después de la última dosis.

Mujeres y hombres en edad fértil

ZOLINZA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (Ver Advertencias y precauciones y Uso en poblaciones especiales).

Pruebas de embarazo

Realice pruebas de embarazo en mujeres en edad fértil dentro de los 7 días anteriores al inicio del tratamiento con ZOLINZA.

Anticoncepción

Mujeres

Aconseje a las mujeres en edad fértil de usar un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con ZOLINZA y durante al menos 6 meses después de la última dosis.

Hombres

Aconseje a los hombres con parejas femeninas en edad fértil para que utilicen métodos anticonceptivos eficaces y eviten el embarazo durante el tratamiento con ZOLINZA y durante al menos 3 meses después de la última dosis.

Esterilidad

Según los hallazgos en animales, vorinostat tiene el potencial de afectar la fertilidad femenina (Ver Toxicología no clínica).

Uso Pediátrico

La seguridad y efectividad de ZOLINZA en pacientes pediátricos no ha sido estudiada.

Uso en Pacientes de Edad Avanzada

En estudios clínicos, la seguridad y eficacia de ZOLINZA en pacientes de 65 años de edad o mayores, fue comparable con aquella observada en pacientes más jóvenes menores de 65 años. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. Los estudios clínicos con ZOLINZA no incluyeron el número suficiente de sujetos de 65 años o mayores como para determinar si responden de manera distinta a los más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha notificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los jóvenes.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

ZOLINZA se estudió en 42 pacientes con cáncer no CTCL y diversos grados de insuficiencia hepática después de la administración de dosis únicas y múltiples. En comparación con los pacientes con función hepática normal, se observaron aumentos del AUC de 50 a 66% en pacientes con insuficiencia hepática. La incidencia de trombocitopenia de grado 3 o 4 aumentó en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina de 1 a 1,5 x ULN y ASAT < ULN, o bilirrubina ≤ ULN y ASAT > ULN) y moderada (bilirrubina 1,5 a ≤ 3 x ULN) tratada diariamente a dosis de 300 y 200 mg, respectivamente.

Los pacientes con insuficiencia hepática severa (bilirrubina > 3 x ULN) no han sido tratados a dosis superiores a 200 mg al día. Reduzca la dosis inicial de ZOLINZA en pacientes con bilirrubina 1 a 3 x ULN o ASAT > ULN (Ver Posología y forma de administración y Farmacología clínica).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Anticoagulantes cumarínicos

Se observaron prolongación del tiempo de protrombina (PT) y del Rango Normalizado Internacional (INR) en pacientes que han recibido ZOLINZA concomitantemente con anticoagulante cumarínicos. Se debe monitorear el PT y el INR más frecuentemente en pacientes a los que se les está administrando concomitantemente ZOLINZA y derivados cumarínicos.

Otros Inhibidores HDAC

Se ha reportado trombocitopenia severa y sangrado gastrointestinal con el uso concomitante de ZOLINZA y otros inhibidores HDAC (ej.: ácido valproico). Se debe monitorear el recuento de plaquetas cada 2 semanas por los primeros 2 meses (Ver Advertencias y precauciones)

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias han sido asociadas con ZOLINZA en estudios clínicos y son discutidas en mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Tromboembolismo (Ver Advertencias y precauciones)

- Mielosupresión (Ver Advertencias y precauciones)
- Toxicidad gastrointestinal (Ver Advertencias y precauciones)
- Hiperglucemia (Ver Advertencias y precauciones)
- Anormalidades de laboratorio (Ver Advertencias y precauciones)
- Trombocitopenia severa en combinación con otro inhibidor de histona deacetilasa (HDAC) (Ver Advertencias y precauciones)

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de ZOLINZA se evaluó en 107 pacientes con CTCL en dos estudios clínicos de un solo brazo en los que 86 pacientes recibieron 400 mg una vez al día.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a ZOLINZA 400 mg una vez al día en los 86 pacientes durante una mediana de 97,5 días en terapia (rango de 2 a 480 días). Diecisiete (19,8%) pacientes fueron expuestos más de 24 semanas y 8 (9,3%) pacientes fueron expuestos más de 1 año. La población de pacientes tratados con CTCL fue de 37 a 83 años, 47,7% mujeres, 52,3% hombres y 81,4% blancos, 16,3% negros y 1,2% asiáticos o multirraciales.

