



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

*"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"*

DISPOSICIÓN Nº **7954**

BUENOS AIRES, 27 NOV 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008347-13-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ZOLINZA / VORINOSTAT, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, VORINOSTAT 100 mg, aprobada por Certificado Nº 55.106.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.*

*"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"*

DISPOSICIÓN Nº **7954**

Que a fojas 277 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ZOLINZA / VORINOSTAT, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, VORINOSTAT 100 mg, aprobada por Certificado Nº 55.106 y Disposición Nº 3782/09, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., cuyos textos constan de fojas 173 a 219.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3782/09 los prospectos autorizados por las fojas 173 a 187, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº

**7 9 5 4**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.106 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-008347-13-9

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

**7 9 5 4**

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**7.954**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.106 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: ZOLINZA / VORINOSTAT, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, VORINOSTAT 100 mg.- Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3782/09.- Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008466-08-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3782/09.-	Prospectos de fs. 173 a 219, corresponde desglosar de fs. 173 a 187.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., Titular del



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

Certificado de Autorización N° 55.106 en la Ciudad de Buenos Aires, a  
los días.....,del mes de.....  
27 NOV 2014

Expediente N° 1-0047-0000-008347-13-9

DISPOSICIÓN N°

Jfs

7954

ING. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

7954



**ZOLINZA®**  
**VORINOSTAT**

**Cápsulas**

**Vía de Administración oral**

**INDUSTRIA CANADIENSE**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

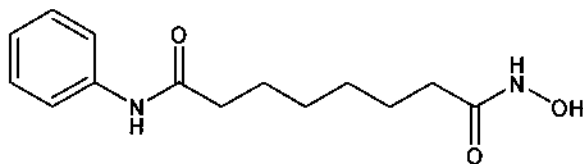
**FÓRMULA:**

Cada cápsula de ZOLINZA® contiene:

Vorinostat	100 mg
Celulosa Microcristalina	44,33 mg
Croscarmellosa sódica	4,50 mg
Estearato de Magnesio	1,17 mg
Cápsula Dura de Gelatina Blanca	Nº3

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

La fórmula empírica es C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. El peso molecular ES 264,32 y la fórmula estructural es:



1

**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 pacientes con Linfomas Cutáneos de Células T (CTCL) quienes tienen enfermedad progresiva, persistente o recurrente subsiguiente al uso previo de terapias sistémicas.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

Jose Luis M. A. Apollonaci

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Gold. ritui  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15498

7954



## FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### MECANISMO DE ACCIÓN:

Vorinostat es un potente inhibidor de histonas deacetilasas HDAC1, HDAC2 y HDAC3 (Clase I) y HDAC6 (Clase II) ( $IC_{50} < 86$  nM). Estas enzimas catalizan la eliminación de grupos acetilo de los residuos de lisina de proteínas, incluidas las histonas y los factores de transcripción. El efecto antineoplásico de vorinostat se atribuye a la inhibición de la actividad de las HDAC y a la acumulación subsecuente de proteínas acetiladas, incluyendo a las histonas. La acetilación de las histonas provoca la activación transcripcional de los genes, incluyendo a los genes supresores de tumores, cuya expresión da origen a la inducción de diferenciación o apoptosis y a la inhibición del crecimiento del tumor. La concentración de vorinostat que cause la acumulación de las histonas acetiladas también induce suspensión del ciclo celular, la diferenciación o apoptosis de las células transformadas.

Vorinostat induce apoptosis en una amplia variedad de células transformadas en cultivo. En líneas celulares humanas transformadas cultivadas, vorinostat tiene actividad sinérgica o aditiva en combinación con otros tratamientos para el cáncer, incluyendo radiación, inhibidores de kinasa, agentes citotóxicos y agentes de diferenciación. *In vivo*, vorinostat demuestra actividad antineoplásica en diversos modelos de tumor en roedores, incluyendo modelos de xenoinjerto de próstata, carcinoma de mama, de colon en humanos.

