



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº 7002

BUENOS AIRES, 28 NOV 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000949-12-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CEPHALON INC., representando en el país por LABORATORIOS RAFFO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TRISENOX / TRIOXIDO DE ARSENICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 10 mg/10 ml, aprobada por Certificado Nº 52.499.

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

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **7002**

Que a fojas 80 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TRISENOX / TRIOXIDO DE ARSENICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 10 mg/10 ml, aprobada por Certificado N° 52.499 y Disposición N° 5562/05, propiedad de la firma CEPHALON INC., representando en el país por LABORATORIOS RAFFO S.A., cuyos textos constan de fojas 34 a 59.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5562/05 los prospectos autorizados por las fojas 34 a 41, de las aprobadas en el artículo 1º, los que Integrarán en el Anexo I de la presente.

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **7002**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.499 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 y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000949-12-6

DISPOSICIÓN N°

js

**7002**

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**7002**..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.499 y de acuerdo a lo solicitado por la firma CEPHALON INC., representando en el país por LABORATORIOS RAFFO S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TRISENOX / TRIOXIDO DE ARSENICO,  
Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 10 mg/10 ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5562/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012719-05-9.-

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA    | MODIFICACION AUTORIZADA   |
|------------------|-----------------------------------|---|
| Prospectos.      | Anexo de Disposición N° 6160/10.- | Prospectos de fs. 34 a 59, corresponde desglosar de fs. 34 a 41.- |

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 CEPHALON INC., representando en el país por LABORATORIOS



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

RAFFO S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 52.499 en la  
Ciudad de Buenos Aires, a los días.....**28 NOV 2012**.....,del mes  
de.....

Expediente N° 1-0047-0000-000949-12-6

DISPOSICIÓN N°

js

**7002**

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

①

7002



PROYECTO DE PROSPECTO

**TRISENOX**  
**TRÍOXIDO DE ARSÉNICO**  
 Solución inyectable 10 mg/ 10 ml, I.V.

Importado del Reino Unido

Venta Bajo Receta Archivada

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

Cada ampolla de 10 ml, contiene:

|                          |        |         |
|--------------------------|--------|---------|
| Trióxido de arsénico     |        | 10 mg   |
| Hidróxido de sodio       |        | 12 mg   |
| Hidróxido de sodio 1,0 M | c.s.p. | pH 8,0  |
| Ácido clorhídrico 1,0 M  | c.s.p. | pH 8,0  |
| Agua para inyectables    | c.s.p. | 10,0 ml |

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Antineoplásico.

**CÓDIGO ATC: L01XX27****FARMACOLOGÍA:**Mecanismo de Acción:

Es mecanismo de la acción de Trióxido de Arsénico aún no se ha comprendido por completo. El trióxido de arsénico causa cambios morfológicos y una fragmentación del ácido dexosirribonucleico característica de la apoptosis en las células leucémicas promielocíticas humanas NB4 *in vitro*. El trióxido de arsénico también causa daño o degradación de la proteína de fusión Alfa PML/RAR.

**PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS:**

La forma liofilizada e inorgánica del trióxido de arsénico, cuando se la coloca en una solución, inmediatamente forma el producto de hidrólisis ácido arsenioso ( $As^{III}$ ).  $As^{III}$  es la especie farmacológicamente activa del trióxido de arsénico.

En el rango de la dosis simple total de 7 a 32 mg (administrado como 0,15 mg/kg), la exposición sistémica (AUC) parece ser lineal. La declinación de la concentración pico de plasma de  $As^{III}$  ocurre de manera bifásica y se caracteriza por una fase de distribución inicial rápida seguida de una fase de eliminación terminal más lenta. Luego de la administración de 0,15 mg/kg en un régimen diario de 0,15 mg/kg (n=6) o en un régimen de dos veces por semana (n=3), se observó una acumulación aproximada del doble de  $As^{III}$  en comparación con una infusión simple. Esta acumulación fue levemente más que la esperada en base a los resultados de una dosis simple.