Reacciones adversas comunes

Las reacciones adversas relacionadas con el medicamento más comunes podrían ser clasificadas en 4 grupos de síntomas complejos: síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas, anorexia, disminución de peso, vómitos, constipación), síntomas constitucionales (fatiga, escalofríos), trastornos hematológicos (trombocitopenia, anemia), y trastornos del gusto (disgeusia, boca seca). Las reacciones adversas serias relacionadas con el medicamento más comunes fueron embolia pulmonar y anemia.

La Tabla 1 resume la frecuencia de reacciones adversas específicas en pacientes con CTCL, utilizando los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer para Grados de Reacciones Adversas (NCI-CTCAE, versión 3.0).

Tabla 1

Reacciones Adversas Clínicas o de Laboratorio en Pacientes con CTCL (Incidencia $\geq 10\%$)

Reacción Adversa	ZOLINZA 400 mg una vez al día (N=86)			
	Todos los Grados		Grados 3-4	
	n	%	n	%
Fatiga	45	52,3	3	3,5
Diarrea	45	52,3	0	0,0
Náusea	35	40,7	3	3,5
Disgeusia	24	27,9	0	0,0
Trombocitopenia	22	25,6	5	5,8
Anorexia	21	24,4	2	2,3
Disminución del peso	18	20,9	1	1,2
Espasmos musculares	17	19,8	2	2,3

Alopecia	16	18,6	0	0,0
Boca seca	14	16,3	0	0,0
Aumento de creatinina en sangre	14	16,3	0	0,0
Escalofríos	14	16,3	1	1,2
Vómitos	13	15,1	1	1,2
Constipación	13	15,1	0	0,0
Mareos	13	15,1	1	1,2
Anemia	12	14,0	2	2,3
Disminución de apetito	12	14,0	1	1,2
Edema periférico	11	12,8	0	0,0
Cefalea	10	11,6	0	0,0
Prurito	10	11,6	1	1,2
Tos	9	10,5	0	0,0
Infección respiratoria superior	9	10,5	0	0,0
Pirexia	9	10,5	1	1,2

Las frecuencias de trombocitopenia severa, anemia (ver Advertencias y precauciones) y fatiga fueron incrementadas a dosis mayores de 400 mg diarios de ZOLINZA.

Reacciones adversas serias

Las reacciones adversas serias más comunes en los 86 pacientes con CTCL en dos estudios clínicos fueron embolia pulmonar notificada en el 4,7% (4/86) de los pacientes, carcinoma de células escamosas notificada en el 3,5% (3/86) de los pacientes y anemia notificada en el 2,3% (2/86) de pacientes. Hubo eventos únicos de colecistitis, muerte (de causa desconocida), trombosis venosa profunda, infección enterocócica, dermatitis exfoliativa, hemorragia gastrointestinal, infección, neumonía lobar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, obstrucción pelviurética, sepsis, lesión de la médula espinal, bacteriemia estreptocócica, Síncope, linfoma de células T, trombocitopenia y obstrucción uretérica.

Discontinuaciones:

De los pacientes con CTCL que recibieron la dosis diaria de 400 mg, 9,3 (8/86) discontinuaron ZOLINZA debido a reacciones adversas relacionadas. Esas reacciones adversas, independientemente de la causalidad, incluyeron: anemia, angioedema, astenia, dolor de pecho, dermatitis exfoliativa, muerte, trombosis venosa profunda, accidente cerebro vascular isquémico, letargo, embolismo pulmonar y lesiones en la medula espinal.

Modificaciones en la dosis

El 10,5% (9/86) de los pacientes con CTCL que recibieron la dosis diaria de 400 mg, requirieron una modificación en la dosis de ZOLINZA debido a reacciones adversas. Estas reacciones adversas incluyeron incremento en la creatinina sérica, disminución del apetito, hipokalemia, leucopenia, náuseas, neutropenia, trombocitopenia y vómitos. La mediana de tiempo para la primera reacción adversa que llevo a reducción de dosis fue de 42 días (rango 17 a 263 días).

