



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

DISPOSICIÓN N° 4740

BUENOS AIRES, 23 JUL 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021787-12-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO DOSA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de un país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



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

DISPOSICIÓN N.º **4740**

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.



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

DISPOSICIÓN N°

4740

Por ello;

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial VORINOSTAT DOSA y nombre/s genérico/s VORINOSTAT, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIO DOSA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º- Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la



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

DISPOSICIÓN N° 4740

norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º- Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-021787-12-6

DISPOSICIÓN N°: **4740**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **4740**

Nombre comercial: VORINOSTAT DOSA.

Nombre/s genérico/s: VORINOSTAT.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULAS DURAS.

Nombre Comercial: VORINOSTAT DOSA.

Clasificación ATC: L01XX38.

Indicación/es autorizada/s: VORINOSTAT ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES CUTANEAS EN LOS PACIENTES CON LINFOMA DE CELULAS T QUE TIENEN UNA ENFERMEDAD PROGRESIVA PERSISTENTE O RECURENTE EN TERAPIAS O DESPUES DE DOS TERAPIAS



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

SISTEMICAS.

Concentración/es: 100 mg de VORINOSTAT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: VORINOSTAT 100 mg.

Excipientes: GELATINA 60.835 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 1.5 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.0402 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 42.5 mg, COLORANTE AZUL F.D.Y C. NRO 2 0.0563 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 6 mg, F. D. & C. AMARILLO NRO 10 0.0657 mg, COLORANTE AMARILLO FD Y N~6 0.0028 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON DESECANTE INTERIOR(SILICA) Y TAPA.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 120 Y 500 CAPSULAS DURAS SIENDO LOS DOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 120 Y 500 CAPSULAS DURAS SIENDO LOS DOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVARSE A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 20° - 25°C, (VARIACIÓN PERMITIDA ENTRE 15°-30°C) EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **4740**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N° **4740**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Orsinger'.

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

4740



Proyecto de Prospecto
VORINOSTAT DOSA
VORINOSTAT 100mg
Cápsulas

Industria Argentina

Venta bajo receta

Cada Cápsula de Vorinostat Dosa contiene:

Vorinostat 100mg

Excipientes: Almidón Glicolato de Sodio; Celulosa Microcristalina; Estearato de Magnesio c.s.p.

INDICACIONES Y USO

VORINOSTAT DOSA está indicada para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas en los pacientes con linfoma de células T que tienen una enfermedad progresiva persistente o recurrente en terapias o después de dos terapias sistémicas.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de Acción

Vorinostat inhibe la actividad enzimática de las histonas desacetilasas HDAC1, HDAC2 y HDAC3 (clase I) y HDAC6 (clase II) a concentraciones nanomolares ($IC_{50} < 86 \text{ nM}$). Esas enzimas catalizan la eliminación de los grupos acetilos de los residuos de lisina de las proteínas, que incluyen a las histonas y a los factores de transcripción. En algunas células cancerosas, existe una sobreexpresión de las HDAC, o un reclutamiento aberrante de las HDAC a los factores de transcripción oncogénicos que causa la hipoacetilación de las histonas nucleosomales centrales. La hipoacetilación de las histonas está asociada a una estructura de cromatinas condensada y a la represión de la transcripción genética. La inhibición de la actividad de las HDAC permite la acumulación de grupos acetilos en los residuos de lisina de las histonas, lo que causa una estructura de cromatina abierta y la activación de la transcripción. In vitro, Vorinostat causa la acumulación de histonas acetiladas e induce la detención del ciclo celular y/o la apoptosis de algunas células transformadas. El mecanismo del efecto antineoplásico de Vorinostat no ha sido caracterizado en su totalidad.

Farmacodinamia

Electrofisiología cardíaca

Se realizó un estudio aleatorizado, parcialmente ciego, cruzado de dos fases para evaluar los efectos de una dosis única de 800 mg de Vorinostat en el intervalo QTc en 24 pacientes con cáncer avanzado. Este estudio se realizó para evaluar el efecto de Vorinostat en la repolarización ventricular. A los pacientes se les administró una sola dosis de 800 mg de Vorinostat o de placebo como control.

El límite superior del intervalo de confianza de 90% del cambio del valor inicial del intervalo QTc medio ajustado con el placebo fue menor a 10 ms en todos los puntos de tiempo durante 24 horas. A partir de los resultados de ese estudio, la administración de una dosis supra terapéutica única de 800 mg de Vorinostat no parece prolongar el intervalo QTc en los pacientes con cáncer avanzado; sin embargo el estudio no incluyó un control positivo para demostrar la sensibilidad del ensayo. Con la administración de una dosis única de 800 mg de Vorinostat por vía oral en ayunas, el AUC medio, el $C_{máx}$ y la mediana del $T_{máx}$ resultantes fueron de $8,6 \pm 5,7 \mu\text{mol}\cdot\text{h}$, de $1,7 \pm 0,67 \mu\text{M}$ y de 2,1 (0,5-6) horas, respectivamente.

Laboratorio DOSA S.A.

Maria Cecilia Tarzo
 Encargada de la Mesa de Extrapas
 Directora Técnica

Página 1 de 17

En los estudios clínicos conducidos en pacientes con LCCT, 3 pacientes de los 86 con LCCT expuestos a 400 mg una vez al día tuvieron reacciones adversas clínicas de prolongación del QTc de Grado 1 (> 450 ms) o de Grado 2 (> 470 -500 ms o aumento de > 60 ms por sobre el valor inicial). En un análisis retrospectivo de tres estudios en Fase 1 y dos estudios en Fase 2, ciento dieciséis pacientes tuvieron un ECG inicial y otro de seguimiento, como mínimo. Cuatro pacientes tuvieron prolongación del QTc de Grado 2 (> 450 -500 ms o aumento de > 60 ms por sobre el valor inicial) y un paciente de Grado 3 (> 500 ms). De 49 pacientes sin LCCT de 3 ensayos clínicos, que tenían una evaluación completa del intervalo QT, dos tuvieron mediciones de QTc de > 500 ms y uno tuvo una prolongación del QTc de > 60 ms.

