

I. MARCA

ZOLINZA®*
(vorinostat, MSD)

II. NOMBRE GENÉRICO

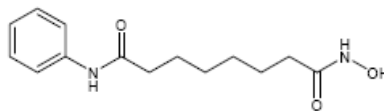
Vorinostat.

III. FÓRMULA Y FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas.

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

La fórmula empírica es C₁₄H₂₀N₂O₃. El peso molecular es 264.32 y la formula estructural es:



Vorinostat es un polvo color blanco a anaranjado claro. Es muy poco soluble en agua, ligeramente soluble en etanol, isopropanol y acetona, soluble libremente en dimetilsulfóxido e insoluble en cloruro de metileno.

Ingredientes activos

Cada cápsula de 100 mg de ZOLINZA para administración oral contiene 100 mg de vorinostat.

Ingredientes inactivos

Cada cápsula de 100 mg contiene celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio. Los excipientes de la capa de la cápsula son dióxido de titanio, gelatina y puede contener lauril sulfato de sodio.

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

ZOLINZA está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma cutáneo de células T (LCCT) con enfermedad progresiva, persistente o recurrente subsecuente a tratamientos sistémicos previos.

*Marca registrada de MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, New Jersey 08889 E.U.A.
D.R. © 2009 MERCK & CO., Inc.
Todos los derechos reservados.

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS**MECANISMO DE ACCIÓN**

Vorinostat es un inhibidor potente de las histonas desacetilasas HDAC1, HDAC2 y HDAC3 (Clase I) y HDAC6 (Clase II) ($IC_{50} < 86$ nM). Estas enzimas catalizan la eliminación de los grupos acetilo de los residuos de lisina de las proteínas, incluyendo a las histonas y a 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 provoca 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 cinasa, agentes citotóxicos y agentes de diferenciación. *In vivo*, vorinostat demuestra actividad antineoplásica en diversos modelos de tumor en roedores, incluyendo modelos de xenoinjerto de carcinoma de colon, de mama y de próstata en humanos.

Farmacocinética**Absorción**

Se evaluó la farmacocinética de vorinostat en 23 pacientes con cáncer avanzado refractario o en recaída. Después de la administración oral de una sola dosis de 400 mg de vorinostat con un alimento alto en grasa, la media \pm desviación estándar del área bajo la curva (ABC) 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 ± 1.8 $\mu M \cdot hr$, 1.2 ± 0.62 μM y 4 (2-10) horas, respectivamente.

En ayuno, la administración oral de una sola dosis de 400 mg de vorinostat dio origen a un ABC y $C_{m\acute{a}x}$ promedio y a un $T_{m\acute{a}x}$ medio de 4.2 ± 1.9 $\mu M \cdot hr$, 1.2 ± 0.35 μM 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. No obstante, no se espera que estos pequeños efectos sean clínicamente significativos. En estudios clínicos de pacientes con LCCT, vorinostat se administró con los alimentos.

En estado estable, con alimento, la administración oral de múltiples dosis de 400 mg de vorinostat dio como resultado un ABC y $C_{m\acute{a}x}$ promedio y un $T_{m\acute{a}x}$ medio de 6.0 ± 2.0 $\mu M \cdot hr$, 1.2 ± 0.53 μM y 4 (0.5-14) horas, respectivamente.

Distribución

Vorinostat se fija aproximadamente 71% a las proteínas plasmáticas humanas en un rango de concentraciones de 0.5 a 50 µg/ml.

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 en humanos basada en el ABC₀₋₂₄) y alcanzó equilibrio transplacentario en el lapso de 30 minutos posteriores a la administración de la dosis.

Metabolismo

Las principales vías de metabolismo de vorinostat involucran glucuronidación e hidrólisis seguido de β-oxidación. Se midieron los niveles séricos humanos de dos metabolitos, el O-glucurónido de vorinostat y el 4-anilino-4-ácido oxobutanoico. Ambos metabolitos son farmacológicamente inactivos. En comparación 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).