## FARMACOCINÉTICA

### ABSORCIÓN:

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

Después de la administración oral de una dosis única de 400 mg de vorinostat con un alimento alto en grasa, la media  $\pm$  desviación estándar del área bajo la curva (AUC) y de la concentración sérica máxima ( $C_{m\acute{a}x.}$ ), y el tiempo medio (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  $T_{m\acute{a}x.}$  medio 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 estable, con alimento, la administración oral de múltiples dosis de 400 mg de vorinostat resultó en un AUC y  $C_{m\acute{a}x.}$  promedio y un  $T_{m\acute{a}x.}$  medio 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  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
 JOSE MANUEL  
 APODERADO

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Sebastián Dario Goldentul  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRICULA NACIONAL 15436



### **METABOLISMO:**

Las principales vías de metabolismo de vorinostat involucran glucuronidación e hidrólisis seguido de  $\beta$ -Oxidación. Se midieron los niveles séricos humanos de dos metabolitos, el O-glucurónido de vorinostat y el 4-anilino-4-ácido oxobutanoico. Ambos metabolitos son farmacológicamente inactivos. Comparado con vorinostat, las exposiciones séricas promedio en estado estable en humanos del O-glucurónido de vorinostat y del 4-anilino-4-ácido oxobutanoico 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).

### **ELMINACIÓN:**

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 estable 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 4-anilino-4-ácido oxobutanoico. 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 ~2.0 horas tanto para vorinostat como para el metabolito O-glucurónido, mientras que la del metabolito 4-anilino-4-ácido oxobutanoico fue de 11 horas.

### **CARACTERÍSTICA DE LOS PACIENTES (Poblaciones Especiales):**

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***

Vorinostat está contraindicado en pacientes con deterioro hepático severo y debe ser utilizado con precaución en pacientes con deterioro hepático leve y moderado. Esta recomendación se basa en un estudio de farmacocinética en pacientes con deterioro hepático leve (bilirrubina total  $>1,0x$  a  $1,5x$  ULN o bilirrubina total  $\leq$  ULN y AST $>$ ULN), moderado (bilirrubina total  $1,5 - \leq 3x$  ULN), o severo (bilirrubina total  $>3x$  ULN). Este estudio sugiere que después de la administración de vorinostat los pacientes con disfunción hepática severa tienen una mayor incidencia de toxicidad limitada a la dosis, incluso cuando son tratados con dosis reducidas, comparado con pacientes que no presentan disfunción hepática.

#### ***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.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

JOSÉ BELLI  
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436





**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y DATOS ADICIONALES DE FARMACOCINÉTICA:**

Vorinostat inhibe enzimas que metabolizan fármacos (CYP) en microsomas hepáticos humanos sólo a concentraciones elevadas (IC<sub>50</sub> >75 µm). 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 µm) 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 µm. Así, es poco probable que vorinostat inhiba la P-gp a las concentraciones farmacológicamente relevantes en humanos de 2 µm (C<sub>máx.</sub>).

**FARMACODINAMIA:**

***Electrofisiología Cardíaca***

Un estudio randomizado, controlado con placebo, parcialmente ciego, de dos periodos, en 24 pacientes con cáncer avanzado fue realizado para evaluar los efectos de una única dosis supratrapéutica de vorinostat en el intervalo QTc. Este estudio se realizó para evaluar el efecto de vorinostat en la repolarización ventricular. Se les administró a los pacientes una dosis única de 800 mg de vorinostat o de placebo como control. 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 msec 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 prolongó el intervalo QTc en pacientes con cáncer avanzado.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:**

La dosis recomendada es 400 mg vía oral una vez al día con las comidas. Si los pacientes son intolerantes a la terapia, dosis subsiguientes deben ser reducidas 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.

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

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (Ver **Uso en Pacientes de Edad Avanzada**).

*R*

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
Jose Roberto  
Gouderan

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Emit. Sebastian Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

d



## **CONTRAINDICACIONES:**

**ZOLINZA®** está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a algún componente de este producto.
- Insuficiencia Hepática severa.

## **PRECAUCIONES:**

### ***Gastrointestinales***

Molestias Gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea han sido reportadas (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 deberán ser adecuadamente controlados antes de iniciar la terapia con **ZOLINZA®**

### ***Hematológicas***

El tratamiento con **ZOLINZA®** está asociado con trombocitopenia y anemia relacionadas con la dosis. Si el conteo de plaquetas y/o hemoglobina son severamente reducidos durante el tratamiento con **ZOLINZA®**, la dosis deberá ser modificada o discontinuar la terapia. (Ver **PRECAUCIONES, Pruebas de Laboratorio, REACCIONES ADVERSAS y POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**)

### ***Vasculares***

Tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda han sido reportados como experiencias adversas, los médicos deben estar alerta a los signos y síntomas de estos eventos, particularmente en pacientes con historia previa de eventos trombo-embólicos (Ver **REACCIONES ADVERSAS, Reacciones adversas serias**).