Distribución:

El volumen de distribución ( $V_d$ ) para  $As^{III}$  es amplio (>400 L) e indica una distribución significativa en los tejidos con unión de proteínas insignificante.  $V_d$  también depende del peso, y aumenta con el crecimiento del peso corporal. El arsénico total se acumula principalmente en el hígado, el riñón, y el corazón, y en menor cantidad, en los pulmones, el cabello y las uñas.

Metabolismo:

Los metabolitos pentavalentes, MMA<sup>V</sup> y DMA<sup>V</sup>, son de aparición lenta en el plasma (aproximadamente 10-24 horas luego de la primera administración del trióxido de arsénico), pero debido a una vida media más larga, acumulan más en una dosis múltiple que el  $As^{III}$ . El

Versión: 14-10-2011

Maria Isabel Pérez  
 LABORATORIOS RAFFO S.A.  
 Apoderada

Laboratorios Raffo S.A.  
 Farm. Enrique M. Ciccolini  
 Selva  
 M. N. 8196  
 C. 1000

Cdr. Juan Carlos Teranino  
 Page 1 de 8s Raffo S.A.  
 Apoderado

As<sup>v</sup> está presente en el plasma únicamente a niveles relativamente bajos. La extensión de la acumulación de estos metabolitos es dependiente del régimen de dosis. La acumulación aproximada variaba de 1,4 a 8 veces luego de la administración de dosis múltiples en comparación con una administración de dosis simple.

#### Eliminación:

Aproximadamente el 15 % de la dosis administrada de trióxido de arsénico se excreta en la orina como As<sup>III</sup> inalterado. Los metabolitos metilados de As<sup>III</sup> (MMA<sup>v</sup>, DMA<sup>v</sup>) son principalmente excretados en la orina. La concentración de plasma de As<sup>III</sup> declina desde la concentración en plasma pico de forma bifásica con una vida media de eliminación terminal promedio de 10 a 14 horas. La eliminación total de As<sup>III</sup> sobre el rango de dosis simple de 7-32 mg (administrado como 0.15 mg/kg) es de 49 L/h y la eliminación renal es de 9 L/h. La eliminación no depende del peso del individuo o de la dosis administrada sobre el rango de dosis estudiada. Las vidas medias de eliminación terminal promedio estimadas de los metabolitos MMA<sup>v</sup> y DMA<sup>v</sup> son de 32 y 70 horas, respectivamente.

#### **INDICACIONES:**

Trióxido de Arsénico se encuentra indicado para la inducción de la remisión y consolidación de los pacientes adultos con leucemia promielocítica aguda refractaria/recidivante (APL), caracterizada por la presencia de t(15;17) translocación y/o la presencia del gen alfa (PML / RAR -alpha) Leucemia-Pro Mielocítica /Receptor de Ácido Retinoico. El tratamiento anterior debe haber incluido un retinoide y quimioterapia.

La tasa de respuesta de otros subtipos de leucemia mielógena aguda al Trióxido de Arsénico todavía no ha sido examinada.

#### **POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

##### **GENERAL**

Trióxido de Arsénico debe ser diluido con 100 o 250ml de glucosa al 5% en cloruro de sodio al 0,9% inmediatamente luego de retirarlo de la ampolla. Para un dolo uso únicamente. Las partes no utilizadas de cada ampolla deben ser desechadas en forma adecuada. No conservar porciones no utilizadas para otra administración.

Trióxido de Arsénico debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de las leucemias agudas. Se recomienda la misma dosis para niños, adultos y ancianos.

#### Esquema de Tratamiento de Inducción:

Trióxido de Arsénico debe ser administrado por vía endovenosa a una dosis fija de 0.15 mg/kg/día administrada diariamente hasta que se logre la remisión de la médula ósea (menos del 5% de blastos presente en la médula ósea celular sin evidencia de células leucémicas).