Eliminación

Vorinostat se elimina principalmente por vía metabólica, recuperándose menos del 1% de la dosis como medicamento inalterado en la orina, lo que indica que la excreción renal no tienen un papel en la eliminación de vorinostat. La recuperación urinaria promedio de dos metabolitos farmacológicamente inactivos en estado estable fue de 16±5.8% de la dosis de vorinostat como el O-glucurónido de vorinostat, y de 36±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±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.

Características en pacientes (poblaciones especiales)

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

Pediatría

Vorinostat no se evaluó en pacientes <18 años de edad.

Insuficiencia hepática

Vorinostat está contraindicado en pacientes con compromiso hepático severo y no se recomienda en los pacientes que tienen compromiso moderado. Esta recomendación se basa en datos preliminares de estudios de farmacocinética en curso en pacientes con leve, moderado (bilirrubina total 1.5 - ≤3x ULN), o severo (bilirrubina total >3x ULN) compromiso hepático. Estos estudios sugieren que tras la administración de vorinostat los pacientes con disfunción hepática severa tienen una mayor incidencia y severidad de reacciones adversas de la función hepática con toxicidad cercana al límite en comparación con los pacientes sin disfunción hepática.

En general, los estudios de vorinostat excluyeron pacientes con disfunción hepática severa. Sin embargo, un número limitado de pacientes con disfunción hepática moderada participaron en esos estudios. En un análisis retrospectivo de esos estudios clínicos, un total de 48 de 345 pacientes (13.9%) fueron identificados con potenciales anormalidades de la función hepática al momento del enrolamiento. No se observaron diferencias clínicamente significativas en los pacientes con antecedentes de anormalidades de la función hepática en comparación con pacientes sin antecedentes de anormalidades de la función hepática.

Insuficiencia renal

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

Interacciones medicamentosas con datos farmacocinéticos adicionales

Vorinostat inhibe enzimas que metabolizan medicamentos (CYP) en microsomas hepáticos humanos sólo a concentraciones elevadas ($IC_{50} > 75 \mu M$). Estudios de expresión de genes en hepatocitos humanos detectaron cierto potencial de supresión de las actividades del CYP2C9 y del CYP3A4 por parte de vorinostat a concentraciones más altas ($\geq 10 \mu M$) que las farmacológicamente relevantes. Por lo tanto, no se espera que vorinostat afecte la farmacocinética de otros agentes. En virtud de que vorinostat no se elimina a través de las vías del CYP, es de esperarse que vorinostat no esté sujeto a interacciones medicamentosas al coadministrarse con medicamentos que se sabe son inhibidores o inductores del CYP. No obstante, no se han realizado estudios clínicos formales para evaluar las interacciones medicamentosas con vorinostat.

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

Farmacodinamia

Electrofisiología cardíaca

Un estudio controlado con placebo, parcialmente ciego, con distribución al azar, de dos periodos, en 24 pacientes con cáncer avanzado fue realizado para evaluar los efectos de una única dosis supraterapéutica de vorinostat en el intervalo QTc. 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 promedio ajustado con placebo del intervalo QTc respecto al inicio fue menor de 10 mseg en todos los puntos de tiempo durante 24 horas. Con base en los resultados de ese estudio, la administración de una única dosis de 800 mg de vorinostat no prolongó el intervalo QTc en pacientes con cáncer avanzado.

VI. CONTRAINDICACIONES

ZOLINZA está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.
- compromiso hepático severo.
- Embarazo y lactancia.

VII. PRECAUCIONES GENERALES

Gastrointestinales

Se han reportado trastornos gastrointestinales, incluyendo náusea, vómito y diarrea (véase IX. REACCIONES ADVERSAS) que pudieran requerir el uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos. Debe administrarse reemplazo de fluidos y de electrolitos para evitar deshidratación (véase IX. REACCIONES ADVERSAS). La náusea, vómito y diarrea preexistentes deben controlarse adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con ZOLINZA.

