



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 11531

BUENOS AIRES, 14 FEB 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000028-17-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VARITRINOX / TRIOXIDO DE ARSENICO Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, TRIOXIDO DE ARSENICO 10 mg - 10 ml (1mg/ml), aprobada por Certificado N° 53.130.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N°

15310

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la
Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha
tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el
Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de
2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e
información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal
denominada VARITRINOX / TRIOXIDO DE ARSENICO Forma farmacéutica
y concentración: SOLUCION INYECTABLE, TRIOXIDO DE ARSENICO 10
mg - 10 ml (1mg/ml), aprobada por Certificado N° 53.130 y Disposición
N° 5189/06, propiedad de la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A.,
cuyos textos constan de fojas 30, 62 y 80, para los rótulos, de fojas 31 a



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 1531

47, 63 a 79, 81 a 97, para los prospectos y de fojas 48 a 54, 55 a 61, 98 a 104, para la información para pacientes.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5189/06 los rótulos autorizados por las fojas 30, los prospectos autorizados por las fojas 31 a 47 y la información para el paciente autorizada por las fojas 48 a 54, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.130 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000028-17-3

DISPOSICIÓN N°

1531

Jfs

Dr. ROBERTO LEÓN
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **1531**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.130 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: VARITRINOX / TRIOXIDO DE ARSENICO
Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, TRIOXIDO DE ARSENICO 10 mg – 10 ml (1mg/ml).-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5189/06.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004985-05-8.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 5189/06.	Rótulos de fs. 30, 62 y 80, corresponde desglosar fs. 30. Prospectos de fs. 31 a 47, 63 a 79, 81 a 97, corresponde desglosar de fs. 31 a 47. Información para el paciente de fs. 48 a 54, 55 a 61, 98 a 104, corresponde desglosar de fs. 48 a 54.-

Handwritten signature or initials

Handwritten mark



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

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

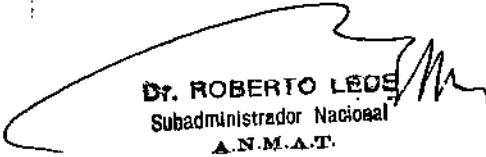
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 53.130 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....
14 FEB 2017

Expediente Nº 1-0047-0000-000028-17-3

DISPOSICIÓN Nº

15311

Jfs


Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



VARITRINOX[®]

4 FEB 2017

TRIOXIDO DE ARSÉNICO 10 mg / 10 ml - SOLUCIÓN INYECTABLE

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es VARITRINOX[®] y para qué se utiliza
2. Antes de utilizar VARITRINOX[®]
3. Cómo utilizar VARITRINOX[®]
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de VARITRINOX[®]
6. Información adicional

1. Qué es VARITRINOX[®] y para qué se utiliza

VARITRINOX[®] se utiliza en pacientes adultos con leucemia promielocítica aguda. Que es un subtipo único de la leucemia mieloide aguda en el que las células de la médula ósea que producen las células sanguíneas (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) no se desarrollan ni funcionan de forma normal.

2. Antes de usar VARITRINOX[®]

Informe a su médico si toma o ha estado tomando otros medicamentos, incluso productos de venta libre.

VARITRINOX[®] debe ser inyectado bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de leucemias agudas.

Farm. Silvina Gosis
M.N. 12151-3/14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

15311



No use VARITRINOX[®]

Si es alérgico/a (hipersensible) a trióxido de arsénico o a cualquiera de los componentes de VARITRINOX[®]

Advertencias y precauciones

Hable con su médico antes de usar VARITRINOX[®]

Su médico tomará las siguientes precauciones:

- Se le efectuarán análisis para controlar la cantidad de potasio, magnesio, calcio y creatinina en sangre antes de la primera dosis de VARITRINOX[®].
- Debe realizarse un electrocardiograma (ECG), examen que registra la actividad eléctrica del corazón, antes de la primera dosis.
- Los análisis de sangre (potasio, magnesio y calcio) deben repetirse durante el tratamiento con VARITRINOX[®].
- Debe realizarse electrocardiogramas dos veces por semana.
- Si tiene riesgo de un cierto tipo de anomalía del ritmo cardíaco (p. ej. arritmia ventricular tipo "torsade de pointes" o prolongación del intervalo Q-T), se debe monitorear el corazón continuamente.

Debe informar a su médico si presenta deterioro de la función renal o hepática.
VARITRINOX[®] no se recomienda en niños menores de 18 años.

Otros medicamentos y VARITRINOX[®]

Informe a su médico si está tomando algún tipo de medicamento que podría causarle un cambio en el ritmo de sus latidos cardíacos. A saber:

- Algunos tipo de agentes antiarrítmicos (fármacos utilizados para corregir los latidos cardíacos irregulares; por ejemplo, quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilide),
- Medicamentos para tratar la psicosis (pérdida de contacto con la realidad; por ejemplo, tioridazina).
- Medicamentos para la depresión (por ejemplo, amitriptilina).
- Algún tipo de medicamento para tratar infecciones bacterianas (por ejemplo, eritromicina y esparfloxacina).
- Algún medicamento para tratar alergias (como rinitis alérgica) que se conoce como "antihistamínico" (por ejemplo, terfenadina y astemizol).
- Cualquier medicamento que provoque una disminución en el magnesio o el potasio en la sangre. (por ejemplo, amfotericina B).
- Cisaprida (medicamento utilizado para aliviar ciertos problemas estomacales).

El efecto de estos medicamentos sobre su latido cardíaco puede empeorar por VARITRINOX[®].
No se olvide de informar a su médico sobre todos los medicamentos que toma.

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 1215 / P. 14506
Directora Técnica
Laboratorio Silvina S.A.

1331



Uso de VARITRINOX[®] con alimentos y bebidas

No hay restricciones sobre los alimentos o bebidas que ingiere mientras recibe VARITRINOX[®].

Embarazo

Antes de tomar cualquier medicamento, consulte a su médico.

VARITRINOX[®] puede provocar daño al feto cuando es usado por mujeres embarazadas.

Si puede quedar embarazada, debe usar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con VARITRINOX[®].

Si está embarazada o puede quedar embarazada durante el tratamiento con VARITRINOX[®], debe consultar a su médico.

Los hombres también deberían usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con VARITRINOX[®].

Lactancia

Antes de tomar cualquier medicamento, consulte a su médico.

El arsénico que contiene VARITRINOX[®] se transmite a la leche materna.

Dado que VARITRINOX[®] puede causar daño a los lactantes, no amamante mientras recibe VARITRINOX[®].

Capacidad de conducir y utilizar maquinaria

Se desconoce el efecto de VARITRINOX[®] sobre su capacidad de conducir.

Si experimenta malestar o no se siente bien después de una inyección de VARITRINOX[®], debería esperar hasta que desaparezcan los síntomas antes de conducir o utilizar maquinaria.

VARITRINOX[®] contiene sodio

VARITRINOX[®] contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis. Esto significa que el medicamento está básicamente "libre de sodio".

3. Cómo utilizar VARITRINOX[®]

Forma y vía de administración

VARITRINOX[®] debe diluirse con una solución que contiene glucosa o una solución que contiene cloruro de sodio.

VARITRINOX[®] es administrado como un goteo (infusión) en una vena durante 1-2 horas, pero la infusión puede durar más tiempo si se producen efectos secundarios, como enrojecimiento de la piel y mareos.

Duración y frecuencia del tratamiento

1531



Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) recientemente diagnosticada de bajo riesgo a riesgo intermedio

Programa de tratamiento de inducción

VARITRINOX se administra por vía intravenosa a una dosis de 0,15 mg/kg/día, diariamente hasta que se logra la remisión completa. Si la remisión completa no se ha producido hasta el día 60, debe interrumpirse la dosificación.

Programa de consolidación

VARITRINOX se administra por vía intravenosa a una dosis de 0,15 mg/kg/día, 5 días por semana. El tratamiento debe continuarse durante 4 semanas con 4 semanas de descanso, para un total de 4 ciclos.

Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) recaída / refractaria

Programa de tratamiento de inducción

VARITRINOX debe ser administrado por vía intravenosa a una dosis fija de 0,15 mg/kg /día administrados diariamente hasta la remisión completa. Si la remisión completa no se ha producido el día 50, debe interrumpirse la dosificación.

Programa de consolidación

El tratamiento de consolidación debe comenzar 3 a 4 semanas después de la finalización de la terapia de inducción. VARITRINOX es para ser administrado por vía intravenosa a una dosis de 0,15 mg/kg/día durante 25 dosis administradas 5 días a la semana, seguido de 2 días de descanso, que se repite durante 5 semanas.

VARITRINOX® no debe mezclarse o inyectarse a través del mismo tubo con otros productos farmacéuticos.

Si su médico le administra más VARITRINOX® del que debería

Puede experimentar convulsiones, debilidad muscular y confusión. Si esto ocurre, el tratamiento con VARITRINOX® debe detenerse de inmediato y su médico tratará la sobredosis de arsénico.

Si tiene cualquier otra pregunta acerca del uso de este producto, consulte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Como todos los medicamentos, este medicamento puede provocar efectos adversos, si bien no todos los experimentan.

Informe a su médico inmediatamente si está en tratamiento con VARITRINOX® y observa los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos muy frecuentes (afectan a más de 1 persona cada 10):

-Hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre)

Farm. Silvina L. Gosis
M.N. 12151 / M. 14605
Directora Técnica
Laboratorio Varianza S.A.

15311



- Fatiga (cansancio), dolor, fiebre, dolor de cabeza
- Náuseas, vómitos, diarrea
- Mareos, dolor muscular, entumecimiento u hormigueo
- Erupción cutánea o escozor, edema (inflamación debido a un exceso de líquidos)
- Falta de aire, palpitaciones, anomalías en el electrocardiograma
- Disminución del potasio o el magnesio en la sangre, Síndrome de diferenciación
- Aumento de las enzimas hepáticas

Efectos adversos frecuentes (afectan de 1 a 10 personas cada 100):

- Disminución del recuento hemático (plaquetas, glóbulos rojos y/o blancos), aumento de los leucocitos por infecciones
- Resfriados aumento de peso, Convulsión
- Fiebre con niveles bajos de neutrófilos, infección por herpes zóster
- Dolor de pecho, sangrado y dolor pulmonar, hipoxia (nivel bajo de oxígeno), acumulación de líquido en el pericardio o en los pulmones, presión baja, ritmo cardíaco anormal
- Dolor óseo o articular, inflamación de los vasos sanguíneos
- Aumento de sodio o magnesio, presencia de cetonas en sangre y orina (cetoacidosis), anomalías en las pruebas de la función renal, insuficiencia renal
- Dolor de estómago (abdominal)
- Enrojecimiento de la piel, hinchazón facial, visión borrosa
- Presencia excesiva de bilirrubina

Efectos adversos de frecuencia desconocida:

- Infección pulmonar, infección en la sangre
- Inflamación de los pulmones que provoca dolor torácico y dificultad respiratoria, insuficiencia cardíaca
- Disminución de leucocitos y linfocitos en la sangre
- Deshidratación, Retención de líquidos
- Confusión
- Anomalías en las pruebas de la función hepática, aumento de gamma-glutamyltransferasa en sangre.

Si tiene algún efecto adverso, hable con su médico. Inclusive cualquier efecto adverso posible no mencionado en este prospecto.

5. Conservación de VARITRINOX®

Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

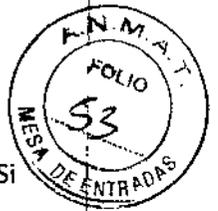
No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que se indica en la etiqueta de la ampolla.

No congele.

Consérvese a temperatura ambiente desde 15°C hasta 30°C, al abrigo de la luz.

Farm. Silvine S. Gósis
M.N. 12151 - R.L. 146/6
Directora Técnica
Laboratorio Valparma S.A.

1 5 3 101



Después de la dilución, con soluciones intravenosa, el Trióxido arsénico es química y físicamente estable durante 24 horas a 15°C-30°C y durante 48 horas refrigerado a 2°C-8°C. Si no se usa de inmediato, las condiciones y los tiempos de almacenamiento antes del uso son responsabilidad de su médico y normalmente no deberían extenderse más de 24 horas a 2°C - 8°C, a menos que la dilución se haya llevado a cabo en un ambiente estéril.

Este medicamento no debe utilizarse si observa partículas extrañas.

No arroje medicamentos a la basura o por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos que ya no utiliza. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Información adicional

Que contiene VARITRINOX[®]

-La sustancia activa es trióxido de arsénico -Los demás componentes son hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y agua para inyectables.

Aspecto de VARITRINOX[®] y contenido del envase

- VARITRINOX[®] es un concentrado para solución para infusión. VARITRINOX[®] se presenta como una solución incolora, libre de partículas, en ampollas de vidrio de 10 ml de uso único. Cada envase contiene 10 ampollas de vidrio. Cada ampolla de 10 ml contiene 10 mg de trióxido de arsénico.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.130

Elaborado en:

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar

Provincia de Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica

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

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 - M.P. 14976
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

1331



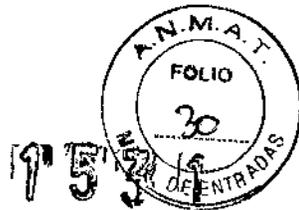
o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234"

[Large handwritten signature]

Farm. Silvina Gosis
M.N. 12151 - P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Vianaria S.A.

PROYECTO DE ROTULO



VARITRINOX[®]
Trítóxido de Arsénico

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Solución inyectable
Para uso intravenoso exclusivamente
10 ampollas de 10mg/10 ml (1mg/ml)

Formula cualicuantitativa:

VARITRINOX[®] es formulado como solución estéril, no pirogénica de trióxido de arsénico en agua para inyección usando hidróxido de sodio y ácido clorhídrico diluido para ajustar a pH 8.

Conservar en su envase original en lugar fresco y seco a temperatura entre 15°C y 30°C. Evitar exposición a la luz.

Posología: Ver prospecto adjunto.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 53.130

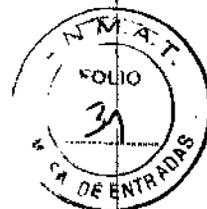
Elaborado en:

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

E. de las Carreras 2469 – B1643AVK – Béccar
Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica.


Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12157 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



11531

PROYECTO DE PROSPECTO

VARITRINOX®

Trióxido de Arsénico

10 mg -10 mL (1 mg/ml) ampolla

Solución Inyectable

Para uso intravenoso exclusivamente

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA CUALI/CUANTITATIVA

Cada ampolla de 10 ml
contiene:

Trióxido de arsénico		10 mg
Hidróxido de sodio	csp	pH 7.5-8.5
Ácido clorhídrico	csp	pH 7.5-8.5
Agua calidad inyectable		10 ml

DESCRIPCIÓN

VARITRINOX® es una solución inyectable estéril de trióxido de arsénico. La fórmula molecular de la droga en estado sólido es As_2O_3 , con un peso molecular de 197.8g.

VARITRINOX® se presenta en ampollas de 10 ml que contiene 10 mg de trióxido de arsénico.

VARITRINOX® es formulado como solución estéril, apirógena de trióxido de arsénico en agua para inyección usando hidróxido de sodio y ácido clorhídrico diluido para ajustar a pH 8.

ACCION TERAPÉUTICA

Antineoplásico, código ATC: L01XX27.

INDICACIONES

Varitrinox® está indicado para la inducción de la remisión y la consolidación en pacientes adultos con:

- Leucemia promielocítica aguda (LPA) recientemente diagnosticada de bajo riesgo a riesgo intermedio con recuento de glóbulos blancos $\leq 10 \times 10^3 / \mu l$ en combinación con ácido trans-retinoico (ATRA)
- Leucemia promielocítica aguda (LPA) recaída /refractaria (el tratamiento previo debería haber incluido un retinoide y quimioterapia) caracterizada por la presencia de la translocación t(15; 17) y / o la presencia del gen leucemia promielocítica/ receptor-alfa del ácido retinoico (PML /RAR-alfa). La tasa de respuesta de otros subtipos de leucemia mielógena aguda al trióxido de arsénico no ha sido examinado.