### ***Hepáticas***

**ZOLINZA** se estudió en 42 pacientes no-CTCL con insuficiencia hepática. En base a estos resultados, **ZOLINZA** debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. (Ver **CONTRAINDICACIONES y farmacología clínica, características de los pacientes (poblaciones especiales)**.)

### ***Hiperglucemia***

Hiperglucemia ha sido observada en pacientes que han recibido **ZOLINZA®** (Ver **REACCIONES ADVERSAS, Pruebas de laboratorio**). La glucosa sérica debe ser monitoreada, especialmente en pacientes diabéticos o potencialmente diabéticos. Ajuste de la dieta y/o tratamiento anti-hiperglucémico puede ser necesario.

### ***Pruebas de Laboratorio***

Monitoreo del conteo de células sanguíneas y de las pruebas de laboratorio, incluyendo electrolitos, glucosa y creatinina sérica debe ser realizado cada 2 semanas durante los 2 primeros meses de la terapia y luego mensualmente.

### ***Embarazo***

Embarazo Categoría D

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas usando **ZOLINZA®**

Mujeres que planeen quedar embarazadas deben evitarlo mientras estén tomando **ZOLINZA®**

Si **ZOLINZA®** es usado durante el embarazo, o si las pacientes quedan embarazadas mientras lo toman, las pacientes deben ser concientizadas del riesgo potencial para el feto.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
 José María  
 Abderado 5

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Sebastián Darío Goldentul  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRICULA NACIONAL 15422

No se observaron efectos teratogénicos en ratas y conejos administrados con vorinostat a dosis hasta 50 y 150 mg/kg/día, respectivamente (<1 vez la exposición humana basada en AUC<sub>0-20</sub>). Sin embargo, se observaron efectos en el desarrollo relacionados con el tratamiento incluyendo una baja del peso medio de los fetos vivos, lugares limitados de osificación incompleta y cantidades limitadas de variaciones esqueléticas a las dosis más altas evaluadas de vorinostat. El Nivel de Efectos No Observados NOEL para estos efectos fue de 15 mg/kg/día.

### **Lactancia**

No se conoce si este medicamento es excretado en la leche materna. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche materna y al potencial de reacciones adversas serias con este medicamento en los bebés lactantes, las mujeres deben ser aconsejadas de no amamantar mientras están tomando **ZOLINZA®**

### **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.

## **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

### **Anticoagulantes-Cumarínicos**

Prolongación del tiempo de protrombina (PT) y del Rango Normalizado Internacional (INR) fueron observados infrecuentemente en pacientes que han recibido **ZOLINZA®** concomitantemente con anticoagulante cumarínicos. Se debe monitorear cuidadosamente el PT y el INR en pacientes a los que se les está administrando concomitantemente **ZOLINZA®** y derivados cumarínicos.

### **Otros Inhibidores HDAC**

**ZOLINZA®** no debe ser administrado concomitantemente con otros inhibidores HDAC (ej.: ácido valproico) las reacciones adversas específicas de esta clase pueden ser aditivas. Trombocitopenia severa (Grado 4) con sangrado gastrointestinal y anemia han sido reportadas con el uso concomitante de **ZOLINZA®** y ácido valproico.

## **REACCIONES ADVERSAS:**

La seguridad de **ZOLINZA®** fue evaluada en 111 pacientes con CTCL en dos estudios clínicos en los cuales 86 pacientes recibieron 400 mg una vez al día.

Las reacciones adversas relacionadas con el medicamento más comunes en pacientes con 400 mg una vez al día podrían ser clasificadas en 4 grupos de síntomas complejos: síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas, anorexia, disminución de peso, vómitos, constipación, disminución del apetito), síntomas constitucionales (fatiga, escalofríos), trastornos hematológicos (trombocitopenia, anemia), y trastornos del gusto (disgeusia, boca seca).