Hematológicas

El tratamiento con ZOLINZA se asocia a anemia y trombocitopenia relacionadas con la dosis. Si el conteo plaquetario y/o de hemoglobina se reduce de manera importante durante el tratamiento con ZOLINZA, la dosis debe modificarse o debe suspenderse el tratamiento. (Véase VII PRECAUCIONES GENERALES, *Pruebas de Laboratorio*, IX. REACCIONES ADVERSAS y XIII. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN.)

Vasculares

En virtud de que se ha reportado embolia pulmonar y trombosis venosa profunda como efectos adversos, los médicos deben estar alerta en cuanto a los signos y síntomas de estos efectos, en particular en pacientes con antecedentes de eventos tromboembólicos (véase IX. REACCIONES ADVERSAS, *Reacciones Adversas Serias*).

Hepáticos

ZOLINZA ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con compromiso hepático. Con base en esos resultados, ZOLINZA no se recomienda en los pacientes con compromiso hepático moderado. (Véase VI. CONTRAINDICACIONES y V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS, *Características en Pacientes (Poblaciones Especiales)*.)

Hiper glucemia

Se ha observado hiper glucemia en pacientes a quienes se les administra ZOLINZA (véase IX. REACCIONES ADVERSAS, *Pruebas de Laboratorio*). Se debe vigilar la glucosa en suero, especialmente en los pacientes diabéticos o potencialmente diabéticos. Es probable que se requiera hacer un ajuste en la dieta y/o en el tratamiento antihiper glucémico.

Pruebas de laboratorio

Deben vigilarse cuidadosamente las pruebas de conteo de células sanguíneas y de química sanguínea, incluyendo electrolitos, glucosa y creatinina sérica cada 2 semanas durante los primeros 2 meses de tratamiento y mensualmente a partir de ese momento.

USO PEDIÁTRICO

No se ha estudiado la seguridad ni eficacia de ZOLINZA en pacientes pediátricos.

USO EN PERSONAS DE EDAD AVANZADA

En estudios clínicos, la eficacia y la seguridad de ZOLINZA en personas de edad avanzada (≥ 65 años) fueron comparables a lo observado en pacientes más jóvenes (< 65 años). No es necesario hacer un ajuste en la dosis en pacientes de edad avanzada.

VIII. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO O LA LACTANCIA

EMBARAZO

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que usen ZOLINZA. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten embarazarse mientras se les esté administrando ZOLINZA. Si paciente se embaraza mientras toma este medicamento, se debe advertir a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto.

LACTANCIA

No se sabe si este medicamento se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas serias por ZOLINZA en los lactantes, se debe recomendar a las mujeres abstenerse de amamantar mientras estén tomando ZOLINZA.

IX. REACCIONES ADVERSAS

Se evaluó la seguridad de ZOLINZA en 111 pacientes con LCCT en dos estudios clínicos en los que 86 pacientes recibieron 400 mg una vez al día.

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el medicamento en pacientes a quienes se les administraron 400 mg una vez al día podrían clasificarse en 4 complejos de síntomas: síntomas gastrointestinales (diarrea, náusea, anorexia, disminución de peso, vómito, estreñimiento, disminución del apetito), síntomas constitucionales (fatiga, escalofríos), anormalidades hematológicas (trombocitopenia, anemia) y trastornos del gusto (disgeusia, sequedad de boca).

Se reportaron las siguientes reacciones adversas clínicas y de laboratorio muy comunes ($\geq 1/10$) relacionadas con el medicamento en pacientes con LCCT que recibieron ZOLINZA 400 mg una vez al día. Se mencionan las reacciones adversas de todos los grados de acuerdo a los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer (NCI-CTCAE [por sus siglas en inglés] versión 3.0).