ACCION FARMACOLÓGICA

Farm. Silvina A. Osis
M.N. 12151 - P. 14606
Dirección Técnica
Laboratorio Ventanna S.A.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de VARITRINOX® no ha sido completamente estudiado. Sin embargo es sabido que el trióxido de arsénico causa los cambios morfológicos y la fragmentación de ADN característica de apoptosis en NB4 leucemia promielocítica humana, en células *in vitro*. El trióxido de arsénico también causa daño o degradación de la fusión de la proteína PML/RAR-alfa.

Eficacia clínica y seguridad

Pacientes recientemente diagnosticados con LPA de riesgo bajo a intermedio

VARITRINOX® se ha investigado en 77 pacientes recién diagnosticados con LPA de riesgo bajo a intermedio, en un estudio clínico de fase 3 controlado, aleatorizado, de no inferioridad, comprobando la eficacia y seguridad de VARITRINOX® combinado con ácido trans-retinoico (ATRA) y otro con ATRA más quimioterapia (por ejemplo, idarrubicina y mitoxantrona) (Estudio APL0406).

Se incluyeron pacientes con LPA recién diagnosticada confirmada por la presencia de t (15; 17) o PML-RAR α por RT-PCR o distribución nuclear PML en células leucémicas. No hay datos disponibles sobre pacientes con translocación variable como t (11; 17) (PLZF / RAR α). Los pacientes con arritmias significativas, anomalías en electrocardiograma ECG (síndrome de intervalo prolongado QT congénito, antecedentes o presencia de taquiarritmias ventriculares o auriculares significativas, bradicardia de reposo clínicamente significativa (<50 latidos por minuto), QTc > 450 msec en ECG, hemibloqueo, bloqueo bifascicular o neuropatía, fueron excluidos del estudio. Los pacientes en el grupo de tratamiento con ATRA más VARITRINOX® recibieron 45 mg/m² diarios de ATRA y 0,15 mg/kg diarios de VARITRINOX® IV hasta remisión completa (RC). Durante la consolidación, se administró ATRA en la misma dosis por períodos de 2 semanas, con 2 semanas de descanso, para un total de 7 ciclos y se administró la misma dosis de VARITRINOX® 5 días a la semana por 4 semanas, con 4 semanas de descanso, para un total de 4 ciclos. Los pacientes del grupo de tratamiento con ATRA más quimioterapia recibieron 12 mg / m² de idarubicina IV los días 2, 4, 6 y 8 y 45 mg / m² diarios de ATRA oral hasta RC. Durante la consolidación, los pacientes recibieron 5 mg/m² de idarubicina los días 1 a 4 y 45 mg/m² diarios de ATRA por 15 días, luego 10 mg/m² de mitoxantrona IV los días 1 a 5 y nuevamente 45 mg/m² de ATRA diariamente durante 15 días y finalmente una dosis única de idarrubicina de 12 mg/m² y 45 mg/m² de ATRA diariamente durante 15 días. Cada ciclo de consolidación se inició con la recuperación hematológica del ciclo anterior que es definido como el número absoluto de neutrófilos > 1,5 x 10⁹/l y plaquetas > 100 x 10⁹/l. Los pacientes del grupo de tratamiento con ATRA más quimioterapia también recibieron tratamiento de mantenimiento hasta 2 años, consistente en la administración oral de 50 mg/m² diarios de 6-mercaptopurina, 15 mg/m² semanales de metotrexato intramuscular y 45 mg/m² diarios de ATRA durante 15 días cada 3 meses.

Los principales resultados de eficacia se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 1

	ATRA + VARITRINOX® (N = 77) [%]	ATRA + quimioterapia (N = 79) [%]	Intervalo de confianza (IC)	P-valor
2 años de supervivencia libre de eventos (SLE)	97	86	IC del 95% para la diferencia, 2-22 puntos porcentuales	p < 0.001 de no inferioridad p = 0.02 por superioridad de ATRA + VARITRINOX®
Remisión hematológica completa (RHC)	100	95		p = 0.12
2 años de supervivencia global (SG)	99	91		p = 0.02
2 años de supervivencia libre de enfermedad (DFS)	97	90		p = 0.11
2 años de incidencia acumulada de recaída (IAR)	1	6		p = 0.24

LPA leucemia promielocítica aguda; ATRA= Acido trans retinoico

Pacientes con LPA recaída /refractaria

Se ha investigado VARITRINOX® en 52 pacientes con LPA tratados previamente con un régimen de antraciclinas y retinoides en dos estudios abiertos de un solo grupo y no comparativos. Uno era un estudio clínico realizado en un único centro (n=12) y el otro, era un estudio multicéntrico realizado en nueve hospitales (n=40). Los pacientes del primer estudio recibieron una dosis media de 0,16 mg/kg/día de VARITRINOX® (rango 0,06 a 0,20 mg/kg/día), mientras que en el estudio multicéntrico los pacientes recibieron una dosis fija de 0,15 mg/kg/día. VARITRINOX® se administró por vía intravenosa durante 1 ó 2 horas, hasta que la médula ósea quedara libre de células leucémicas por un máximo de 60 días. Los pacientes con remisión completa recibieron una terapia de consolidación con VARITRINOX® por otras 25 dosis en un período de 5 semanas. La terapia de consolidación comenzó 6 semanas (rango, 3-8) después de la inducción en el estudio unicéntrico y 4 semanas (rango, 3-6) después de la inducción en el estudio multicéntrico. Se definió la remisión completa (RC) como la ausencia de células leucémicas visibles en la médula ósea y la recuperación periférica de plaquetas y leucocitos.

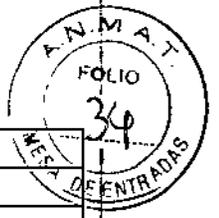
Del estudio unicéntrico los pacientes habían recidivado después de 1-6 regímenes terapéuticos previos y 2 pacientes habían recidivado después del trasplante de células madre. Los pacientes del estudio multicéntrico habían recidivado después de 1-4 regímenes terapéuticos previos y 5 pacientes habían recidivado después del trasplante de células madre. El promedio de edad en el estudio unicéntrico fue de 33 años (rango de edades, de 9 a 75). El promedio de edad en el estudio multicéntrico fue de 40 años (rango de edades, de 5 a 73).

Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 2

	Ensayo unicéntrico	Ensayo Multicéntrico
	N = 12	N = 40
Dosis de VARITRINOX®, mg / kg / día	0,16 (0,06 a 0,20)	0,15

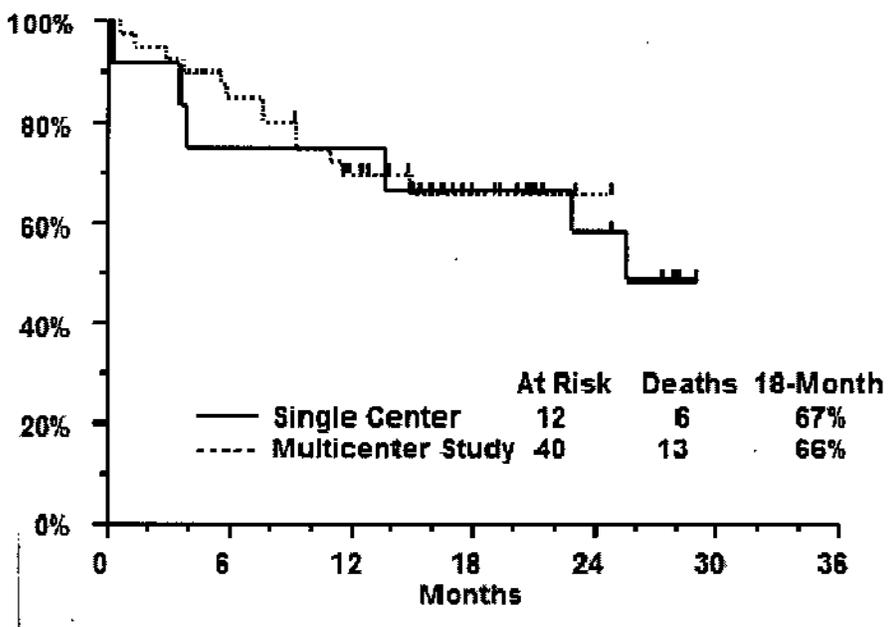
15311



(Mediana, rango)		
Remisión completa	11 (92%)	34 (85%)
Tiempo hasta la remisión en médula ósea (mediana)	32 días	35 días
Tiempo hasta la remisión completa (mediana)	54 días	59 días
supervivencia a los 18 meses	67%	66%