Las siguientes reacciones adversas clínicas y de laboratorio asociadas muy comunes ( $\geq 1/10$ ) fueron reportadas en pacientes con CTCL que recibieron 400 mg una vez al día de **ZOLINZA®**

Jose Oscar  
Aguado

7954



Las reacciones adversas están listadas según los Criterios y la Terminología del Instituto del Cáncer para Eventos Adversos (NCI-CTCAE, versión 3.0).

**Sangre y sistema linfático:**

Muy Común: trombocitopenia, anemia

**Metabolismo y trastornos nutricionales:**

Muy Común: anorexia, disminución del apetito

**Trastornos Gastrointestinales:**

Muy Común: diarrea, náuseas, boca seca, vómitos, constipación

**Piel y trastornos subcutáneos:**

Muy Común: alopecia

**Trastornos óseos, músculo esqueléticos y del tejido conectivo:**

Muy Común: espasmos musculares

**Trastornos del sistema nervioso:**

Muy Común: disgeusia

**Trastornos generales:**

Muy Común: fatiga, escalofríos

La Tabla 3 resume las reacciones adversas específicas relacionadas con el fármaco por frecuencia y Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer para Grados de Reacciones Adversas (NCI-CTCAE, versión 3.0) en pacientes con CTCL administrados con 400 mg una vez al día.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
José Gerolamo  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Firm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

d



Tabla 3

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

Reacción Adversa	ZOLINZA 400 mg una vez al día (N=86)			
	Todos los Grados		Grados 3-5*	
	n	%	n	%
Diarrea	45	52.3	0	0,0
Fatiga	45	52.3	3	3.5
Náusea	35	40.7	3	3,5
Trombocitopenia	22	25,6	5	5,8
Anorexia	21	24.4	2	2,3
Disgeusia	24	27.9	0	0,0
Disminución del peso	18	20.9	1	1,2
Boca seca	14	16,3	0	0,0
Alopecia	16	18,6	0	0,0
Espasmos musculares	17	19,8	2	2,3
Anemia	12	14	2	2,3
Aumento de creatinina en sangre	14	16.3	0	0,0
Disminución de apetito	12	14	1	1,2
Vómito	13	15.1	1	1,2
Escalofríos	14	16.3	1	1,2
Estreñimiento	14	16.3	0	0,0

\* Ninguna de estas reacciones adversas fueron de Grado 5.

El perfil de reacciones adversas fue generalmente similar en los pacientes que recibieron otras dosis. Las frecuencias de trombocitopenia severa, anemia (ver **PRECAUCIONES, HEMATOLOGICAS**) y fatiga fueron incrementadas a dosis mayores de 400 mg diarios de **ZOLINZA®**

**Reacciones Adversas Serias**

Las siguientes reacciones adversas serias relacionadas con el medicamento fueron reportadas en 107 pacientes con CTCL en dos estudios clínicos, independiente de la dosis.

[Común ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ) No Común ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ )]

**Infecciones e infestaciones:**

No Común: bacteremia streptococica

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
 José Verónica  
 Alzogarad  
 8

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Sebastián Darío Goldentul  
 DIRECTOR TECNICO  
 MATRICULA NACIONAL 15436

d

795



**Sangre y sistema linfático:**

Común: trombocitopenia, anemia

**Metabolismo y trastornos nutricionales:**

Común: deshidratación

**Trastornos Vasculares:**

No Común: trombosis venosa profunda, hipotensión

**Trastornos Respiratorios, Torácicos y mediastinales:**

Común: embolismo pulmonar

**Trastornos Gastrointestinales:**

No Común: diarrea, hemorragia gastrointestinal, náuseas, vómitos

**Trastornos Hepatobiliares:**

No Común: isquemia hepática

**Trastornos del sistema nervioso:**

No Común: Accidente cerebrovascular isquémico, síncope

**Trastornos Generales:**

No Común: dolor en el pecho, muerte (causa desconocida), pirexia

**Descontinuaciones:**

10.5% (9/86) de los pacientes con CTCL que recibieron la dosis diaria de 400 mg, descontinuaron ZOLINZA® debido a reacciones adversas relacionadas. Esas reacciones adversas incluyeron: anemia, edema, angioedema, astenia, dolor de pecho, muerte, trombosis venosa profunda, accidente cerebro vascular isquémico, letargo, embolismo pulmonar y lesiones en piel.