Anormalidades de Laboratorio

Anormalidades de laboratorio fueron reportadas en los 86 pacientes que recibieron la dosis de 400 mg.

Se reportó incremento en la glucosa sérica en pruebas de laboratorio en un 69% (59/86) de pacientes con CTCL que recibieron la dosis diaria de 400 mg, solo 4 de esas anomalías fueron severas (Grado 3). Se reportó incremento en la glucosa sérica como reacción adversa en 8,1% (7/86) de los pacientes con CTCL que recibieron la dosis diaria de 400 mg (Ver Advertencias y precauciones).

Incrementos temporales en la creatinina sérica fueron detectados en 46,5% (40/86) de pacientes con CTCL que recibieron la dosis diaria de 400 mg. De éstos, 34 fueron NCI CTCAE Grado 1, 5 Grado 2, y 1 Grado 3.

Proteinuria fue detectada como una anomalía de laboratorio (51,4%) en 38 de 74 pacientes ensayados. El significado clínico de este hallazgo es desconocido.

Deshidratación

Basado en reportes de deshidratación como una reacción adversa seria relacionada al medicamento en estudios clínicos, los pacientes fueron instruidos de tomar al menos 2 litros/día de fluidos para hidratación adecuada (Ver Advertencias y precauciones).

Reacciones Adversas en pacientes no CTCL

Las frecuencias de reacciones adversas individuales fueron sustancialmente mayores en la población no-CTCL. Reacciones adversas serias relacionadas al medicamento reportadas en la población no-CTCL que no fueron observadas en la población CTCL incluyeron experiencias individuales de visión borrosa, astenia, hiponatremia, tumor hemorrágico, síndrome Guillain-Barré, fallo renal, retención urinaria, tos, hemoptisis, hipertensión y vasculitis.

En pacientes que se recuperan de una cirugía del intestino, tratados de forma perioperatoria con ZOLINZA, se han reportado complicaciones en la cicatrización anastomótica, incluyendo fístulas, perforaciones, y formación de abscesos.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Linfoma cutáneo de células T

En dos estudios clínicos abiertos, se evaluaron pacientes con CTCL refractario para determinar la tasa de respuesta a ZOLINZA oral. Un estudio evaluó diversas pautas de dosificación y el otro fue un estudio clínico de un solo brazo. En ambos estudios, los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable.

Estudio 1

En un estudio abierto, de un solo brazo, multicéntrico, no randomizado, se trataron 74 pacientes con CTCL avanzado con ZOLINZA a dosis oral de 400 mg una vez al día. El objetivo final primario fue la tasa de respuesta a ZOLINZA oral en el tratamiento de la enfermedad cutánea en pacientes con CTCL (Estadio IIB y mayor) con enfermedad progresiva, persistente o recurrente que estuvieran recibiendo o después de recibir al menos dos tratamientos sistémicos. Uno de estos tratamientos debía contener bexaroteno, a menos de que el paciente fuera intolerante o no fuera candidato para recibir tratamiento con bexaroteno. Los investigadores evaluaron cuantitativamente la extensión de la enfermedad cutánea usando una Herramienta modificada de Evaluación Ponderada por Severidad (SWAT). El investigador midió el porcentaje de área de la superficie corporal total (% de TBSA) afectada de manera separada por parches, placas y tumores en 12 regiones del cuerpo usando la palma de la mano del paciente como una "regla". El total % de TBSA para cada tipo de lesión se multiplicó por un factor ponderado por severidad (1 = parche, 2 = placa y 4 = tumor) y se sumó para obtener la puntuación del SWAT. La eficacia se midió ya sea como respuesta clínica completa (CCR), definida como no evidencia de enfermedad, o respuesta parcial (PR), definida como una disminución $\geq 50\%$ en la puntuación de evaluación de la piel en el SWAT en comparación con el valor inicial. La respuesta debía de mantenerse durante por lo menos 4 semanas para considerarse ya sea CCR o PR.