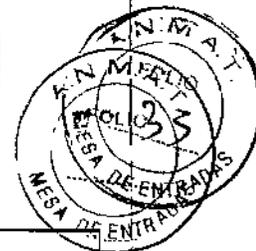
El estudio unicéntrico incluyó 2 pacientes pediátricos (<18 años), que lograron una remisión completa. El ensayo multicéntrico incluyó 5 pacientes pediátricos (<18 años), 3 de los cuales alcanzaron una remisión completa. No se administró el tratamiento a ningún niño menor de 5 años de edad.

En el tratamiento de seguimiento después de la fase de consolidación, 7 pacientes en el estudio unicéntrico y 18 pacientes en el estudio multicéntrico recibieron un nuevo tratamiento de mantenimiento de VARITRINOX®. Después de completar el tratamiento con VARITRINOX®, se realizó el trasplante de células madre en tres pacientes del estudio unicéntrico y en 15 pacientes del estudio multicéntrico. La media de duración de la remisión completa según Kaplan-Meier en el estudio unicéntrico fue de 14 meses y no se alcanzó en el estudio multicéntrico. En el último seguimiento, 6 de los 12 pacientes en el estudio unicéntrico seguían vivos con un promedio de tiempo de seguimiento de 28 meses (rango, de 25 a 29). En el estudio multicéntrico, 27 de los 40 pacientes seguían vivos con una mediana de tiempo de seguimiento de 16 meses (rango, de 9 a 25). A continuación, se muestran las estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia a los 18 meses en cada estudio.



En la tabla 3, se muestra la confirmación citogenética de conversión a un genotipo normal y la detección de la conversión de PML/RARα a la normalidad mediante la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa (RT-PCR).

Farm. Silvina Ocosi
 M.N. 12151 - M.P. 1-506
 Directora Técnica
 Laboratorio Varmar S.A.

**Tabla 3**

	Ensayo piloto unicéntrico	Ensayo multicéntrico
	N con remisión completa = 11	N con remisión complets = 34
Citogenética convencional [t (15; 17)]	8 (73%)	31 (91%)
Ausente	1 (9%)	0%
Presente	2 (18%)	3 (9%)
no evaluable		
RT-PCR para PML / RAR α		
Negativo	8 (73%)	27 (79%)
Positivo	3 (27%)	4 (12%)
no evaluable	0	3 (9%)

Se observaron respuestas en todos los grupos de edad estudiados, entre los 6 y los 75 años. La tasa de respuestas fue similar en ambos sexos. No hay experiencia del efecto de VARITRINOX[®] sobre la variante de LPA que contiene las translocaciones cromosómicas t(11;17) y t (5;17).

Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada. De los 7 pacientes menores de 18 años de edad (rango de 5 a 16 años) 5 pacientes alcanzaron una respuesta completa tratados con VARITRINOX[®] a la dosis recomendada de 0,15 mg / kg / día,

Propiedades Farmacocinéticas

Cuando se disuelve el trióxido de arsénico inorgánico liofilizado, se forma inmediatamente el producto de hidrólisis ácido arsenioso (As^{III}). El As^{III} constituye la especie farmacológicamente activa del trióxido de arsénico.

Distribución

El volumen de distribución del ácido arsenioso es grande (> 400 l), indicando una distribución significativa en los tejidos con una insignificante tasa de unión de proteínas. El volumen de distribución también depende del peso, aumentando al aumentar el peso corporal. El arsénico total se acumula principalmente en el hígado, los riñones y el corazón y, hasta cierto punto, en el pulmón, el cabello y las uñas.

Biotransformación

El metabolismo de trióxido de arsénico involucra la oxidación del ácido arsenioso, la especie activa del trióxido arsénico, a ácido arsénico así como la metilación oxidativa a ácido monometilarsónico (MMA) y ácido dimetilarsínico (DMA) por metiltransferasas, principalmente en el hígado. El metabolito, MMA y DMA, tardan en aparecer en el plasma (aproximadamnete 10-25 horas después de la primera administración de trióxido arsénico) pero debido a su vida media más larga se acumulan más en dosis múltiple que el acido arsenioso. El grado de acumulación de estos

175319



metabolitos depende del régimen de dosificación. La acumulación aproximada osciló entre 1,4 y 8 veces después de una administración múltiple en comparación con una dosis única. El ácido arsenioso está presente en el plasma solamente en niveles relativamente bajos.

Estudios enzimáticos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos revelaron que el trióxido de arsénico no tiene actividad inhibitoria sobre los sustratos de las principales enzimas del citocromo P450 tales como 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11.

Las sustancias que son sustratos de esas enzimas del citocromo P450 no se espera que interactúen con VARITRINOX.

Eliminación

Aproximadamente el 15% de la dosis administrada de VARITRINOX® se excreta en la orina como ácido arsenioso inalterado. Los metabolitos metilados del ácido arsenioso (monometilarsónico y dimetilarsínico) se excretan principalmente por la orina. La concentración plasmática máxima del ácido arsenioso disminuye en forma bifásica con una vida media de eliminación de 10 a 14 horas. El clearance total del ácido arsenioso sobre el rango de dosis única de 7-32 mg (administrado como 0,15 mg/kg) es de 49 l/h y el clearance renal es de 9 l/h. El clearance no depende del peso del sujeto o de la dosis administrada en el rango de dosis estudiado. La vida media estimada de eliminación de los metabolitos del ácido arsenioso (monometilarsónico y dimetilarsínico) es de 32 horas y 70 horas, respectivamente.

Insuficiencia renal

El clearance plasmático del ácido arsenioso no se alteró en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina de 50-80 ml/min) o insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina de 30-49 ml/min). El clearance plasmático del ácido arsenioso en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min) fue un 40% inferior en comparación con los pacientes con función renal normal.

La exposición sistémica a monometilarsónico y dimetilarsínico, tiende a ser mayor en pacientes con insuficiencia renal; se desconoce la consecuencia clínica de esto pero no se observó un aumento de la toxicidad.

Insuficiencia hepática

Los datos farmacocinéticos de pacientes con carcinoma hepatocelular que presentan insuficiencia hepática leve a moderada evidencian que tanto el ácido arsenioso o ácido arsénico no se acumulan tras las perfusiones de dos veces por semana. No se observó ningún aumento de la exposición sistémica al ácido arsenioso, ácido arsénico, monometilarsónico o dimetilarsínico con la disminución de la función hepática, en la evaluación del área bajo la curva (AUC) con dosis normales (por mg de dosis).

Linealidad / no linealidad

La exposición sistémica (AUC) parece ser lineal a lo largo de todo el rango de dosis únicas de 7 a 32 mg (administrados como 0,15 mg/kg). La disminución de la concentración plasmática máxima del ácido arsenioso se produce de manera bifásica y se caracteriza por una fase de distribución inicial rápida seguida por una fase de eliminación lenta. Tras la administración de 0,15 mg/kg una vez al día (n = 6) o bien dos veces a la semana (n = 3), se observó que el grado de acumulación de ácido arsenioso fue aproximadamente el doble del observado tras la perfusión única. El grado de acumulación fue ligeramente superior al esperado considerando los resultados de dosis únicas.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios limitados de toxicidad reproductiva del trióxido de arsénico en animales indican embriotoxicidad y teratogenicidad (defectos en el tubo neural, anoftalmia y microftalmia) administrados 1-10 veces la dosis clínica recomendada (mg/m^2). No se han realizado estudios de fertilidad con VARITRINOX®. Los compuestos arsénicos inducen aberraciones cromosómicas y transformaciones morfológicas de las células de mamíferos *in vitro* e *in vivo*. No se han realizado estudios formales sobre la carcinogenicidad del trióxido de arsénico, sin embargo, el trióxido de arsénico y otros compuestos de arsénico inorgánicos son reconocidos como carcinógenos en los seres humanos.