**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 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. El tiempo medio para la primera reacción adversa que llevo a reducción de dosis fue de 42 días (rango 17 a 263 días).

**Pruebas de Laboratorio**

Anormalidades de laboratorio fueron reportadas en los 86 pacientes que recibieron la dosis de 400 mg y un paciente que recibió una dosis de 350 mg.

Incremento en la glucosa sérica fue detectado en pruebas de laboratorio en un 69% (60/87) de pacientes con CTCL, pero fue severa (Grado 3) en únicamente 5 de estas. Hiperglucemia fue reportada como una reacción adversa relacionada en 4.7% (4/86) de pacientes con CTCL quienes recibieron la dosis diaria de 400 mg. (Ver PRECAUCIONES, Hiperglucemia).

Incrementos temporales no severos en la creatinina sérica fueron detectados en 47.1% (41/87) de pacientes con CTCL.

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 en estudios clínicos, los

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
Jose Seoane  
Aprobado 9

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastian Dario Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

*[Handwritten signature]*



pacientes fueron instruidos de tomar al menos 2 litros/día de fluidos para hidratación adecuada. Después de que esas precauciones fueron implementadas, la incidencia de deshidratación disminuyó. (Ver **PRECAUCIONES, Gastrointestinales y Pruebas de laboratorio**).

### Reacciones Adversas en otros Pacientes

En adición a los 111 pacientes con CTCL, 312 pacientes recibieron **ZOLINZA®** como monoterapia o en combinación con otras terapias antitumorales en tumores sólidos diferentes a CTCL, malignidades hematológicas. Las reacciones adversas relacionadas reportadas en pacientes no-CTCL fueron generalmente similares a aquellas reportadas en pacientes CTCL. Sin embargo, las frecuencias de reacciones adversas individuales fueron mayores en la población no-CTCL. Reacciones adversas serias relacionadas reportadas en la población no-CTCL que no fueron observadas en la población CTCL incluyeron experiencias individuales de visión borrosa, sordera, disfagia, astenia, dolor abdominal, diverticulitis, hiponatremia, cáncer de células no pequeñas de pulmón, tumor hemorrágico, síndrome Guillain-Barré, fallo renal, retención urinaria, tos, hemoptisis, hipertensión y vasculitis.

En algunos pacientes que se recuperan de una cirugía del intestino, se han reportado experiencias adversas en la cicatrización anastomótica. Por lo tanto, se debe tener precaución en el uso de ZOLINZA en el período perioperatorio cuando los pacientes requieren una cirugía intestinal.

### ESTUDIOS CLÍNICOS:

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: Linfoma cutáneo de células T avanzado**

En un estudio abierto, de un solo brazo, multicéntrico, Fase IIb, no randomizado, se trataron 74 pacientes con CTCL avanzado con ZOLINZA a dosis 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. La población fue expuesta a un promedio de tres tratamientos previos (rango 1 a 12). 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.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

José Enrique  
A. Poderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

79524



Los objetivos finales secundarios incluyeron: alivio del prurito, duración de la respuesta, tiempo a la progresión, tiempo a la respuesta objetiva, y la seguridad y tolerabilidad.

La respuesta objetiva global fue de 29,7% (22/74, IC a 95% [19,7 a 41,5%]) en todos los pacientes administrados 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 medio 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. En general, el tiempo medio a una respuesta fue menor a 2 meses; sin embargo, en casos raros transcurrieron hasta 6 meses para que los pacientes alcanzaran una respuesta objetiva a ZOLINZA. (ver Tabla 1).

La duración promedio 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 (ver Tabla 1).