Farmacocinética

Absorción

La farmacocinética de Vorinostat fue evaluada en 23 pacientes con recidiva del cáncer o cáncer refractario en etapa avanzada. Luego de la administración oral de una dosis única de 400 mg de Vorinostat junto con una comida rica en grasas, la desviación estándar \pm media del área bajo la curva (AUC), la concentración sérica máxima (C_{máx}) y la mediana del tiempo (intervalo) a la concentración máxima (T_{máx}) fueron de $5,5 \pm 1,8$ $\mu\text{mol}\cdot\text{h}$, de $1,2 \pm 0,62$ μM y de 4 (2-10) horas, respectivamente.

Con la administración oral de una dosis única de 400 mg de Vorinostat en ayunas, el AUC medio, el C_{máx} medio y la mediana del T_{máx} fueron de $4,2 \pm 1,9$ $\mu\text{mol}\cdot\text{h}$, de $1,2 \pm 0,35$ μM y de 1,5 (0,5-10) horas, respectivamente. Por lo tanto, la administración oral de Vorinostat junto con una comida rica en grasas causó un aumento del nivel de absorción (33%) y una disminución moderada de la velocidad de absorción (el T_{máx} se retrasó 2,5 horas) en comparación con la administración en ayunas. Sin embargo, no se espera que estos pequeños efectos tengan algún significado clínico. En los estudios clínicos realizados en pacientes con LCCT, Vorinostat se ingirió con alimentos.

En estado estacionario, con la administración oral de dosis múltiples de 400 mg de Vorinostat junto con alimentos, el AUC medio, el C_{máx} medio y la mediana del T_{máx} fueron de $6,0 \pm 2,0$ $\mu\text{mol}\cdot\text{h}$, de $1,2 \pm 0,53$ μM y de 4 (0,5-14) horas, respectivamente.

Distribución

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

Metabolismo

Las vías principales de metabolismo de Vorinostat involucran la glucuronidación e hidrólisis seguidas de la 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 no tienen actividad farmacológica. 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.

Los estudios in vitro que emplean microsomas de hígado humano indican una biotransformación insignificante por parte de los citocromos P-450 (CYP).

Eliminación

Vorinostat se elimina principalmente por vía metabólica y menos de 1% de la dosis se recupera como medicamento inalterado en la orina; esto indica que la excreción renal no interviene en la eliminación de Vorinostat. La recuperación urinaria promedio de dos metabolitos sin actividad farmacológica en estado estable fue de $16 \pm 5,8\%$ de la dosis de Vorinostat como 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 fue de $52 \pm 13,3\%$ de la dosis de Vorinostat. La vida terminal media ($t_{1/2}$) fue de ~ 2 horas tanto para Vorinostat como para el metabolito O-glucurónido, mientras que para la del metabolito 4-anilino-4-oxobutanoico fue de 11 horas.

Poblaciones especiales

Laboratorio NIOSA S.A.
 María Cecilia Terzo
 Farmacología
 Dirección Técnica

4740



De acuerdo con 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

Vorinostat no ha sido evaluado en pacientes menores de 18 años.

Insuficiencia hepática

Vorinostat está contraindicado en pacientes con deterioro hepático severo y debe usarse con cuidado en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. Esta recomendación se basa en los datos preliminares de un estudio farmacocinético en curso que sugiere que, luego de la administración de Vorinostat, los pacientes con disfunción hepática severa tienen una incidencia y una severidad de las experiencias adversas mayores en comparación con los pacientes sin disfunción hepática.

Insuficiencia renal

Vorinostat no fue evaluado en pacientes con deterioro renal. Sin embargo, la excreción renal no interviene en la eliminación de vorinostat.

Efectos farmacocinéticos de Vorinostat con otros medicamentos

Vorinostat no inhibe las enzimas CYP que metabolizan los fármacos en los microsomas hepáticos humanos en el $C_{máx}$ de estado estacionario correspondiente a la dosis de 400 mg ($C_{máx}$ de 1,2 μ M frente a IC_{50} de $> 75 \mu$ M). Estudios de expresión génica realizados en hepatocitos humanos detectaron que el Vorinostat tiene un determinado potencial para suprimir la actividad de las CYP2C9 y CYP3A4 cuando se lo administra en concentraciones superiores ($\geq 10 \mu$ M) a las de interés farmacológico. Por lo tanto, no se espera que el Vorinostat afecte la farmacocinética de otros medicamentos. Dado que el Vorinostat no se elimina por las vías de las CYP, se espera que no sea objeto de ninguna interacción con otros fármacos al ser administrarlo concomitantemente con medicamentos de actividad inhibitoria o inductora de CYP comprobada. Sin embargo, no se han realizado estudios clínicos formales para evaluar interacciones farmacológicas con Vorinostat.

Los estudios *in vitro* indican que Vorinostat no es un sustrato de la glucoproteína P humana (gp P). Además, en concentraciones de hasta 100 μ M, Vorinostat no tiene efecto inhibitorio en la gp P humana mediadora del transporte de vinblastina, un marcador del sustrato gp P. Entonces, no es probable que Vorinostat inhiba la gp P en la concentración sérica farmacológicamente relevante de 2 μ M ($C_{máx}$) en humanos.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Información de la dosis

La dosis recomendada es de 400 mg una vez al día administrada por vía oral durante la comida. El tratamiento puede continuarse siempre y cuando no haya evidencia de enfermedad progresiva o de toxicidad inaceptable. Las cápsulas de VORINOSTAT DOSA no se deben abrir ni triturar.

Modificaciones de la dosis

Si el paciente no tolera la terapia, la dosis debe reducirse a 300 mg por vía oral una vez al día durante la comida. Además, si fuera necesario, la dosis puede reducirse a 300 mg una vez al día con las comidas durante 5 días consecutivos por semana.