Los objetivos finales secundarios incluyeron: duración de la respuesta, tiempo a la progresión y tiempo a la respuesta objetiva.

La población fue expuesta a un promedio de tres tratamientos previos (rango 1 a 12).

La Tabla 2 resume las características demográficas y de la enfermedad de la población del Estudio 1.

Tabla 2: Características basales de la población (todos los pacientes tratados)

Características	Vorinostat (N=74)
Edad (años)	
Media (SD)	61,2 (11,3)
Mediana (Rango)	60,0 (39,0, 83,0)
Sexo, n (%)	
Masculino	38 (51,4%)
Femenino	36 (48,6%)
Estadio CTCL n (%)	
IB	11 (14,9%)
IIA	2 (2,7%)
IIB	19 (25,7%)
III	22 (29,7%)
IVA	16 (21,6%)
IVB	4 (5,4%)
Raza, n (%)	
Asiática	1 (1,4%)
Negra	11 (14,9%)
Otro	1 (1,4%)
Blanca	61 (82,4%)
Tiempo desde el diagnóstico inicial de CTCL (años)	
Mediana (Rango)	2,6 (0,0, 27,3)
Características clínicas	
Número de tratamientos sistémicos previos, mediana (rango)	3,0 (1,0, 12,0)

La respuesta objetiva global fue de 29,7% (22/74, IC de 95% [19,7 a 41,5%]) en todos los pacientes tratados con ZOLINZA. En pacientes con CTCL en estadio IIB y mayor la respuesta objetiva global fue de 29,5% (18/61). Un paciente con CTCL en Estadio IIB alcanzó CCR. El tiempo mediano para alcanzar una respuesta fue de 55 y 56 días (rango 28 a 171 días), respectivamente, en la población global y en pacientes con CTCL Estadio IIB y mayor. Sin embargo, en casos raros transcurrieron hasta 6 meses para que los pacientes alcanzaran una respuesta objetiva a ZOLINZA.

La duración mediana de la respuesta no se alcanzó ya que la mayoría de las respuestas continuaban al momento del análisis, pero se estimó que excedió los 6 meses tanto para la población en general como para los pacientes con CTCL Estadio IIB y mayor. Cuando la duración de la respuesta se definió como un aumento del 50% del puntaje SWAT desde el nadir, la duración de respuesta mediana estimada fue 168 días y el tiempo mediano a la progresión del tumor fue 202 días.

Utilizando un aumento del 25% del puntaje SWAT desde el nadir como criterio de progresión, el tiempo mediano a la progresión estimado fue 148 días para la población general y 169 días en los 61 pacientes con CTCL Estadio IIB o mayor

La respuesta a un tratamiento sistémico previo no parece ser predictivo de respuesta a ZOLINZA.

Estudio 2

En un estudio no randomizado, abierto, se evaluó ZOLINZA para determinar la tasa de respuesta de pacientes con CTCL refractarios o intolerantes por lo menos a un tratamiento convencional. En este estudio, 33 pacientes se asignaron a uno de 3 cohortes: Cohorte 1, 400 mg una vez al día; Cohorte 2, 300 mg dos veces al día 3 días/semana, o Cohorte 3, 300 mg dos veces al día durante 14 días seguido de un periodo de descanso de 7 días (inducción). En la cohorte 3, si no se observaba por lo menos una respuesta parcial, se administraba a los pacientes una pauta de

mantenimiento de 200 mg dos veces al día. El objetivo primario de eficacia, la respuesta objetiva, se midió empleando una escala de Evaluación Global por parte del Médico (PGA) de 7 puntos. El investigador evaluó la mejoría o el empeoramiento en la enfermedad general comparado con el inicio de acuerdo con la impresión clínica general. También se evaluaron e incluyeron en la impresión clínica general las lesiones cutáneas índice y no índice, así como tumores cutáneos, ganglios linfáticos y todas las demás manifestaciones de la enfermedad. La CCR requería 100% de eliminación de todos los hallazgos y PR requería por lo menos 50% de mejoría en los hallazgos de la enfermedad.