El tiempo promedio a la progresión alcanzó los 5 meses (148 días) para la población general de 74 pacientes y fue mayor a 5 meses (169 días) para los pacientes con CTCL Estadio IIB y mayor. Sin embargo, el tiempo promedio a la progresión no se alcanzó en pacientes que respondieron a ZOLINZA y se estima que excedió los 7,5 meses (ver Tabla 1)

Tabla 1

Número de Pacientes Tratados con ZOLINZA con una Respuesta Objetiva  
(Todos los Pacientes con CTCL)

Población	Pacientes tratados con ZOLINZA® con una Respuesta Objetiva		Tiempo para una Respuesta Objetiva † (días)
	N	n (%)	Mediana (rango)
Todos los pacientes	74	22 (29,7%)	(19,7, 41,5)
Estadio IIB o mayor ‡	61	18 (29,5%)	(18,5, 42,6)
Pacientes con síndrome de Sezary	30	10 (33,3%)	(17,3, 52,8)
Pacientes con enfermedad tumoral T3	22	5 (22,7%)	(7,8, 45,4)

† Respuesta objetiva: respuesta clínica completa confirmada o respuesta parcial.

‡ Estadios IIB, III, IVA y IVB.

IC = Intervalo de confianza.

NR = No alcanzado.

+ = Respuesta en curso.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
José María Ojeda  
Acreditado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentini  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15426



7954



De todos los pacientes con CTCL tratados con ZOLINZA con intensidad del prurito  $\geq 3$  de 10 puntos en estado basal, se reportó alivio del prurito en 32,3% (21/65), medido por disminución mínima de 3 puntos, y en 9,2% (6/65) se observó resolución completa del prurito. De manera similar, en los pacientes con CTCL Estadio IIB y mayor, se observó alivio del prurito en 30,2% (16/53) y 11,3% (6/53) alcanzó resolución completa del prurito. Este alivio se mantuvo durante por lo menos 4 semanas sin incremento en el fármaco para el tratamiento del prurito.

De los 23 pacientes con CTCL con alivio del prurito, 10 también alcanzaron una respuesta objetiva mientras que 13 pacientes reportaron alivio del prurito sin respuesta objetiva.

### **Estudio 2: Linfoma cutáneo de células T**

En un estudio no randomizado, abierto, Fase II, 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 una 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 global comparado con el inicio de acuerdo con la impresión clínica global. También se evaluaron e incluyeron en la impresión clínica global 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.

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 II 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 la cohorte 1, Cohorte 2 y Cohorte 3, respectivamente. No se observó CCR.

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

Entre los 31 pacientes evaluables, 45,2% (14/31) presentaron alivio del prurito y 9,7% (3/31) reportó alivio total del prurito durante una duración mínima de 4 semanas. La mayor tasa de alivio del prurito, 72,7% (8/11), se observó en pacientes tratados con ZOLINZA 400 mg una vez al día (Cohorte 1).

Merck Sharp & Dohme (Chile) Inc.  
Jose Ascar  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



### 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 máquinas.

### TOXICOLOGÍA ANIMAL:

#### TOXICIDAD AGUDA:

No se produjo mortalidad en ratones o ratas después de la administración oral única de vorinostat a dosis hasta 2000 mg/kg, la máxima dosis probada, equivalente a 6,000 mg/m<sup>2</sup> en ratones y 12,000 mg/m<sup>2</sup> en ratas. Esta dosis es >24 veces diaria humana recomendada en base al área de superficie corporal.

#### TOXICIDAD CRÓNICA:

Se evaluó vorinostat en una serie de estudios de toxicología de dosis oral repetida de hasta 26 semanas de duración en ratas y perros. Los efectos primarios observados fueron anorexia, consumo de alimentos disminuido, pérdida de peso, actividad disminuida, efectos hematológicos y gastrointestinales.

En un estudio de toxicología a dosis oral repetida durante de 4 y 26 semanas de duración en perros, se observaron pérdida de peso, consumo de alimentos disminuido e irritación gastrointestinal. En el estudio de 4 semanas de duración, una dosis de 100 mg/kg/día produjo signos clínicos adversos severos y toxicidad hematológica. La mayoría de los efectos adversos se resolvieron al final del período de recuperación de 2 semanas. En el estudio de toxicidad oral de 26 semanas de duración, la toxicidad gastrointestinal se asoció con dosis de hasta 160 mg/kg/día (<1 vez la exposición humana basada en AUC<sub>0-24</sub>). La toxicidad gastrointestinal fue reversible. No se observó ningún otro daño serio o irreversible a algún órgano.

#### CARCINOGENÉISIS:

No se realizaron estudios de carcinogenicidad con vorinostat.

#### MUTAGÉNESIS

En los ensayos de mutación reversa bacteriana (prueba de Ames), vorinostat fue débilmente positivo en *S. typhimurium* a la concentración más alta evaluada.