Trastornos del sistema linfático y de la sangre:

Muy comunes: trombocitopenia, anemia

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Muy comunes: anorexia, disminución del apetito

Trastornos gastrointestinales:

Muy comunes: diarrea, náusea, sequedad de boca, vómito, estreñimiento

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy comunes: alopecia

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo:

Muy comunes: espasmos musculares

Trastornos del sistema nervioso:

Muy comunes: disgeusia

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:

Muy comunes: fatiga, escalofríos

Evaluaciones:

Muy comunes: disminución del peso, aumento de la creatinina en sangre

Para las reacciones adversas muy comunes antes mencionadas, aquellas que se reportaron con una severidad Grado 3-5 se reportaron con las siguientes incidencias: trombocitopenia (5.8%), anemia (2.3%), anorexia (2.3%), disminución del apetito (1.2%), náusea (3.5%), espasmos musculares (2.3%), fatiga (2.3%), escalofríos (1.2%) y disminución del peso (1.2%). Ninguna de estas reacciones adversas fue Grado 5.

El perfil de reacciones adversas fue generalmente similar en los pacientes restantes con LCCT que recibieron otras dosis. La frecuencia de trombocitopenia, anemia y fatiga más severas (véase VII PRECAUCIONES GENERALES, *Hematológicas*) se incrementaron con dosis mayores de 400 mg de ZOLINZA una vez al día.

Reacciones adversas serias

Se reportaron las siguientes reacciones adversas serias relacionadas con el medicamento en 107 pacientes con LCCT en dos estudios clínicos, independientemente de la dosis.

[Comunes (>1/100, <1/10) Poco comunes (>1/1000, <1/100)]

Infecciones e infestaciones:

Poco comunes: bacteremia estreptocócica

Trastornos del sistema linfático y de la sangre:

Comunes: trombocitopenia, anemia

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Comunes: deshidratación

Trastornos vasculares:

Poco comunes: trombosis venosa profunda, hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Comunes: embolia pulmonar

Trastornos gastrointestinales:

Poco comunes: diarrea, hemorragia gastrointestinal, náusea, vómito

Trastornos hepatobiliares:

Poco comunes: isquemia hepática

Trastornos del sistema nervioso:

Poco comunes: accidente vascular cerebral isquémico, síncope

Trastornos gastrointestinales y condiciones en el sitio de administración:

Poco comunes: dolor precordial, muerte (de causa desconocida), pirexia

Suspensión del tratamiento

De los pacientes con LCCT que recibieron la dosis de 400 mg una vez al día, 10.5% (9/86) suspendieron ZOLINZA debido a reacciones adversas relacionadas con el medicamento. Estas reacciones adversas incluyeron anemia, edema angioneurótico, astenia, dolor precordial, muerte, trombosis venosa profunda, accidente vascular cerebral isquémico, letargo, embolia pulmonar y lesión cutánea.

Modificaciones a la dosis

De los pacientes con LCCT que recibieron la dosis de 400 mg una vez al día, 10.5% (9/86) requirieron modificación de la dosis de ZOLINZA debido a reacciones adversas. Estas reacciones adversas incluyeron: incremento en los niveles de creatinina sérica, disminución del apetito, hipocalcemia, leucopenia, náusea, neutropenia, trombocitopenia y vómito. El tiempo medio para la primera reacción adversa que provocó reducción de la dosis fue de 42 días (rango 17 a 263 días).

Deshidratación

De acuerdo a los reportes de deshidratación como reacción adversa seria relacionada con el medicamento en estudios clínicos, se pidió a los pacientes que bebieran al menos 2 litros diarios de líquidos para tener una adecuada hidratación. Después de implementar estas precauciones, la incidencia de deshidratación disminuyó. (Véase VII. PRECAUCIONES GENERALES, *Gastrointestinales* y XI. REACCIONES ADVERSAS DE LABORATORIO).

Reacciones adversas en pacientes sin LCCT

monoterapia o en combinación con otros tratamientos contra el cáncer para el tratamiento de tumores sólidos o de malignidades hematológicas que no fueran LCCT. Las reacciones adversas relacionadas con el medicamento en pacientes sin LCCT fueron generalmente similares a los reportes en pacientes con LCCT. No obstante, la frecuencia de reacciones adversas individuales fue mayor en la población sin LCCT. Las reacciones adversas serias relacionadas con el medicamento reportadas en la población sin LCCT que no se observaron en la población con LCCT incluyeron experiencias únicas de visión borrosa, sordera, disfagia, astenia, dolor abdominal, diverticulitis, hiponatremia, cáncer de pulmón de células no pequeñas, hemorragia tumoral, síndrome de Guillain-Barré, insuficiencia renal, retención urinaria, tos, hemoptisis, hipertensión y vasculitis.