Dosis en poblaciones especiales

No hay información disponible en pacientes con deterioro hepático severo.

Experiencia de los ensayos clínicos

Se evaluó la seguridad de Vorinostat en 107 pacientes con LCCT en dos estudios clínicos de un solo grupo, en los cuales 86 pacientes recibían 400 mg una vez al día.

Laboratorio DOSA S.A.

Marta Cecilia Terzo
Diciembre 2013

Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a Vorinostat 400 mg una vez al día en los 86 pacientes durante un período medio de 97,5 días en terapia (rango 2 a 480+ días). Diecinueve pacientes (19,8%) fueron expuestos más de 24 semanas y 8 pacientes (9,3%) fueron expuestos más de un año. La población estudiada de pacientes con LCCT tenía entre 37 y 83 años de edad, 47,7% eran mujeres, 52,3% eran varones, 81,4% eran blancos, 16,3% eran negros y 1,2% eran asiáticos o multirraciales.

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones que varían ampliamente, los porcentajes de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los porcentajes de los ensayos clínicos de otro medicamento, y puede que no reflejen los porcentajes observados en la práctica.

Reacciones adversas comunes

La Tabla 1 resume la frecuencia de los pacientes con LCCT con reacciones adversas específicas, sin importar la causalidad, empleando los criterios de terminología comunes del Instituto Nacional de Cáncer para reacciones adversas (NCI-CTCAE, por sus siglas en inglés, versión 3.0).

Tabla 1: Reacciones adversas clínicas o de laboratorio en los pacientes con LCCT (incidencia \geq 10% de los pacientes)				
Reacciones adversas	Vorinostat 400 mg una vez al día (n = 86)			
	Todos los grados		Grados 3-5 *	
	n	%	n	%
Fatiga	45	52,3	3	3,5
Diarrea	45	52,3	0	0,0
Náuseas	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 de 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
Creatinina en sangre aumentada	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 del apetito	12	14,0	1	1,2
Edema periférico	11	12,8	0	0,0
Dolor de cabeza	10	11,6	0	0,0
Prurito	10	11,6	1	1,2
Tos	9	10,5	0	0,0
Infección de las vías respiratorias superiores	9	10,5	0	0,0

Laboratorio DOSA S.A.

[Signature]
 María Cecilia Terzo
 Directora Técnica

Tabla 1: Reacciones adversas clínicas o de laboratorio en los pacientes con LCCT (incidencia \geq 10% de los pacientes)				
Reacciones adversas	Vorinostat 400 mg una vez al día (n = 86)			
	Todos los grados		Grados 3-5 *	
	n	%	n	%
Pirexia	9	10,5	1	1,2

* No se informaron eventos Grado 5

Las frecuencias de trombocitopenia, anemia y fatiga más severas se incrementaron con dosis mayores a 400 mg de Vorinostat una vez al día.

Reacciones adversas serias

Las reacciones adversas serias más comunes, sin importar la causalidad, en los 86 pacientes con LCCT en los dos estudios clínicos fueron embolia pulmonar informada en 4,7% de los pacientes (4/86), carcinoma de células escamosas informado en 3,5% de los pacientes (3/86) y anemia informada en 2,3% de los pacientes (2/86). Hubo eventos simples de colecistitis, muerte (por causa desconocida), trombosis venosa profunda, infección por enterococos, dermatitis exfoliativa, hemorragia gastrointestinal, infección, neumonía lobar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, obstrucción de la unión pelvurética, sepsia, daño en la médula espinal, bacteriemia por estreptococos, síncope, linfoma de células T, trombocitopenia y obstrucción ureteral.

Interrupciones del tratamiento

De los pacientes que recibieron dosis de 400 mg una vez al día, 9,3% (8/86) interrumpió el tratamiento con Vorinostat debido a las reacciones adversas. Esas reacciones adversas, sin importar la causalidad, incluyeron anemia, edema angioneurótico, astenia, dolor de pecho, dermatitis exfoliativa, muerte, trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular isquémico, letargo, embolia pulmonar y daño en la médula espinal.

Modificaciones de la dosis

De los pacientes que recibieron dosis de 400 mg una vez al día, 10,5% (9/86) necesitaron una modificación de la dosis de Vorinostat debido a las reacciones adversas. Esas reacciones adversas incluyeron aumento de la creatinina en suero, disminución del apetito, hipocalcemia, leucopenia, náuseas, neutropenia, trombocitopenia y vómitos. El tiempo medio a la primera reacción adversa que causó la reducción de la dosis fue de 42 días (rango 17 a 263 días).

Anormalidades en los análisis de laboratorio

Las anomalías en los análisis de laboratorio se informaron en todos los 86 pacientes con LCCT que recibían la dosis de 400 mg una vez al día.

Se informó aumento de la glucosa en suero como una anomalía en 69% de los pacientes con LCCT (59/86) que recibían la dosis de 400 mg una vez al día; solamente 4 de esas anomalías fueron severas (Grado 3). Se informó aumento de la glucosa en suero como una reacción adversa en 8,1% de los pacientes con LCCT (7/86) que recibían la dosis de 400 mg una vez al día.

Se detectaron aumentos transitorios de creatinina en suero en 46,5% de los pacientes con LCCT (40/86) que recibían la dosis de 400 mg una vez al día. De esas anomalías, 34 fueron Grado 1; 5 fueron Grado 2 y una fue Grado 3, según la NCI CTCAE.

Se detectó proteinuria como una anomalía en los análisis de laboratorio en 38 de los 74 pacientes analizados (51,4%). Se desconoce la significancia clínica de estos hallazgos.

Deshidratación

Laboratorio DOSA S.A.

 Maria Cecilia Terzo
 Farmacéutica
 Dirección: Tucumán



Basado en los informes de deshidratación como una reacción adversa seria relacionada con el medicamento en los ensayos clínicos, se debe instruir a los pacientes para que beban por lo menos dos litros de líquido por día a los efectos de una hidratación adecuada.