Vorinostat fue débilmente positivo en ensayos *in vitro* para aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino (CHO) con la mayor concentración evaluada, pero no en linfocitos de sangre periférica humana normales. Las aberraciones cromosómicas en células de CHO se asociaron a una supresión del crecimiento celular, sugiriendo que la inducción de aberración puede ser un efecto indirecto debido a una perturbación de la síntesis de ADN.

Vorinostat fue débilmente positivo en el ensayo de micronúcleo de ratón *in vivo* a dosis >500 mg/kg.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
J. de Vorone  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Dario Goldental  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

7 3 5 3



**REPRODUCCIÓN:**

En ratas hembra, el nivel de no efecto observado (NOEL) de vorinostat para efectos en la fertilidad fue de  $\geq 150$  mg/kg/día (<1 vez la exposición humana basada en el AUC<sub>0-24</sub>) de acuerdo a la disminución relacionada con el tratamiento en implantes y nacimientos vivos. NOEL para efectos en el desempeño reproductivo, determinado por el incremento en el número de cuerpos lúteos, fue <15 mg/kg/día.

Vorinostat atravesó rápidamente la placenta, tanto en la rata como en el conejo, después de la administración de una dosis de 15 mg/kg/día y de 150 mg/kg/día, respectivamente (<1 vez la exposición humana basada en el AUC<sub>0-24</sub>) y alcanzó equilibrio transplacentario dentro de los 30 minutos posteriores a la dosis.

En ratas macho, no se observaron efectos relacionados con el tratamiento de vorinostat en el desempeño de apareamiento, fertilidad, supervivencia embrionaria/fetal, conteo y motilidad de espermias, peso testicular o histomorfología testicular y epididimal con dosis hasta de 150 mg/kg/día.

**DESARROLLO**

No se observaron efectos teratogénicos en ratas ni conejos a los que se le administró vorinostat a dosis hasta de 50 y 150 mg/kg/día, respectivamente (<1 vez la exposición humana con base en el AUC<sub>0-24</sub>). Sin embargo, se reportaron efectos en el desarrollo relacionados con el tratamiento, incluyendo disminución en el peso promedio de fetos vivos, sitios limitados de osificaciones incompletas y número limitado de variaciones esqueléticas evaluadas con las dosis mayores de vorinostat. El NOEL para estos efectos fue de 15 mg/kg/día.

**SOBREDOSIFICACIÓN:**

No hay información específica disponible sobre el tratamiento de sobredosificación con **ZOLINZA®**. En estudios clínicos, la dosis más alta diaria ensayada fue 600 mg (una vez al día), 800 mg (400 mg dos veces al día) y 900 mg (300 mg tres veces al día). En cuatro pacientes quienes tomaron más de la dosis recomendada para el estudio (sin exceder la dosis más alta ensayada), no se reportaron reacciones adversas. Los efectos farmacológicos pueden ser prolongados luego de que los niveles séricos del principio activo vorinostat no estén más presentes.

No se conoce si vorinostat es dializable.

En caso de sobredosis, es razonable emplear medidas de soporte, ej.: remover material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear monitoreo clínico e instaurar tratamiento de soporte si es requerido.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCAÑO 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**

Merk Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
Apo...  
Apo...  
Apo...

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentor  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

7 2 5 4



**PRESENTACIONES:**

ZOLINZA® 100 mg se presenta en envases conteniendo 120 cápsulas.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

CONSERVAR A TEMPERATURA POR DEBAJO DE LOS 30°C

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.

Las cápsulas de ZOLINZA® no deben ser abiertas o trituradas.

**MANTENER EL ENVASE CERRADO**

**"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.**

**INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MÉDICO.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55106

Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul Farmacéutico.

---

**Importado y Comercializado por:**

**MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.**

Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4 - Munro Vicente López B1605AZE, Buenos Aires. Tel.: 6090-7200.

[www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

---

**Fabricado por:**

**Patheon, Inc. Toronto Region Operations, 2100 Syntex Court Mississauga, Ontario, Canadá – L5N 7K9.**

---

CCDS-MK0683-C-102012

Última revisión ANMAT: .....

2

Merc Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
José Mercier  
Autorizado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

d