POSOLÓGIA/MODO DE ADMINISTRACIÓN

La misma dosis se recomienda para los adultos y los ancianos.

Leucemia promielocítica aguda (LPA) recientemente diagnosticada de riesgo bajo a intermedio

Programa para el tratamiento de inducción

VARITRINOX® se administrará por vía intravenosa en dosis de $0,15 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$, administradas diariamente hasta que se obtenga la remisión completa. Si no se produce la remisión completa en 60 días, debe interrumpirse la dosificación.

Programa de consolidación

VARITRINOX® se administrará por vía intravenosa en dosis de $0,15 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$, 5 días por semana. El tratamiento debe continuarse durante 4 semanas con 4 semanas de descanso, para un total de 4 ciclos.

Leucemia promielocítica aguda (LPA) recaída / refractaria

Programa para el tratamiento de inducción

VARITRINOX® se administrará por vía intravenosa en dosis de $0,15 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$ administradas diariamente hasta que se obtenga la remisión completa. Si no se produce la remisión completa en 50 días, debe interrumpirse la dosificación.

Programa de consolidación

El tratamiento de consolidación debe comenzar 3 a 4 semanas después de la finalización de la terapia de inducción. VARITRINOX® se administrará por vía intravenosa en dosis de $0,15 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$ durante 25 dosis administradas 5 días a la semana, seguido de 2 días de descanso, que se repite durante 5 semanas.

Retraso, modificación y reinicio de la dosificación

El tratamiento con VARITRINOX® debe interrumpirse temporalmente antes de finalizar la terapia programada en cualquier momento en que se observe una toxicidad de grado 3 o superior, según los Criterios de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer y si se demuestra que está relacionada con el tratamiento con VARITRINOX®. Los pacientes que experimentan dichas reacciones, que se consideran

1531



relacionadas con VARITRINOX® deben iniciar de nuevo el tratamiento sólo después de la remisión del acontecimiento tóxico o después de la recuperación a los niveles basales de la alteración que provocó la interrupción. En estos casos, el tratamiento debe iniciarse con el 50% de la dosis diaria anterior. Si el acontecimiento tóxico no se repite en el transcurso de los 7 días de reiniciar el tratamiento con la dosis reducida, la dosis diaria puede volver al 100% de la dosis original. Los pacientes que experimentan una recurrencia de la toxicidad deben abandonar el tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Se recomienda precaución en el uso de VARITRINOX® en pacientes con insuficiencia hepática ya que se carece de información (Ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS y REACCIONES ADVERSAS)

Pacientes con insuficiencia renal

Se recomienda precaución en el uso de VARITRINOX® en pacientes con insuficiencia renal ya que se carece de información.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de VARITRINOX® en niños de hasta 17 años de edad. Los datos actualmente disponibles en niños de 5 a 16 años (Ver Propiedades farmacodinámicas), no permiten hacer una recomendación posológica. No hay datos disponibles para niños menores de 5 años

FORMA DE ADMINISTRACIÓN.

Preparación de VARITRINOX®

La técnica aséptica debe cumplirse durante el manejo de VARITRINOX ya que ningún conservante está presente.

VARITRINOX debe diluirse con 100 a 250 ml de solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5%) o solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) inmediatamente después de retirar la ampolla. Es para un solo uso, y cualquier porción no utilizada de cada ampolla debe ser desechada correctamente. No guarde ninguna parte no utilizada para su posterior administración.

VARITRINOX no debe mezclarse ni administrarse concomitantemente en la misma vía intravenosa con otros medicamentos.

VARITRINOX debe administrarse por vía intravenosa durante 1-2 horas. La duración de la infusión puede prolongarse hasta 4 horas si se observan reacciones vasomotoras. No se requiere un catéter venoso central.

La solución diluida debe ser transparente e incolora. Todas las soluciones parenterales deben ser inspeccionadas visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración. No usar la preparación si hay partículas extrañas.

Procedimiento para la eliminación adecuada

Los medicamentos no utilizados, los elementos que entren en contacto con el producto o los residuos deberán eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Estabilidad

Después de la dilución, VARITRINOX® es química y físicamente estable cuando permanece durante 24 horas a temperatura ambiente y 48 horas refrigerado.

Farm. Silybia A. Sosis
M.N. 12151 - M.P. 17506
Director Técnico
Laboratorio Silybia S.A.



CONTRAINDICACIONES

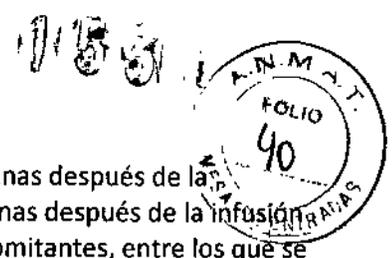
VARITRINOX® está contraindicado para pacientes con hipersensibilidad al arsénico o a cualquiera de los componentes de la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Los pacientes con LPA clínicamente inestable tienen un mayor riesgo y necesitarán un monitoreo más frecuente de los niveles de electrolitos y de glucemia, al igual que pruebas hematológicas, hepáticas, renales y de coagulación, más frecuentes.

Síndrome de activación leucocitaria (Síndrome de diferenciación LPA): El 27 % de los pacientes con LPA tratados con VARITRINOX® sufrieron síntomas similares al síndrome denominado ácido retinoico-leucemia promielocítica aguda (RAAPL), por sus siglas en inglés) o síndrome de diferenciación del LPA, caracterizado por fiebre, disnea, aumento de peso, infiltración pulmonar y pleural o efusión pericardial, con o sin leucocitos. Este síndrome puede ser fatal. En pacientes recientemente diagnosticados con LPA tratados con trióxido de arsénico y ácido trans-retinoico (ATRA), se observó el síndrome de diferenciación LPA en el 19% incluyendo 5 casos graves. Ante los primeros signos que pudieran sugerir la aparición del síndrome (fiebre inexplicable, disnea y/o aumento de peso, resultados anormales de auscultación de pecho o anomalías radiográficas), el tratamiento con VARITRINOX® debe interrumpirse temporalmente y debe administrarse inmediatamente dosis altas de esteroides (dexametasona 10 mg IV dos veces diarias), independientemente de la cantidad de leucocitos, y debe ser continuada durante por lo menos 3 días o más tiempo hasta que los signos y síntomas hayan disminuido o desaparecido. Si se justifica clínicamente, se recomienda también la terapia diurética concomitante. La mayoría de los pacientes no requiere la finalización de la terapia de VARITRINOX® durante el tratamiento del síndrome de diferenciación LPA. Tan pronto como los signos y los síntomas hayan disminuido, el tratamiento con VARITRINOX® se puede reanudar con el 50% de la dosis anterior durante los primeros 7 días. A partir de entonces, si no ocurre empeoramiento de la anterior toxicidad, podría reanudarse VARITRINOX® en la dosis completa. En el caso de reaparición de los síntomas, VARITRINOX® debería reducirse a la dosis anterior. Con el fin de prevenir el desarrollo del síndrome de diferenciación de LPA durante el tratamiento de inducción, puede administrarse prednisona (0,5 mg/Kg de peso corporal por día durante todo el tratamiento de inducción) desde el día 1 día de aplicación de VARITRINOX® al final de la terapia de inducción en pacientes con LPA. Se recomienda no añadir quimioterapia al tratamiento con esteroides, ya que no hay experiencia con esteroides y quimioterapia durante el tratamiento del síndrome de activación leucocitaria ocasionado por VARITRINOX®. La experiencia posterior a la comercialización indica que se puede producir un síndrome parecido en los pacientes con otros tipos de cáncer. El monitoreo y el tratamiento de estos pacientes debe llevarse a cabo tal y como se describió anteriormente.