Reacciones adversas en pacientes sin LCCT

Las frecuencias de reacciones adversas individuales fueron sustancialmente más elevadas en la población sin LCCT. Las reacciones adversas serias informadas relacionadas con el medicamento en la población sin LCCT que no fueron observadas en la población con LCCT incluyeron casos únicos de visión borrosa, astenia, hiponatremia, hemorragia de tumor, síndrome de Guillain Barré, falla renal, retención urinaria, tos, hemoptisis, hipertensión y vasculitis.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Linfoma cutáneo de células T

En dos estudios clínicos de rótulo abierto, se evaluaron a pacientes con LCCT refractario para determinar el índice de respuesta a Vorinostat de administración oral. Un estudio fue de un solo grupo de tratamiento y el otro evaluó varios regímenes de administración. En ambos estudios, los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o hasta que presentaron toxicidad intolerable.

Estudio 1

En un estudio multicéntrico, no aleatorizado, de rótulo abierto y de un solo grupo de tratamiento, 74 pacientes con LCCT en etapa avanzada fueron tratados con una dosis de 400 mg de Vorinostat administrada una vez al día. El parámetro primario de evaluación fue el índice de respuesta a Vorinostat de administración oral, en el tratamiento de cáncer de piel en pacientes con LCCT avanzado (etapa IIB y superior) que tenían enfermedad progresiva, persistente o recurrente durante o después de dos terapias sistémicas. Los pacientes del estudio debían haber recibido, o presentar intolerancia o no ser aptos para recibir bexaroteno. Los investigadores evaluaron cuantitativamente la extensión del cáncer, con un método modificado de evaluación de la severidad ponderada (SWAT, por sus siglas en inglés). El investigador midió el porcentaje total del área de superficie corporal (ASC) afectada, discriminando manchas, placas y tumores en 12 zonas del cuerpo y usando la palma del paciente como regla. El porcentaje total de ASC de cada tipo de lesión se multiplicó por un factor de ponderación de severidad (1 = mancha, 2 = placa y 4 = tumor) y se sumó para obtener el puntaje SWAT. La eficacia se midió como respuesta clínica completa (RCC), definida como la ausencia de evidencia de la enfermedad; o respuesta parcial (RP), definida como una disminución $\geq 50\%$ en el puntaje de evaluación SWAT de la piel respecto del puntaje inicial. Tanto la RCC como la RP debían mantenerse durante 4 semanas, por lo menos.

Los parámetros secundarios de la eficacia incluyeron la duración de la respuesta, el tiempo hasta la progresión de la enfermedad y el tiempo hasta la respuesta objetiva.

La población había sido expuesta a una mediana de tres terapias previas (rango de 1 a 12).

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

Tabla 2: Características iniciales de los pacientes (todos los pacientes tratados)	
Características	Vorinostat (n = 74)
Edad (años)	
Medio (SD)	61,2 (11,3)
Mediana (rango)	60,0 (39,0-83,0)
Sexo, n (%)	

Laboratorio DOSA S.A.

[Firma]
 Director Técnico

Tabla 2: Características iniciales de los pacientes (todos los pacientes tratados)	
Características	Vorinostat (n = 74)
Varones	38 (51,4%)
Mujeres	36 (48,6%)
Etapa del LCCT, n (%)	
IB	11 (14,9%)
IIA	2 (2,7%)
IIB	19 (25,7%)
II	22 (29,7%)
IVA	16 (21,6%)
IVB	4 (5,4%)
Etnia de origen, n (%)	
Asiática	1 (1,4%)
Negra	11 (14,9%)
Otra	1 (1,4%)
Blanca	61 (82,4%)
Tiempo a partir del diagnóstico de LCCT Inicial (años)	
Mediana (rango)	2,6 (0,0-27,3)
Características clínicas	
Cantidad de tratamientos sistémicos previos, mediana (rango)	3,0 (1,0-12,0)

El índice general de respuesta objetiva fue de 29,7% (22/74, 95% de IC [19,7 a 41,5%]) en todos los pacientes tratados con Vorinostat. En los pacientes con LCCT etapa IIB y superior, el índice general de respuesta objetiva fue de 29,5% (18/61). Un paciente con LCCT etapa IIB alcanzó una RCC. Las medianas del tiempo a la respuesta fueron de 55 y 56 días (rango de 28 a 171 días) en la población general y en los pacientes con LCCT etapa IIB y superior, respectivamente. Sin embargo, en algunos casos infrecuentes, los pacientes tardaron hasta 6 meses en lograr una respuesta objetiva a Vorinostat.

No se alcanzó la mediana de duración de la respuesta debido a que la mayoría de las respuestas seguían en curso al momento del análisis; sin embargo, se calculó que había superado los 6 meses tanto en la población general como en la de los pacientes con LCCT en etapa IIB y superior. Cuando el final de la respuesta fue definido como un aumento de 50% en el puntaje SWAT respecto del nadir, la mediana estimada de duración de la respuesta fue de 168 días, y la mediana de tiempo transcurrido hasta la progresión del tumor fue de 202 días.

Al usar un aumento de 25% en el puntaje SWAT respecto del nadir como criterio para determinar la progresión del tumor, la mediana estimada del tiempo a la progresión fue de 148 días para la población general y de 169 días en los 61 pacientes con LCCT en etapa IIB y superior.

La respuesta a cualquiera de las terapias sistémicas previas no parece ser predictiva de la respuesta a Vorinostat.