La dosis total de inducción no debe superar las 60 dosis

#### Cronograma de Consolidación:

El tratamiento de consolidación debe comenzar a las 3 o 4 semanas luego de finalizada la terapia de inducción. Trióxido de Arsénico debe administrarse por vía endovenosa a una dosis de 0.15 mg/kg/ día para 25 dosis durante 5 días a la semana, seguida de 2 días de interrupción, repetida durante 5 semanas.

#### Retraso de la dosis, modificación y reiniciación del tratamiento recidivante o resistente APL

Ajuste de dosis para la prolongación de QT

Para QTc mayor que 500 msec, retrasar el trióxido de arsénico y corregir cualquier hipopotasemia y/o hipomagnesemia a los niveles mínimos de objetivo de 4mEq/L and 1.8mg/dL, respectivamente. Reanudar el trióxido de arsénico, una vez que los niveles de electrolitos se corrigen y QTc, retrocede por debajo de 460 msec. Si es posible las drogas concomitantes que son conocidas para prolongar el intervalo QT deben ser suspendidas.

Ajuste de la dosis para las reacciones adversas no hematológicas

7002



Si una reacción adversa severa no hematológica se produce (como la toxicidad neurológica o dermatológica) retrasar el Trióxido de Arsénico hasta que el evento haya sido resuelto. (S grado 1)

**Método de Administración:**

Trióxido de Arsénico debe administrarse vía endovenosa alrededor de 1 o 2 horas. La duración de la infusión puede extenderse hasta 4 horas si se observan reacciones vasomotoras. No se requiere de un catéter venoso central. Los pacientes pueden requerir internación al comienzo del tratamiento debido a los síntomas de la enfermedad y para asegurar un monitoreo adecuado.

**Vida Útil:**

3 años.

Luego de la dilución con soluciones intravenosas, Trióxido de Arsénico es químicamente y físicamente estable durante por lo menos 24 horas a 15-30° C y 48 horas a 2-8° C. Desde un punto de vista biológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Si no fuera así, los tiempos y condiciones de almacenamiento de uso, antes de su utilización son responsabilidad del usuario y deben ser normalmente no más de 24 horas a 2-8° C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

**Preparación de Trióxido de Arsénico:**

LA TÉCNICA ASÉPTICA DEBE SER ESTRICTAMENTE OBSERVADA DURANTE TODA LA MANIPULACIÓN DE TRIOXIDO DE ARSENIKO YA QUE NO EXISTE CONSERVANTE ALGUNO.

Trióxido de Arsénico no debe mezclarse o ser administrado en forma concomitante por la misma vía endovenosa con otros productos medicinales.

La solución diluida debe ser transparente e incolora. Todas las soluciones parenterales deben inspeccionarse visualmente para verificar si existen partículas en suspensión o cambios de la coloración antes de la administración. No utilizar la preparación si se presentan partículas en suspensión.

**Procedimiento para un desecho adecuado:**

Lo que quede del producto sin utilizar, cualquier elemento que tome contacto con el producto, y el material de deshecho debe ser descartado de acuerdo con las disposiciones locales.

**CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al arsénico o a cualquier otro de los excipientes.

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS ESPECIALES PARA SU USO:**

**Síndrome de Activación de Leucocitos (Síndrome de Diferenciación APL):**

Algunos pacientes con APL, han experimentado síntomas similares a Leucemia Promielocítica de Acido retinoico Agudo o síndrome de diferenciación APL, caracterizado por fiebre, disnea, aumento de peso, infiltrados pulmonares y derrames pleurales o pericardios, con o sin leucocitosis. Este síndrome puede ser fatal. Se debe utilizar altas dosis de esteroides a la primera sospecha de síndrome de diferenciación de APL por lo menos por 3 días hasta que signos y síntomas se hayan apaciguado. La mayoría de los pacientes no necesitan discontinuar la terapia con Trióxido de Arsénico durante el tratamiento del síndrome de diferenciación de APL.

7002

Anomalías en el Electrocardiograma (ECG):

El trióxido de Arsénico puede provocar prolongación de los intervalos QT y un bloqueo atrioventricular completo.