ECG anormalidades: El trióxido de arsénico puede causar prolongación del intervalo QT y bloqueo auriculoventricular completo. La prolongación QT puede llevar a una arritmia ventricular "tipo torsade de pointes", la cual puede ser fatal. El tratamiento previo con antraciclinas puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT. El riesgo de torsade de pointes está relacionado con la magnitud de la prolongación del intervalo QT, la administración concomitante de drogas que prolonguen dicho intervalo QT (tales como antiarrítmicos de clase Ia y III (por ejemplo, quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida) antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina), antidepresivos (por ejemplo, amitriptilina), algunos macrólidos (por ejemplo, eritromicina), algunos antihistamínicos (por ejemplo, terfenadina y el astemizol), algunas quinolonas (por ejemplo, esparfloxacina), y otros medicamentos individuales que aumentan el intervalo QT (por ejemplo, cisaprida), historia de torsade de pointes, preexistencia de la prolongación del intervalo QT, insuficiencia cardíaca congestiva, administración de diuréticos que producen pérdida de potasio, anfotericina B o enfermedades que puedan producir hipocalcemia o hipomagnesemia. En los estudios clínicos, el 40% de los pacientes tratados con VARITRINOX® experimentó por lo menos una prolongación del intervalo QT corregido (QTc) mayor de



500 mseg. Se observó una prolongación del intervalo QTc entre 1 a 5 semanas después de la perfusión de VARITRINOX®, volviendo al valor basal en un plazo de 8 semanas después de la infusión de VARITRINOX®. Un paciente (que recibió múltiples medicamentos concomitantes, entre los que se incluía la anfotericina B) padeció torsade de pointes asintomática durante el tratamiento de inducción con trióxido de arsénico por LPA con recaída. En pacientes con LPA recientemente diagnosticados, el 15,6% mostró prolongación del intervalo QTc con trióxido de arsénico en combinación con ácido trans-retinoico. Un tratamiento de inducción en un paciente recientemente diagnosticado se terminó debido a una prolongación grave del intervalo QTc y anomalías electrolíticas en el tercer día del tratamiento de inducción.

ECG y recomendaciones monitoreadas de electrolitos: Antes de comenzar la terapia con VARITRINOX®, se recomienda realizar un electrocardiograma de 12 derivaciones y determinarse los electrolitos en suero (potasio, calcio y magnesio) y la creatinina. Se deben corregir las alteraciones electrolíticas preexistentes y, si es posible, deben discontinuarse las drogas que son conocidas por prolongar el intervalo QT. Los pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc o factores de riesgo de torsade de pointes deben ser monitoreados de manera continua (ECG). Para el QTc mayor de 500 mseg, deben completarse las medidas correctivas y se debe re-evaluar el QTc con los ECGs en serie, antes de considerar el uso de VARITRINOX®. Durante la terapia con VARITRINOX®, las concentraciones de potasio deben mantenerse por encima de los 4mEq/l y las concentraciones de magnesio, por encima de los 1.8 mg/dl. Los pacientes que alcanzan un valor absoluto del intervalo QT > 500 mseg deben ser reevaluados y se deben tomar medidas inmediatas para corregir los factores de riesgo concomitantes, si los hay, mientras el riesgo/beneficio de continuar o suspender el tratamiento con TRISENOX debe ser considerado. Si se desarrolla síncope o latidos rápidos e irregulares del corazón, el paciente debe ser hospitalizado y monitoreado, deben evaluarse los electrolitos séricos y la terapia con VARITRINOX® debe interrumpirse temporalmente hasta que el intervalo QT vuelva a los valores por debajo de los 460 mseg, se corrijan los electrolitos anormales y cesen el síncope y los latidos irregulares del corazón. Después de la recuperación, el tratamiento debe reanudarse con el 50% de la dosis diaria anterior. Si la prolongación del intervalo QTc no vuelve a ocurrir dentro de los 7 días de reiniciado el tratamiento con la dosis reducida, el tratamiento con VARITRINOX® puede reanudarse a 0,11 mg/kg de peso corporal por día, por segunda semana consecutiva. La dosis diaria puede aumentarse gradualmente hasta alcanzar el 100% de la dosis original si no se produce la prolongación del intervalo. No hay información sobre el efecto de VARITRINOX® en el intervalo QT durante la infusión. Se obtendrán electrocardiogramas dos veces por semana, y con mayor frecuencia en los pacientes clínicamente inestables, durante la inducción y consolidación.

Hepatotoxicidad (grado 3 o superior)

En el 63,2% de los pacientes recientemente diagnosticados con LPA de riesgo bajo o intermedio, se desarrollaron efectos tóxicos hepáticos grado 3 o 4 durante el tratamiento de inducción o consolidación con trióxido de arsénico en combinación con ácido trans-retinoico. Sin embargo, los efectos tóxicos se resolvieron con la suspensión temporal de trióxido de arsénico, ácido trans-retinoico o ambos. La terapia con VARITRINOX® deberá interrumpirse antes del final del tratamiento programado, en cualquier momento que se observe una hepatotoxicidad de grado 3 o superior de acuerdo a los Criterios de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer. Tan pronto como la bilirrubina y/transaminasa glutámico-oxalacética sérica y/o la fosfatasa alcalina disminuyan por debajo de 4 veces el nivel superior normal, el tratamiento con VARITRINOX® debe reanudarse con el 50% de la dosis anterior durante los primeros 7 días. A continuación, en ausencia de empeoramiento de la toxicidad previa, VARITRINOX® deberá reanudarse con la dosis completa. En caso de reaparición de hepatotoxicidad, VARITRINOX® deberá interrumpirse permanentemente.

Farm. Gavis
M.N. 17
Laboratorio Gavis S.A.

Retraso y modificación de la dosis

El tratamiento con VARITRINOX® deberá interrumpirse temporalmente antes de finalizar la terapia programada en cualquier momento que se observe un grado de toxicidad 3 o superior, según los Criterios de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer y se observe y juzgue que es posible que esté relacionado con el tratamiento con VARITRINOX® (Ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION).

Pruebas de laboratorio

Los niveles de electrolitos y glucemia del paciente, así como las pruebas hematológicas, hepáticas, renales y de los parámetros de la coagulación deben ser monitoreados al menos dos veces por semana y más frecuentemente para pacientes clínicamente inestables durante la fase de inducción y al menos semanalmente durante la fase de consolidación.

Pacientes con insuficiencia renal

Se recomienda precaución con el uso de VARITRINOX® en pacientes con insuficiencia renal ya que solo se dispone de información limitada en los distintos tipos de insuficiencia renal. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave es insuficiente para determinar si es preciso un ajuste de la dosis.

No se ha estudiado el uso de VARITRINOX® en pacientes sometidos a diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

Dado que no se dispone de datos sobre todos los grupos con insuficiencia hepática y se pueden producir efectos hepatotóxicos durante el tratamiento con trióxido de arsénico, se recomienda precaución en el uso de VARITRINOX en pacientes con insuficiencia hepática (ver Hepatotoxicidad y REACCIONES ADVERSAS). La experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave es insuficiente para determinar si es necesario ajustar la dosis.

Pacientes de edad avanzada

Hay datos clínicos limitados sobre el uso de VARITRINOX® en pacientes de edad avanzada. Deben tomarse precauciones en estos pacientes.