Estudio 2

En un estudio no aleatorizado y de rótulo abierto, se evaluó Vorinostat para determinar el índice de respuesta en pacientes con LCCT refractario o que no toleraban por lo menos un tratamiento. En este estudio, 33 pacientes fueron asignados a uno de 3 cohortes: la cohorte 1, con 400 mg una vez al día; la

cohorte 2, con 300 mg dos veces al día, tres días a la semana; o la cohorte 3, con 300 mg dos veces al día durante 14 días, seguidos de 7 días de descanso (inducción). En la cohorte 3, si no se observaba por lo menos una respuesta parcial, se administraba a los pacientes un régimen de mantenimiento de 200 mg dos veces al día. El parámetro primario de valoración de la eficacia, la respuesta objetiva, se midió con la escala de 7 puntos de evaluación global del médico (PGA, por sus siglas en inglés). El investigador evaluó la mejoría o el agravamiento de la enfermedad general en comparación con el estado basal, basándose en la impresión clínica general. También se evaluaron e incluyeron en la impresión clínica global las lesiones cutáneas de referencia y las que no eran de referencia, al igual que los tumores cutáneos, los ganglios linfáticos y todas las demás manifestaciones de la enfermedad. La RCC requería que el 100% de las observaciones vinculadas al cáncer hubieran desaparecido, y la RP requería una mejoría de por lo menos el 50% en los hallazgos de la enfermedad.

La mediana de edad fue de 67,0 años (rango 26,0 a 82,0). El 55% de los pacientes eran varones y el 45% eran mujeres. El 15% de los pacientes tenía LCCT en etapa IA, IB o IIA y el 85% restante padecía LCCT en etapa IIB, III, IVA o IVB. La mediana de la cantidad de terapias sistémicas previas era 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, de 25% (7/28) en los pacientes con cáncer de estadio IIB o superior y de 36,4% (4/11) en los pacientes con síndrome de Sézary. Los índices de respuesta general fueron de 30,8% en la cohorte 1, de 9,1% en la cohorte 2 y de 33,3% la cohorte 3. El régimen de 300 mg dos veces al día tuvo más toxicidad sin beneficio clínico adicional que el régimen de 400 mg una vez al día. No se observó RCC.

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Categoría D

Pacientes que amamantan

Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas serias por Vorinostat en los lactantes, se debe decidir si discontinuar la lactancia o discontinuar el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la paciente.

Uso en pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de Vorinostat en los pacientes pediátricos.

Uso en pacientes geriátricos

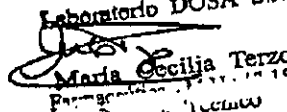
Del total de pacientes con LCCT en los ensayos (n = 107), 46% tenían 65 años de edad y más, mientras que el 15% tenían 75 años y más. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la efectividad entre estos grupos de individuos y los más jóvenes; otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes mayores y los más jóvenes; sin embargo, no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos sujetos mayores.

Uso en pacientes con deterioro hepático

Vorinostat fue estudiado en un número limitado de pacientes con deterioro hepático. Basado en esos datos limitados, Vorinostat está contraindicado en pacientes con deterioro hepático severo y debe usarse con cuidado en pacientes con deterioro hepático leve y moderado.

Uso en pacientes con deterioro renal

Vorinostat no fue evaluado en pacientes con deterioro renal. Sin embargo, la excreción renal no juega un rol importante en la eliminación de Vorinostat. Se debe tratar con cuidado a los pacientes con deterioro renal preexistentes.


 Laboratorio DUSA S.A.
 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica
 Dirección Técnica



CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de Vorinostat Dosa

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Tromboembolia

Debido a que se han informado embolia pulmonar y trombosis venosa profunda como reacciones adversas, los profesionales de la salud deben estar alerta ante los signos y síntomas de estos eventos, particularmente en los pacientes con un antecedente de evento de tromboembolia.

Hematológicas

El tratamiento con Vorinostat puede causar trombocitopenia y anemia relacionadas con la dosis. Si los recuentos de plaquetas y/o la hemoglobina se reducen durante el tratamiento con Vorinostat, se debe modificar la dosis o interrumpir la terapia.

Gastrointestinales

Se han informado molestias gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos y diarrea, y que pueden requerir el uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos. Se deben reemplazar los líquidos y los electrolitos para prevenir la deshidratación. Las náuseas, los vómitos y la diarrea preexistentes deben controlarse adecuadamente antes de comenzar la terapia con Vorinostat.

Hiperglucemia

Se observó hiperglucemia en los pacientes que recibían Vorinostat. Se debe monitorear la glucosa en suero, especialmente en los pacientes diabéticos o los potencialmente diabéticos. Puede ser necesario algún ajuste de la dieta y/o de la terapia por glucosa aumentada.

Monitoreo: análisis clínicos

Se debe realizar cada dos semanas durante los primeros dos meses de terapia y luego todos los meses, un monitoreo cuidadoso de los recuentos sanguíneos y valores químicos, que incluyan electrolitos, glucosa y creatinina sérica. El monitoreo de electrolitos debe incluir potasio, magnesio y calcio. Se debe corregir la hipocalcemia o hipomagnesemia antes de administrar Vorinostat, y se debe considerar el monitoreo de potasio y magnesio en los pacientes sintomáticos (por ejemplo, pacientes con náuseas, vómitos, diarrea, desequilibrio entre líquidos ingeridos y eliminados o síntomas cardíacos).

Otros inhibidores de las histonas desacetilasas (HDAC)


Se ha informado trombocitopenia severa y sangrado gastrointestinal con el uso concomitante de Vorinostat y otros inhibidores de las HDAC (por ejemplo, el ácido valproico). Se debe monitorear el recuento de plaquetas cada dos semanas durante los primeros dos meses.

Embarazo

Categoría D de embarazo.