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS O DE OTRO GÉNERO

Anticoagulantes derivados de cumarina

Rara vez se observó prolongación del tiempo de protrombina (PT) y del Rango Internacional Normalizado (INR) en pacientes que recibieron ZOLINZA concomitantemente con anticoagulantes derivados de cumarina. Los médicos deben vigilar cuidadosamente el PT y el INR en pacientes a quienes se les administra de manera concurrente ZOLINZA y derivados de cumarina.

Otros inhibidores de las HDAC

ZOLINZA no debe administrarse concomitantemente con otros inhibidores de las HDAC (por ejemplo, ácido valproico) ya que las reacciones adversas específicas de la clase pueden ser aditivas. Se ha reportado trombocitopenia severa (Grado 4) con sangrado gastrointestinal y anemia asociados con el uso concomitante de ZOLINZA y ácido valproico.

XI. REACCIONES ADVERSAS DE LABORATORIO

Se reportaron anomalías de laboratorio en los 86 pacientes que recibieron la dosis de 400 mg y en un paciente a quien se le administró una dosis de 350 mg.

Se reportó incremento en la glucosa sérica mediante pruebas de seguridad de laboratorio en el 69% (60/87) de los pacientes con LCCT, pero fue severo (Grado 3) en sólo 5 de ellos. Se reportó hiperglucemia como una reacción adversa relacionada con el medicamento en 4.7% (4/86) de los pacientes con LCCT a quienes se les administró la dosis de 400 mg una vez al día (véase VII PRECAUCIONES GENERALES, *Hiperglucemia*.)

Se detectaron incrementos transitorios, no severos en los niveles séricos de creatinina en 47.1% (41/87) de los pacientes con LCCT.

Se detectó proteinuria como una anomalía de laboratorio en 38 de 74 pacientes evaluados (51.4%). Se desconoce el significado clínico de este hallazgo.

XII. REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y DESARROLLO

TOXICOLOGÍA ANIMAL

Carcinogénesis

No se han realizado 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.

Reproducción

En ratas hembra, el nivel de no efecto observado (NOEL, por sus siglas en inglés) de vorinostat para efectos en la fertilidad fue de ≥ 150 mg/kg/día (<1 vez la exposición en humanos basada en el ABC₀₋₂₄) de acuerdo a la disminución relacionada con el tratamiento en implantes y nacimientos vivos. El NOEL para efectos en el desempeño reproductivo, determinado por el incremento en el número de cuerpos lúteos, fue <15 mg/kg/día.

No se reportaron efectos relacionados con el tratamiento en cualquier otro parámetro reproductivo, incluyendo índices de apareamiento, fecundidad o fertilidad.

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 en humanos basada en el ABC₀₋₂₄) y alcanzó equilibrio transplacentario en el lapso de 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 en humanos con base en el ABC₀₋₂₄). No obstante, 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.

XIII. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada es de 400 mg vía oral una vez al día con alimentos.

Información para Prescribir Amplia

ZOLINZA®

[Vorinostat]

Tracer number: MK0683-MEX-2009-000556

Si los pacientes son intolerantes al tratamiento, las dosis subsecuentes pueden reducirse a 300 mg vía oral una vez al día con alimentos. El esquema de dosis puede reducirse adicionalmente a 300 mg una vez al día con alimentos durante 5 días consecutivos cada semana, según sea necesario.

El tratamiento puede continuar en tanto no haya evidencia de enfermedad progresiva o de toxicidad inaceptable.

No es necesario hacer ajustar la dosis en personas de edad avanzada (véase VII. PRECAUCIONES GENERALES, *Uso en las personas de edad avanzada*).

XIV. SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL (ANTÍDOTOS)

No existe información específica sobre el tratamiento de una sobredosis de ZOLINZA.