Hiperleucocitosis

El tratamiento con trióxido de arsénico ha sido asociado con el desarrollo de hiperleucocitosis ($\geq 10 \times 10^3 / \mu\text{l}$) en algunos pacientes con LPA recaída /refractaria. No pareció existir una relación entre los recuentos basales de leucocitos y el desarrollo de hiperleucocitosis, ni una correlación entre el recuento basal y los recuentos máximos de leucocitos. La hiperleucocitosis no se ha tratado nunca con quimioterapia adicional, y remitió al continuar el tratamiento con VARITRINOX®. Los recuentos de leucocitos durante la fase de consolidación no fueron tan altos como durante el tratamiento de inducción, siendo $<10 \times 10^3 / \mu\text{l}$, excepto en un paciente que presentó un recuento de leucocitos de $22 \times 10^3 / \mu\text{l}$ durante la consolidación. Veinte pacientes con LPA recaída/refractaria (50%) experimentaron leucocitosis; sin embargo, el recuento leucocitario, en todos estos pacientes, disminuyó o se normalizó antes de la remisión en la médula ósea y no fue necesaria la quimioterapia citotóxica o leucoféresis. En pacientes recientemente diagnosticados con LPA de bajo riesgo o intermedio, la leucocitosis se desarrolló durante la terapia de inducción en 35 de 74 (47%) pacientes. Sin embargo, todos los casos fueron controlados con éxito con la terapia de hidroxiurea.

Tanto en los pacientes con LPA recientemente diagnosticada o en los pacientes con LPA recaída/refractaria, que después del inicio de la terapia desarrollan leucocitosis sostenida, se les debe administrar hidroxiurea. La hidroxiurea debe continuar con una dosis dada para mantener el recuento de glóbulos blancos $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ y disminuirla posteriormente.

Table 4: Recomendación para la iniciación de Hidroxiurea

Leucocitos	Hidroxiurea
$10-50 \times 10^3 / \mu\text{l}$	500 mg cuatro veces al día
$> 50 \times 10^3 / \mu\text{l}$	1000 mg cuatro veces al día

Desarrollo de segundos tumores malignos primarios

El ingrediente activo de VARITRINOX®, trióxido de arsénico, es un carcinógeno humano. Controlar a los pacientes por el desarrollo de segundos cánceres primarios.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado evaluaciones oficiales de las interacciones farmacocinéticas entre VARITRINOX® y otros medicamentos.

Medicamentos conocidos por causar prolongación del intervalo QT / QTc, hipocalcemia o hipomagnesemia : La prolongación del intervalo QT/QTc debe esperarse durante el tratamiento con trióxido de arsénico y se han reportado torsade de pointes y bloqueo completo del corazón. Los pacientes que reciben o han recibido medicamentos conocidos por causar hipocalcemia o hipomagnesemia, como los diuréticos o anfotericina B, pueden estar en mayor riesgo de presentar torsade de pointes. Se recomienda precaución cuando se coadministra VARITRINOX® con otros medicamentos conocidos por causar prolongación del intervalo QT / QTc, como los antibióticos macrólidos, la tioridazina antipsicótica o los productos médicos que se sabe causan hipocalcemia o hipomagnesemia. (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Medicamentos conocidos por causar efectos hepatotóxicos: Pueden aparecer efectos hepatotóxicos durante el tratamiento con trióxido de arsénico, se recomienda precaución cuando se coadministra VARITRINOX® con otros medicamentos que se sabe que causan efectos hepatotóxicos.(Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS)

Otros medicamentos antileucémicos: Se desconoce el efecto de VARITRINOX® sobre la eficacia de otros fármacos antileucémicos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres y hombres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con VARITRINOX®

Embarazo: Se ha demostrado que el trióxido de arsénico es embriotóxico y teratógeno en estudios con animales.

No hay ningún estudio en mujeres embarazadas que usan VARITRINOX®. Si esta droga se usa durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está tomando esta droga, debe informarse del daño potencial al feto.

15316



Madres lactantes: El arsénico se excreta en la leche humana. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, la lactancia materna debe interrumpirse antes y durante la administración de VARITRINOX®.

Fertilidad: No se han realizado estudios de fertilidad clínicos o no clínicos con VARITRINOX®.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

VARITRINOX® tiene un efecto nulo o insignificante sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Se produjeron reacciones adversas relacionadas de grado 3 y 4 según los Criterios de Toxicidad Común (CTC) en el 37% de los pacientes con LPA recaída /refractaria en los ensayos clínicos. Los acontecimientos comunicados con más frecuencia fueron hiperglucemia, hipocalcemia, neutropenia y aumento de la alanina aminotransferasa (ALT). La leucocitosis se presentó en el 50% de los pacientes con LPA recaída/refractaria, según se determinó mediante evaluaciones hematológicas.

Las reacciones adversas graves fueron frecuentes (1-10%) y no inesperadas en esta población. Las reacciones adversas graves atribuidas al trióxido arsénico fueron el síndrome de diferenciación LPA (3), leucocitosis (3), intervalo QT prolongado (4, 1 con torsade de pointes), fibrilación auricular/aleteo auricular (1), hiperglucemia (2) y varias reacciones adversas graves tales como hemorragias, infecciones, dolor, diarrea y náuseas.

En general, los acontecimientos adversos debidos al tratamiento tendieron a disminuir con el tiempo, en los pacientes con LPA recidivante/refractaria quizás como consecuencia de la mejoría del proceso patológico subyacente. Los pacientes tienden a tolerar el tratamiento de consolidación y mantenimiento con menos toxicidad que en la inducción. Esto se debe probablemente a la confusión de los eventos adversos por el proceso de la enfermedad no controlada en el curso del tratamiento y la medicación concomitante necesaria para el control de los síntomas y la morbilidad.

En un estudio de fase 3, multicéntrico, ensayo de no inferioridad comparando ácido trans-retinoico (ATRA) más quimioterapia con ATRA más trióxido de arsénico en pacientes con LPA recientemente diagnosticada de bajo riesgo a riesgo intermedio (Estudio APL0406, ver Propiedades Farmacodinámicas), las reacciones adversas graves incluyeron toxicidad hepática, trombocitopenia, neutropenia y prolongación del intervalo QTc en pacientes tratados con trióxido de arsénico.

Lista tabulada de reacciones adversas

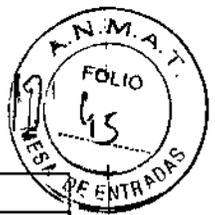
Las siguientes reacciones adversas se han notificado en el estudio APL0406 en pacientes recientemente diagnosticados y en ensayos clínicos y/o experiencia post-comercialización en pacientes con LPA recidivante / refractaria. Los efectos adversos son listados en la Tabla 5 de acuerdo a los términos de la clasificación por órganos del sistema MedDRA y las frecuencias observadas durante los ensayos clínicos de VARITRINOX® realizados en 52 pacientes con LPA recidivante/refractaria. Las frecuencias se definen como: (muy frecuentes $\geq 1/10$), (frecuentes $\geq 1/100$ a $<1/10$), (poco frecuentes $\geq 1 / 1.000$ a $<1/100$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) .

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 5

	Todos los Grados	Grados ≥ 3
Infecciones e infestaciones		
Infección de herpes	Frecuentes	No conocida
Septicemia	No conocida	No conocida
Neumonía	No conocida	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia febril	Frecuentes	Frecuentes
Leucocitosis	Frecuentes	Frecuentes
Neutropenia	Frecuentes	Frecuentes
Pancitopenia	Frecuentes	Frecuentes
Trombocitopenia	Frecuentes	Frecuentes
Anemia	Frecuentes	No conocida
Leucopenia	No conocida	No conocida
Linfopenia	No conocida	No conocida
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Hiper glucemia	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Hipocalcemia	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Hipomagnesemia	Muy frecuentes	Frecuentes
Hipernatremia	Frecuentes	Frecuentes
Cetoacidosis	Frecuentes	Frecuentes
hipermagnesemia	Frecuentes	No conocida
Deshidratación	No conocida	No conocida
Retención de líquidos	No conocida	No conocida
Desórdenes psiquiátricos		
Estado de confusión	No conocida	No conocida
Trastornos del sistema nervioso		
Parestesia	Muy Frecuentes	Frecuentes
Mareo	Muy Frecuentes	No conocida
Dolor de cabeza	Muy Frecuentes	No conocida
Convulsión	Frecuentes	No conocida
trastornos oculares		
Visión borrosa	Frecuentes	No conocida
trastornos cardíacos		
Taquicardia	Muy Frecuentes	Frecuentes
Derrame pericárdico	Frecuentes	Frecuentes
Extrasístoles ventriculares	Frecuentes	No conocida
Falla cardíaca	No conocida	No conocida
Taquicardia ventricular	No conocida	No conocida
trastornos vasculares		
Vasculitis	Frecuentes	Frecuentes
Hipotensión	Frecuentes	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Síndrome de diferenciación	Muy Frecuentes	Muy Frecuentes
Disnea	Muy Frecuentes	Frecuentes