Vorinostat puede causar daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada. No existen estudios adecuados ni bien controlados de Vorinostat en mujeres embarazadas. Los resultados de los estudios en animales indican que Vorinostat atraviesa la placenta y es encontrado en el plasma del feto en niveles que alcanzan el 50% de la concentración materna. Las dosis de hasta 50 y 150 mg/kg/día fueron ensayadas en ratas y ratones, respectivamente (~0,5 veces la exposición en humanos basada en un AUC₀₋₂₄ horas). Los efectos evolutivos relacionados con el tratamiento que incluyen peso medio del feto vivo disminuido, osificación incompleta de cráneo, vértebras torácicas y variaciones del esqueleto (costillas cervicales, costillas supernumerarias, variaciones en la cantidad de vértebras y el arco del sacro) en ratas con la dosis de Vorinostat ensayada más alta. Reducciones en el peso medio del feto vivo y una incidencia elevada de osificación incompleta de los metacarpianos fueron observadas en conejos tratados con dosis de 150 mg/kg/día. Los niveles de los efectos no observados (NENO) para estos hallazgos fueron 15 y 50 mg/kg/día

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Directora Técnica

(< 0,1 vez la exposición en humanos basada en 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 en conejos frente al control concurrente. Si este medicamento se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomando este medicamento, se debe evaluar el peligro potencial para el feto.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios del potencial carcinogénico de Vorinostat.

Vorinostat fue mutagénico in vitro en los ensayos de mutación reversa bacteriana (prueba de Ames); in vitro, causó aberraciones cromosomales en las células de ovario de hámster chico (CHO, por sus siglas en inglés) y aumentó la incidencia de micronúcleos en eritrocitos cuando fue administrado a ratones (ensayo de micronúcleos en ratones).

Los efectos en el sistema reproductivo femenino fueron identificados en un estudio de fertilidad en hembras que recibieron dosis orales desde 14 días antes del apareamiento hasta el día 7 de gestación. Las dosis de 15 mg/kg/día, 50 mg/kg/día y 150 mg/kg/día administradas a ratas causaron exposiciones aproximadas de 0,15 veces, 0,36 veces y 0,70 veces la exposición clínica esperada según el AUC. Los aumentos dependientes de la dosis en los cuerpos lúteos fueron observados a ≥ 15 mg/kg/día, esto causó un aumento de pérdidas por implantes a ≥ 50 mg/kg/día. Con la dosis de 150 mg/kg/día, hubo aumentos en la incidencia de fetos muertos y en las reabsorciones.

No se observaron efectos en el rendimiento reproductivo en las ratas macho que recibieron dosis (20 mg/kg/día, 50 mg/kg/día, 150 mg/kg/día; exposiciones aproximadas de 0,15 veces, 0,36 veces y 0,70 veces la exposición clínica esperada según el AUC) durante 70 días antes del apareamiento con hembras sin tratar.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS

Anticoagulantes derivados de la cumarina

Se observaron prolongación del tiempo de protrombina (TP) y del Rango Internacional Normalizado (INR, por sus siglas en inglés) en los pacientes que recibían Vorinostat concomitantemente con anticoagulantes derivados de la cumarina. Los médicos deben monitorear cuidadosamente los valores de TP y de INR en los pacientes a los que se les administre Vorinostat y derivados de la cumarina.

Otros inhibidores de las HDAC

Se han informado trombocitopenia y sangrado gastrointestinal severos con el uso concomitante de Vorinostat y otros inhibidores de las HDAC (por ejemplo, el ácido Valproico). Se debe monitorear el recuento de plaquetas cada dos semanas durante los primeros dos meses.

SOBREDOSIS

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de Vorinostat Dosa. En caso de sobredosis, es razonable el uso de medidas usuales de soporte, por ejemplo, la eliminación del material no absorbido en el tracto gastrointestinal, el uso de monitoreo clínico y la instauración de terapia de soporte, si fuera necesaria. Se desconoce si el Vorinostat se puede dializar.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.


Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel: (011) 4962-6666

Hospital A. Posadas: Tel: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIÓN

Cada frasco contiene 120 cápsulas.

Laboratorio DOSA S.A.


 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica
 Directora

4740



ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN.

Almacenar entre 20 – 25 °C Se permiten variaciones entre 15 – 30°C.

Las cápsulas de Vorinostat DOSA (Vorinostat) no deben abrirse ni triturarse. Se debe evitar el contacto directo del polvo de Vorinostat DOSA cápsulas con la piel o las membranas mucosas. Si tal contacto ocurriera, de debe lavar bien la zona afectada según se indica en las referencias. Los profesionales de la salud deben evitar la exposición a las cápsulas abiertas y/o trituradas.

Conservar el medicamento en lugar adecuado y fuera del alcance de los niños.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Elaborado en:

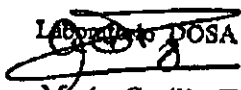
Eczane Pharma S.A. – Laprida N° 43 C.P. B1870CNA – Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A.- Girardot 1369 – (C1427AKC) Ciudad de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica
Directora Técnica

4740



Proyecto de Rotulo
VORINOSTAT DOSA
VORINOSTAT 100mg
Cápsulas

Industria Argentina

Venta bajo receta

Cada Cápsulas de Vorinostat Dosa contiene:

Vorinostat 100mg

Excipientes: Almidón Glicolato de Sodio; Celulosa Microcristalina; Estearato de Magnesio c.s.p.

Conservación:

Conservar a temperatura ambiente entre 20°C - 25°C, (Variación permitida entre 15-30°C) en su envase original.

Presentación:

Envase conteniendo 120 unidades.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

**Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:*

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Conservar el medicamento en lugar adecuado y fuera del alcance de los niños.

Certificado N°

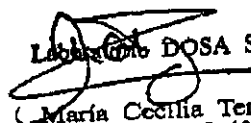
Elaborado en:

Eczane Pharma S.A. – Laprida N° 43 C.P. (B1870CNA) – Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A.- Girardot 1369 – (C1427AKC) Ciudad de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.


Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica, N° 153
Director Técnico

4740



Proyecto de Rotulo
VORINOSTAT DOSA
VORINOSTAT 100mg
USO HOSPITALARIO
Cápsulas

Industria Argentina

Venta bajo receta

Cada Cápsulas de Vorinostat Dosa contiene:

Vorinostat 100mg

Excipientes: Almidón Glicolato de Sodio; Celulosa Microcristalina; Estearato de Magnesio c.s.p.