En estudios clínicos, las dosis totales diarias más altas estudiadas fueron 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 que tomaron más de la dosis de estudio recomendada (sin exceder las dosis más altas evaluadas), no se reportaron eventos adversos.

Los efectos farmacológicos pueden prolongarse después de que los niveles séricos de vorinostat activo ya no estén presentes. No se sabe si vorinostat es dializable.

En el caso de sobredosis, es razonable emplear medidas de soporte usuales, por ejemplo, eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear monitoreo clínico y tratamiento de soporte, si se requiere.

XV. PRESENTACIÓN

Frasco con 120 cápsulas de 100 mg.

XVI. ALMACENAMIENTO

No almacenar a temperaturas mayores de 30°C (86°F).

Evite el contacto directo del polvo contenido en las cápsulas de ZOLINZA con la piel o membranas mucosas. Si ocurriera dicho contacto, lávese muy bien. Las cápsulas de ZOLINZA no deben abrirse o romperse. (Véase XII. REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y DESARROLLO, *Reproducción, Desarrollo*.)

XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos. Manténgase fuera del alcance de los niños. Se requiere receta médica para su venta.

ZOLINZA es marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J. E.U.A.
WPC-C-092009

XVIII. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN

Schering - Plough, S.A. de C.V.
Av. 16 de septiembre No. 301, Col. Xaltocan,
C.P. 16090, Deleg. Xochimilco,
D.F., México.

XIX. NÚMERO DE REGISTRO Y DE IPP

Reg. No. 063M2010

IPP No:

INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

Estudios clínicos

En dos estudios clínicos abiertos, se evaluaron pacientes con LCCT refractario para determinar su tasa de respuesta a ZOLINZA oral. Un estudio evaluó diversos esquemas de dosificación y el otro fue un estudio clínico de un solo brazo. En ambos estudios, los pacientes se trataron hasta la presencia de progresión de la enfermedad o de toxicidad intolerable.

Estudio 1: Linfoma cutáneo de células T avanzado

En un estudio abierto, de un solo brazo, multicéntrico, Fase IIb, sin distribución al azar, se trataron 74 pacientes con LCCT 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 LCCT (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 había sido 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, por sus siglas en inglés). El investigador midió el porcentaje de área de la superficie corporal total (% de ASCT) 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 % de ASCT 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 (RCC), definida como no evidencia de enfermedad, o Respuesta Parcial (RP), 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 al menos 4 semanas para considerarse ya sea RCC o RP.

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

La respuesta objetiva global fue de 29.7% (22/74, IC al 95% [19.7 a 41.5%]) en todos los pacientes que recibieron ZOLINZA. En pacientes con LCCT en Estadío IIB y mayor la respuesta objetiva global fue de 29.5% (18/61). Un paciente con LCCT en Estadío IIB alcanzó RCC. 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 LCCT Estadío IIB y mayor. En general, el tiempo medio a una respuesta fue menor a 2 meses; no obstante, en pocos casos transcurrieron hasta 6 meses para que los pacientes tuvieran respuesta objetiva a ZOLINZA. (Véase Tabla 1.)

La duración promedio de la respuesta no se alcanzó ya que la mayoría de las respuestas continuaban al momento de realizar el análisis, pero se estimó que excedió los 6 meses tanto para la población en general como para los pacientes con LCCT Estadío IIB y mayor (Véase Tabla 1).

El tiempo promedio a la progresión fue de cerca de 5 meses (148 días) para la población general de 74 pacientes y fue mayor a 5 meses (169 días) para los pacientes con LCCT Estadío IIB y mayor. No obstante, el tiempo promedio a la progresión no se alcanzó en pacientes que respondieron a ZOLINZA y se estima que excedió los 7.5 meses (véase Tabla 1).