133



Hipoxia	Frecuentes	Frecuentes
Derrame pleural	Frecuentes	Frecuentes
Dolor pleurítico	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia pulmonal alveolar	Frecuentes	Frecuentes
Neumonitis	No conocida	No conocida
Desórdenes gastrointestinales		
Diarrea	Muy Frecuentes	Frecuentes
Vómitos	Muy Frecuentes	No conocida
Náusea	Muy Frecuentes	No conocida
Dolor abdominal	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Prurito	Muy Frecuentes	No conocida
Erupción	Muy Frecuentes	No conocida
Eritema	Frecuentes	Frecuentes
Edema facial	Frecuentes	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgia	Muy Frecuentes	Frecuentes
Artralgia	Frecuentes	Frecuentes
Dolor de huesos	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios		
Insuficiencia renal	Frecuentes	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Pirexia	Muy Frecuentes	Frecuentes
Dolor	Muy Frecuentes	Frecuentes
Fatiga	Muy Frecuentes	No conocida
Edema	Muy Frecuentes	No conocida
Dolor de pecho	Frecuentes	Frecuentes
Resfriado	Frecuentes	No conocida
Investigaciones		
Aumento de la alanin aminotransferasa	Muy Frecuentes	Frecuentes
Aumento de la aspartato aminotransferada	Muy Frecuentes	Frecuentes
QT prolongado en el electrocardiograma	Muy Frecuentes	Frecuentes
hiperbilirrubinemia	Frecuentes	Frecuentes
Aumento de la creatinina en sangre	Frecuentes	No conocida
Aumento de peso	Frecuentes	No conocida
Aumento de la gamma-glutamyltransferasa *	No conocida*	No conocida*

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de diferenciación

Durante el tratamiento con VARITRINOX®, 14 de los 52 pacientes estudiados en los ensayos de LPA con recaída, presentaron uno o más síntomas del síndrome de diferenciación de LPA, caracterizado por fiebre, disnea, aumento de peso, infiltrados pulmonares y derrames pericárdicos o pleurales con o sin leucocitosis (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES). Veintisiete pacientes presentaron leucocitosis (leucocitos $\geq 10 \times 10^3 / \mu\text{l}$) durante la inducción, cuatro de los cuales tuvieron valores por encima de los 100.000/ μl . Los recuentos basales de leucocitos no se correlacionaron con el desarrollo de la leucocitosis en el estudio y los recuentos de leucocitos durante el tratamiento de consolidación no fueron tan altos como durante la fase de inducción. En estos estudios, la leucocitosis no se trató

Farm. Silvina A. Spis
M.N. 12.01 B. 106
D.E. 10.10.10
Laboratorio Varitriox S.A.

con medicamentos quimioterapéuticos. Los medicamentos que se usaron para reducir el recuento de leucocitos exacerbaron la toxicidad asociada a la leucocitosis, no siendo eficaz ningún método estándar. Un paciente tratado en un programa de uso compasivo falleció de infarto cerebral debido a la leucocitosis, después del tratamiento con medicamentos quimioterápicos para reducir el recuento de leucocitos. El enfoque recomendado es la observación, interviniendo solo en casos seleccionados.

La mortalidad en los estudios pivotaes en el marco de las recaídas debido a la coagulación intravascular diseminada (CID) asociada a hemorragias fue muy frecuente (> 10%), resultando congruente con la mortalidad prematura descrita en la literatura.

En pacientes recién diagnosticados con LPA de riesgo bajo a intermedio, se observó síndrome de diferenciación en el 19%, incluyendo 5 casos graves.

En la experiencia post comercialización, el síndrome de diferenciación, como el síndrome del ácido retinoico, también ha sido reportado para el tratamiento de tumores malignos distintos de LPA con VARITRINOX®

Prolongación del intervalo QT

El trióxido de arsénico puede prolongar el intervalo QT (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES), lo que puede producir la aparición de arritmia ventricular (torsade de pointes) que puede resultar mortal. El riesgo de torsade de pointes está relacionado con el grado de prolongación del intervalo QT, la administración concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT o antecedentes de torsade de pointes, la preexistencia de prolongación del intervalo QT, la insuficiencia cardíaca congestiva, la administración de diuréticos que produzcan pérdida de potasio u otras enfermedades que puedan producir hipocalcemia o hipomagnesemia. Una paciente (que recibió múltiples medicamentos concomitantes, entre los que se incluía la anfotericina B) presentó torsade de pointes asintomática durante el tratamiento de inducción con trióxido de arsénico para LPA con recaída . Esta paciente pudo continuar con la consolidación sin nuevas evidencias de prolongación del intervalo QT.

En los pacientes recientemente diagnosticados, con LPA de bajo riesgo a intermedio, se observó prolongación del intervalo QTc en el 15,6%. Un paciente debió terminar el tratamiento de inducción debido a una prolongación grave del intervalo QTc y anomalías electrolíticas en el tercer día.

Neuropatía periférica

La neuropatía periférica, caracterizada por parestesia/disestesia, es un efecto frecuente y muy conocido del arsénico ambiental. Sólo dos pacientes con LPA recidivante/refractaria suspendieron tempranamente el tratamiento debido a este evento adverso, y uno recibió nuevamente VARITRINOX® en un protocolo posterior. El 44% de los pacientes experimentó síntomas que podían asociarse con neuropatía, la mayoría de carácter leve a moderada y reversibles cuando se interrumpió el tratamiento con VARITRINOX®.

Hepatotoxicidad (Grado 3-4)

En los pacientes recientemente diagnosticados, con LPA de bajo riesgo a intermedio, el 63.2% desarrolló efectos tóxicos hepáticos de grado 3 o 4 durante el tratamiento de inducción o consolidación con VARITRINOX® en combinación con ATRA. Sin embargo, los efectos tóxicos se resolvieron con la suspensión temporal de VARITRINOX®, ATRA o ambos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

1531



Toxicidad hematológica y gastrointestinal

En los pacientes recientemente diagnosticados, con LPA de bajo riesgo a intermedio, se produjeron toxicidad gastrointestinal, neutropenia de grado 3-4 y trombocitopenia de grado 3 ó 4. Sin embargo fueron 2,2 veces menos frecuentes en pacientes tratados con VARITRINOX® en combinación con ATRA que en los pacientes tratados con ATRA + quimioterapia.

SOBREDOSIS

Si aparecen síntomas indicadores de toxicidad arsénica aguda (convulsión, debilidad muscular y confusión), VARITRINOX® debe ser suspendido inmediatamente y se puede considerar el tratamiento quelante con penicilamina a una dosis diaria ≤ 1 g por día. La duración del tratamiento con penicilamina debe evaluarse teniendo en cuenta los valores urinarios del arsénico. Para los pacientes que no pueden tomar medicamentos vía oral, el dimercaprol administrado en una dosis de 3 mg/kg por vía IM cada 4 horas hasta que haya disminuido la toxicidad. Después de esto, puede administrarse penicilamina en una dosis de 250 mg oralmente, en una frecuencia máxima de 4 veces por día (≤ 1 g por día). En presencia de coagulopatía, se recomienda la administración oral del agente quelante, ácido dimercaptosuccínico, (DMSA) 10 mg/kg o 350 mg/m² cada 8 horas durante 5 días y luego cada 12 horas durante 2 semanas. Para los pacientes con sobredosis severa de arsénico, se debe considerar la diálisis

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA:
HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

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

Conservar en su envase original en lugar fresco y seco a temperatura entre 15°C y 30°C. Evitar exposición a la luz.

PRESENTACION

Envases conteniendo 10 ampollas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 53.130

Elaborado en:

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

E. de las Carreras 2469 – B1643AVK – Béccar

Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica.

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 - M.P. 14005
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.