Conservación:

Conservar a temperatura ambiente entre 20°C - 25°C, (Variación permitida entre 15-30°C) en su envase original.

Presentación:

Envase conteniendo 500 unidades.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

**Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:*

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Conservar el medicamento en lugar adecuado y fuera del alcance de los niños.

Certificado N°

Elaborado en:

Eczane Pharma S.A. – Laprida N° 43 C.P. (B1870CNA) – Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A.- Girardot 1369 – (C1427AKC) Ciudad de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.
C.A.B.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica
Directora Técnica

Información para el paciente
VORINOSTAT DOSA
VORINOSTAT
 Cápsulas

Lea la información para el paciente que viene con VORINOSTAT DOSA antes de comenzar a tomarlo y cada vez que abra un nuevo envase; podría haber información nueva. Este prospecto es un resumen de la información para el paciente. Su médico o el farmacéutico pueden darle información adicional. Este prospecto no reemplaza la consulta con su médico para informarse sobre su condición médica o su tratamiento.

¿Qué es VORINOSTAT DOSA?

VORINOSTAT DOSA es un medicamento de venta bajo receta que se usa para tratar un tipo de cáncer llamado linfoma cutáneo de células T (LCCT) en pacientes cuyo LCCT empeora, no desaparece o vuelve después del tratamiento con otros medicamentos.

VORINOSTAT DOSA no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años.

¿Qué debo informarle a mi médico antes de tomar VORINOSTAT DOSA?

Infórmele a su médico de todas las enfermedades que tenga, incluso si:

- Tiene alguna alergia
- Ha tenido algún coágulo en el pulmón (émbolo pulmonar)
- Ha tenido algún coágulo en una vena (vaso sanguíneo) de cualquier parte del cuerpo (trombosis venosa profunda)
- Tiene náuseas, vómitos o diarrea
- Tiene alguna enfermedad hepática
- Tiene azúcar en sangre elevada o diabetes
- Está embarazada o planea quedar embarazada. VORINOSTAT DOSA puede dañar al bebé antes de nacer. VORINOSTAT DOSA no ha sido estudiado en mujeres embarazadas. Si usted toma VORINOSTAT DOSA durante el embarazo, debe informárselo a su médico inmediatamente.
- Amamanta o planea amamantar. Se desconoce si VORINOSTAT DOSA llega a la leche materna. Converse con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé mientras esté tomando VORINOSTAT DOSA.

Dígale a su médico todos los medicamentos que esté tomando, incluya los recetados y los no recetados, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Algunos medicamentos puede afectar el modo en que actúa VORINOSTAT DOSA, o bien VORINOSTAT DOSA puede afectar el mecanismo de acción de los otros medicamentos. Infórmele especialmente a su médico si toma:

- **Ácido valproico:** un medicamento usado para tratar las convulsiones. Su médico decidirá si usted debe seguir tomando el ácido valproico y puede necesitar hacerle análisis de sangre con mayor frecuencia.
- **Warfarina:** O cualquier otro anticoagulante. Si usted, no está seguro de estar tomando algún anticoagulante, pregúnteselo a su médico. Él puede necesitar hacerle análisis de sangre con mayor frecuencia.

Conozca los medicamentos que está tomando. Lleve una lista de sus medicamentos y muéstrésela a su médico y al farmacéutico cuando le receten un medicamento nuevo.

¿Cómo debo tomar VORINOSTAT DOSA?

Laboratorio DOSA S.A.

Mónica Castillo Perzo
 Farmacéutica
 Dirección Técnica

- Tome VORINOSTAT DOSA exactamente como se lo indica su médico.
- Su médico le dirá cuántas cápsulas de VORINOSTAT DOSA debe tomar y cuándo debe tomarlas.
- Ingiera cada cápsula entera. No la mastique ni la abra. Si no puede tragar la cápsula de VORINOSTAT DOSA entera, dígaselo a su médico. Puede que usted necesite otro medicamento.
- Tome VORINOSTAT DOSA con algún alimento.
- Si accidentalmente una cápsula de VORINOSTAT DOSA se abre o se rompe, no toque ni la cápsula ni el polvo que contiene en su interior. Si el polvo de una cápsula abierta o rota entra en contacto con la piel o los ojos, lave bien el área en contacto con mucha agua. Llame a su médico.
- **Beba por lo menos ocho vasos 240 ml de líquido (aproximadamente 2 litros) por día mientras esté tomando VORINOSTAT DOSA.** Ingerir la cantidad suficiente de líquidos puede ayudar a disminuir las posibilidades de perder demasiado líquido corporal (deshidratación), especialmente si mientras toma VORINOSTAT DOSA tiene síntomas tales como náuseas, vómitos o diarrea.
- Si se olvida de tomar una dosis, tómelas apenas se dé cuenta. Si no se da cuenta que se olvidó de tomar una dosis hasta casi el momento en que debe tomar la dosis siguiente, simplemente tiene que saltarse por completo la dosis que no tomó. Tome la dosis siguiente a la hora normal. No tome dos dosis de VORINOSTAT DOSA al mismo tiempo.
- Si toma demasiadas cápsulas de VORINOSTAT DOSA, comuníquese inmediatamente con su médico, con una guardia médica o con el centro de control de intoxicaciones.
- Su médico controlará sus recuentos de glóbulos, azúcar en sangre, electrolitos en sangre y otros valores químicos cada dos semanas durante los dos primeros meses del tratamiento con VORINOSTAT DOSA, y luego una vez al mes. Su médico puede decidir hacer algún otro estudio para controlar su salud según lo considere necesario.
- Si usted tiene azúcar en sangre elevada (hiperglucemia) o diabetes, siga controlando su azúcar en sangre según le indique su médico. Él puede necesitar que cambie su dieta o medicamento para ayudar a controlar el valor de azúcar en sangre mientras esté tomando VORINOSTAT DOSA. Asegúrese de informarle a su médico si no puede comer o beber normalmente por náuseas, vómitos o diarrea.