Tabla 1
Número de pacientes tratados con ZOLINZA con respuesta objetiva
(Todos los pacientes con LCCT)

Población	Pacientes tratados con ZOLINZA con respuesta objetiva					
				Tiempo para una respuesta objetiva [†] (días)	Duración de la respuesta objetiva (días)	Tiempo para progresión de la enfermedad (días)
	N	n (%)	(IC al 95%)	Mediana (rango)	Mediana (rango)	Mediana (rango)
Todos los pacientes	74	22 (29.7%)	(19.7, 41.5)	55 (28, 171)	NR (34+, 441+)	NR (78+, 470+)
Estadío IIB o mayor [‡]	61	18 (29.5%)	(18.5, 42.6)	56 (28, 171)	NR (34+, 441+)	NR (85, 470+)
Pacientes con Síndrome de Sezary	30	10 (33.3%)	(17.3, 52.8)	56 (28, 171)	NR (34+, 244+)	NR (85, 365+)
Pacientes con enfermedad tumoral T3	22	5 (22.7%)	(7.8, 45.4)	31 (29, 87)	187 (55, 441+)	NR (148, 470+)

[†] Respuesta objetiva: respuesta clínica completa confirmada o respuesta parcial

[‡] Estadíos IIB, III, IVA y IVB

IC = Intervalo de confianza

NR = No alcanzado

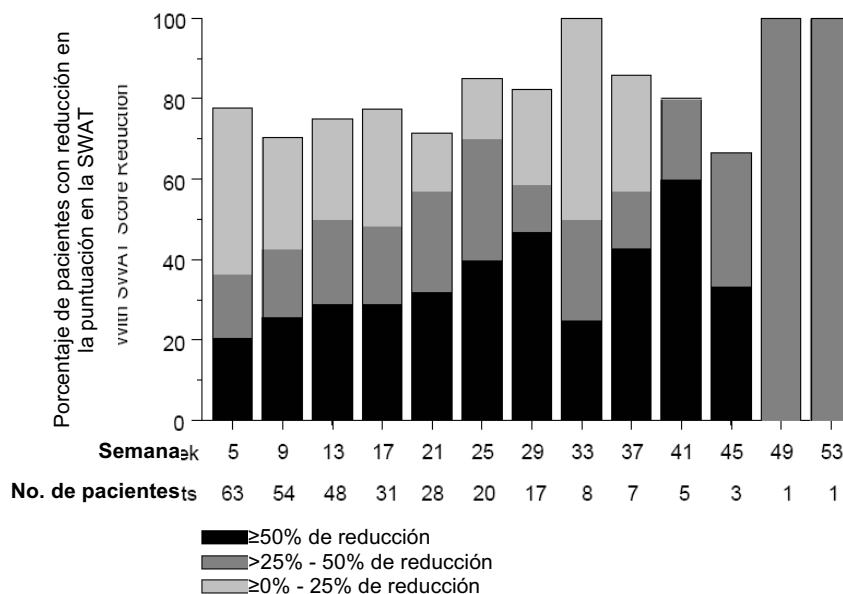
+ = Continúa la respuesta

Además de los 22 pacientes que demostraron respuesta objetiva, 10 pacientes con LCCT Estadío IIB o mayor y un paciente con Estadío IB tuvieron enfermedad estable, definida como la ausencia de progresión de la enfermedad o ausencia de respuesta, durante 24 semanas. Por lo tanto, en 44.6% (33/74) de todos los pacientes y en 45.9% (28/61) de los pacientes con LCCT Estadío IIB o mayor se reportó ya sea respuesta objetiva o 24 semanas de enfermedad estable.

Se obtuvo mejoría en la enfermedad cutánea, medida por cierta reducción (>0%) en el SWAT en cualquier punto en el tiempo durante el tratamiento con ZOLINZA, en 81.1% (60/74) de todos los pacientes tratados con ZOLINZA.

En la Figura 1 se resume el grado de mejoría con el tiempo de los pacientes durante el estudio.

Figura 1
Porcentaje de pacientes con reducción en la puntuación en la SWAT respecto al inicio durante el estudio con ZOLINZA



De todos los pacientes con LCCT tratados con ZOLINZA con intensidad del prurito ≥ 3 de 10 puntos al inicio, se reportó alivio del prurito en el 32.3% (21/65), medido por disminución mínima de 3 puntos, y en 9.2% (6/65) se observó resolución completa del prurito (véase Tabla 2). De manera similar, en los pacientes con LCCT Estadío IIB y mayor, se observó alivio del prurito en el 30.2% (16/53) y 11.3% (6/53) alcanzó resolución completa del prurito. Este alivio se mantuvo durante al menos 4 semanas sin incremento en su medicamento para el tratamiento del prurito.