La mediana de edad fue de 67,0 años (rango 26,0 a 82,0). El cincuenta y cinco por ciento de los pacientes fueron hombres, y el 45% de los pacientes fueron mujeres. Quince por ciento de los pacientes tenían CTCL en Estadio IA, IB o IIA y 85% de los pacientes tenían CTCL en Estadio IIB, III, IVA o IVB. La mediana del número de terapias sistémicas previas fue 4 (rango 0,0 a 11,0).

En todos los pacientes tratados, la respuesta objetiva fue de 24,2% (8/33) en la población general, 25% (7/28) en los pacientes con Estadio IIB o mayor y 36,4% (4/11) en pacientes con síndrome de Sezary. Las tasas de respuesta global fueron: 30,8%, 9,1% y 33,3% en las cohortes 1, Cohorte 2 y Cohorte 3, respectivamente. El régimen de 300 mg dos veces al día tuvo una toxicidad mayor sin beneficio clínico adicional respecto al régimen de 400 mg una vez al día. No se observó CCR.

Entre los 8 pacientes que respondieron al tratamiento del estudio, la mediana del tiempo de respuesta fue de 83,5 días (rango 25 a 153 días). La duración mediana de la respuesta fue de 106 días (rango 66 a 136 días). La mediana del tiempo a la progresión fue de 211,5 días (rango 94 a 255 días).

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MÁQUINAS

No se dispone de información que sugiera que ZOLINZA afecte la capacidad de los pacientes para conducir o usar máquinas.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis y reproducción

No se realizaron estudios de carcinogenicidad con vorinostat.

En los ensayos de mutación reversa bacteriana (Test de Ames), vorinostat fue mutagénico, causó aberraciones cromosómicas in vitro en células de ovario de hámster chino (CHO) y aumentó la incidencia de eritrocitos micronucleados cuando se administró a ratones (prueba de micronúcleo).

Los efectos relacionados con el tratamiento en el sistema reproductor femenino se identificaron en el estudio de fertilidad cuando las hembras recibieron una dosis oral durante 14 días antes del apareamiento hasta el día 7 de gestación. Dosis de 15, 50 y 150 mg/kg/día en ratas resultaron en exposiciones aproximadas de 0,15, 0,36 y 0,70 veces la exposición clínica esperada basada en el AUC. Los aumentos dependientes de la dosis en cuerpos lúteos se notaron a ≥ 15 mg/kg/día, lo que resultó en un aumento de las pérdidas periimplantarias a 50 mg/kg/día. A 150 mg/kg/día, hubo aumentos en la incidencia de fetos muertos y en reabsorciones.

No se observaron efectos sobre el rendimiento reproductivo o la fertilidad en ratas macho que recibieron la dosis (20, 50, 150 mg/kg/día; exposiciones aproximadas de 0,15, 0,36 y 0,70 veces más la exposición clínica esperada basada en el AUC), durante 70 días antes de aparearse con hembras no tratadas.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay disponible información específica sobre el tratamiento de sobredosificación con ZOLINZA.

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte usuales, ej.: remover material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear monitoreo clínico e instaurar tratamiento de soporte si es requerido. No se conoce si vorinostat es dializable.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros toxicológicos:
Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez - (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694.
Hospital A. Posadas - (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

ZOLINZA 100 mg se presenta en envases conteniendo 120 cápsulas.

Cápsula: Cápsulas de gelatina dura de 100 mg blancas, opacas con "568" / "100 mg" impresas dentro de la barra radial en tinta negra en el cuerpo de la cápsula.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura por debajo de los 30 °C

Las cápsulas de ZOLINZA no deben ser abiertas o trituradas. Debe evitarse el contacto directo del polvo contenido en las cápsulas de ZOLINZA con la piel o membranas mucosas. Si dicho contacto se produjera, lave minuciosamente la zona afectada.

MANTENER EL ENVASE CERRADO

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y
NO SE PUEDE REPETIR SIN UNA NUEVA RECETA.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55.106

Fabricado por: **Patheon, Inc.** Toronto Region Operations, 2100 Syntex Court Mississauga, Ontario, Canadá
INDUSTRIA CANADIENSE

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar
Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT: Octubre 2019

MK0683-ARG-2019-020279