¿Cuáles son las reacciones adversas posibles de VORINOSTAT DOSA?

VORINOSTAT DOSA puede causar reacciones adversas graves. Informe inmediatamente a su médico si tiene alguno de los síntomas siguientes:

- **Coágulos sanguíneos en las piernas (trombosis venosa profunda)**
 - Hinchazón repentina en una pierna
 - Dolor o sensibilidad en una pierna. El dolor solamente se siente cuando está parado o al caminar.
 - Aumento de temperatura en la zona de la hinchazón.
 - Enrojecimiento de la piel o cambio de color de la piel
- **Coágulos sanguíneos que se desplazan hacia los pulmones (émbolo pulmonar)**
 - Dolor de pecho agudo y repentino
 - Dificultad al respirar
 - Tos con secreciones sanguinolentas
 - Sudor
 - Pulso acelerado
 - Desmayos
 - Sensación de ansiedad

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
 Directora General

- **Deshidratación** (pérdida excesiva de líquidos corporales). Esto puede ocurrir si tiene náuseas, vómitos o diarrea y no puede ingerir líquidos con normalidad.
- **Cambios en los resultados de los análisis de sangre:** su médico controlará periódicamente los recuentos sanguíneos y los electrolitos en sangre.
 - **Glóbulos rojos bajos.** Los glóbulos rojos bajos pueden hacer que se sienta cansado y que se canse fácilmente. Puede verse pálido y tener dificultad para respirar.
 - **Plaquetas bajas.** Las plaquetas bajas pueden causar sangrados anormales o hematomas por debajo de la piel. Infórmele a su médico inmediatamente si esto ocurre.
- **Azúcar en sangre elevada** (glucosa en sangre). Si tiene azúcar en sangre elevada o diabetes, controle los niveles de azúcar en sangre frecuentemente tal como se lo indica su médico. Avísele inmediatamente a su médico si los niveles son más elevados de lo normal.

Además, las reacciones adversas más comunes con VORINOSTAT DOSA incluyen:

- **Problemas estomacales e intestinales**, que incluyen diarrea, náuseas, vómitos, pérdida del apetito, constipación y pérdida de peso.
- **Cansancio**
- **Mareos**
- **Dolor de cabeza**
- **Cambios en sentido del gusto y boca seca**
- **Dolor muscular**
- **Pérdida de cabello**
- **Escalofríos**
- **Fiebre**
- **Infecciones en las vías respiratorias superiores**
- **Tos**
- **Aumento de la creatinina en sangre**
- **Hinchazón de los pies, tobillos y piernas**
- **Picazón**

Infórmele a su médico si tiene alguna reacción adversa que lo moleste o que no desaparece.

Estas no son todas las reacciones adversas posibles de VORINOSTAT DOSA. Para más información, consulte a su médico o a su farmacéutico.

Información general sobre VORINOSTAT DOSA

Algunas veces, los medicamentos se recetan para condiciones que no están mencionadas en el prospecto. No use VORINOSTAT DOSA para ninguna otra condición que no sea la recetada. No le dé VORINOSTAT DOSA a otra persona, ni siquiera si tiene los mismos síntomas que usted. Puede hacerle daño.

Mantenga las cápsulas de VORINOSTAT DOSA y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños.

Este prospecto resume la información más importante a cerca de VORINOSTAT DOSA. Si usted desea más información, pregúntele a su médico. Usted puede consultar a su médico o a un farmacéutico por información sobre VORINOSTAT DOSA publicada para los profesionales de la salud.

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
 Directora Técnica

4740



¿Cuáles son los ingredientes de VORINOSTAT DOSA?

Principio activo: Vorinostat

Excipientes: celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio y estearato de magnesio. Los componentes de la Cápsula son Dióxido de Titanio; colorante sintético y gelatina incolora.

¿Cómo se debe almacenar VORINOSTAT DOSA?

VORINOSTAT DOSA debe Conservarse a temperatura ambiente entre 20°C - 25°C, (Variación permitida entre 15-30°C) en su envase original.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente pueda llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Laboratorio DOSA S.A.

Girardot 1369, (C1427 AKC) Ciudad de Buenos Aires

Elaboradora:

Eczane Pharma S.A. – Laprida N° 43 C.P. (B1870CNA) – Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Laboratorio DOSA S.A.
Maria Cecilia Terzo
Directora Técnica



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-021787-12-6

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4740, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIO DOSA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: VORINOSTAT DOSA.

Nombre/s genérico/s: VORINOSTAT.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULAS DURAS.

Nombre Comercial: VORINOSTAT DOSA.



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

Clasificación ATC: L01XX38.

Indicación/es autorizada/s: VORINOSTAT ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES CUTANEAS EN LOS PACIENTES CON LINFOMA DE CELULAS T QUE TIENEN UNA ENFERMEDAD PROGRESIVA PERSISTENTE O RECURENTE EN TERAPIAS O DESPUES DE DOS TERAPIAS SISTEMICAS.

Concentración/es: 100 mg de VORINOSTAT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: VORINOSTAT 100 mg.

Excipientes: GELATINA 60.835 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 1.5 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.0402 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 42.5 mg, COLORANTE AZUL F.D.Y C. NRO 2 0.0563 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 6 mg, F. D. & C. AMARILLO NRO 10 0.0657 mg, COLORANTE AMARILLO FD Y N~6 0.0028 mg.

U
-
Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON DESECANTE INTERIOR(SILICA) Y TAPA.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 120 Y 500 CAPSULAS DURAS SIENDO LOS DOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 120 Y 500 CAPSULAS DURAS SIENDO LOS DOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

M



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

Forma de conservación: CONSERVARSE A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 20° - 25°C, (VARIACIÓN PERMITIDA ENTRE 15°-30°C) EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO DOSA S.A. el Certificado N° **57214**,
en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 23 JUL 2013 de
_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **4740**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.