Tabla 2

Número de pacientes tratados con ZOLINZA con alivio del prurito[†] durante al menos 4 semanas sin incremento en el uso de medicamentos para prurito (Todos los pacientes con LCCTs)

Población	N	Pacientes con resolución completa [†]		Pacientes con alivio del prurito [§]	
		n (%)	(IC al 95%)	n (%)	(IC al 95%)
Todos los pacientes*	72	8 (11.1%)	(4.9, 20.7)	23 (31.9%)	(21.4, 44.0)
Pacientes con intensidad del prurito ≥3 puntos al inicio	65	6 (9.2%)	(3.5, 19.0)	21 (32.3%)	(21.2, 45.1)
Pacientes con Síndrome de Sezary	30	3 (10.0%)	(2.1, 26.5)	9 (30.0%)	(14.7, 49.4)
Pacientes con enfermedad tumoral T3	20	2 (10.0%)	(1.2, 31.7)	4 (20.0%)	(5.7, 43.7)

[†] La intensidad del prurito se evaluó en una escala de 0-10 puntos: cero = ausencia de prurito, diez = prurito severo

[‡] Resolución completa = puntuación del prurito de 0 sostenida durante al menos 4 semanas continuas

[§] Alivio del prurito = reducción del prurito de 3 ó más puntos sostenida o resolución completa durante al menos 4 semanas continuas

* Dos pacientes no contaban con puntuación del prurito al inicio y se excluyeron del análisis

IC = Intervalo de confianza

El uso de medicamento para el tratamiento del prurito no se registró en 7 pacientes

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

Otro beneficio clínico adicional de ZOLINZA fue la reducción del ≥25% en las células de Sezary en 51.9% (14/27) de los pacientes con síndrome de Sezary. Para los pacientes con ganglios linfáticos palpables clínicamente anormales, 41.7% (10/24) de los pacientes tuvieron una reducción ≥50% en la suma de los productos de los diámetros mayores de sus ganglios linfáticos índice. Además, 56.3% (9/16) de los pacientes con enfermedad tumoral T3 tuvieron una reducción ≥50% en el área de superficie corporal cubierta por el tumor.

La respuesta a ZOLINZA fue similar fuera que los pacientes hubieran respondido o no a un tratamiento previo con bexaroteno o a otro tratamiento sistémico. El tratamiento previo a ZOLINZA, ya fuera bexaroteno u otros tratamientos, no tuvo un impacto obvio en la eficacia subsecuente de ZOLINZA. La respuesta a cualquier tratamiento sistémico previo no parece ser un factor predictivo de la respuesta a ZOLINZA. Lo anterior sugiere que el LCCT no presenta resistencia cruzada a ZOLINZA o a otros tratamientos en investigación y comercializados disponibles para el LCCT.

Estudio 2: Linfoma cutáneo de células T

En un estudio abierto, sin distribución al azar, Fase II, se evaluó ZOLINZA para determinar la tasa de respuesta de pacientes con LCCT refractarios o intolerantes al 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 período de descanso de 7 días (inducción). En la Cohorte 3, si no se observaba al menos respuesta parcial, se administraba a los pacientes un esquema 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, por sus siglas en inglés) de 7 puntos. El investigador evaluó la mejoría o el empeoramiento en la enfermedad global en comparación 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 RCC requería de un 100% de eliminación de todos los hallazgos y RP requería al menos 50% de mejoría en los hallazgos de la enfermedad.

En todos los pacientes tratados, la respuesta objetiva fue del 24.2% (8/33) en la población general, 25% (7/28) en los pacientes con enfermedad Estadío 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 RCC.

En los 8 pacientes que respondieron al tratamiento del estudio, el tiempo promedio para 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).

De 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).

—oOo—