La prolongación QT puede conducir a arritmias ventriculares tipo "torsade de pointes", lo cual puede ser fatal. El tratamiento previo con antraciclinas puede llegar a incrementar el riesgo de prolongación de la QT. El riesgo de "torsade de pointes" se encuentra relacionado con la duración de la prolongación QT, y la administración concomitante de productos medicinales que prolonguen el QT, un historial de "torsade de pointes", prolongación pre-existente del intervalo QT, falla cardíaca congestiva, administración de diuréticos eliminadores de potasio, anfotericina B u otras condiciones que resulten en hipokalemia o hipomagnesemia.

Recomendaciones para el Monitoreo de ECG y de Electrolitos:

Antes de comenzar la terapia con Trióxido de Arsénico, debe llevarse a cabo un ECG de 12 guías, y se deben evaluar los electrolitos serum (potasio, calcio, y magnesio) y la creatinina; deben corregirse las anomalías preexistentes en los electrolitos, y, de ser posible, los productos medicinales que se sabe que prolongan el intervalo QT deben ser discontinuados. Los pacientes con factores de riesgo de la prolongación de QTc o factores de riesgo de "torsade de pointes" deben supervisarse con monitoreo cardíaco permanente (ECG). Para un QTc mayor a 500 mseg, deben tomarse las medidas adecuadas y el QTc debe ser re-evaluado con ECG seriales antes de considerar utilizar Trióxido de Arsénico. Debe ser instituido una reposición asertiva de electrolitos: Potasio y magnesio. Los pacientes que pueden alcanzar un valor de intervalo QT absoluto > 500 mseg deben re-evaluarse y se deben tomar acciones inmediatas para corregir factores de riesgo concomitantes, si es que se presentara alguno, y debe considerarse el riesgo/ beneficio de continuar o suspender la terapia con Trióxido de Arsénico. Si se presentaran síncope, o latidos rápidos o irregulares, los electrolitos séricos deben ser evaluados, la terapia con Trióxido de Arsénico debe ser temporariamente discontinuada hasta que el intervalo QTc vuelva a estar por debajo de los 460 mseg, se corrijan las anomalías en los electrolitos, y el síncope y el latido irregular cese. Deben realizarse electrocardiogramas dos veces por semana, y más frecuentemente en pacientes clínicamente inestables, durante la inducción y consolidación.

Análisis de Laboratorio:

Los niveles de glucosa y de electrolitos del paciente, así como también los ensayos de parámetros hematológicos, hepáticos, renales y de coagulación deben monitorearse por lo menos dos veces a la semana, y más frecuentemente para aquellos pacientes clínicamente inestables durante la fase de inducción y por lo menos semanalmente durante la fase de consolidación.

Pacientes con deterioro renal:

Se recomienda tener precaución en el uso de trióxido de arsénico en pacientes con daño renal. En pacientes con daño renal severo (eliminación de creatinina menor a 30 mL/min), se debe considerar una reducción de la dosis. El uso de trióxido de arsénico en pacientes con diálisis no ha sido estudiado.

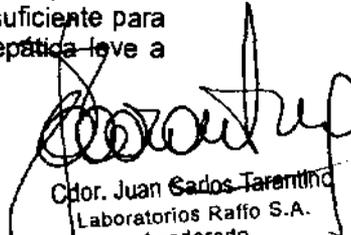
Pacientes con deterioro hepático:

Ya que existen pocos datos disponibles con respecto a todos los grupos de pacientes con daño hepático, se recomienda tener precaución en el uso de Trióxido de Arsénico en pacientes con daño hepático. La experiencia en pacientes con daño hepático severo es insuficiente para determinar si se requiere un ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, el ajuste de dosis no es necesario.

Uso pediátrico:

  
María Isabe Pérez  
LABORATORIOS RAFFO S.A.  
Aporadada

Laboratorios Raffo S.A.  
Farmacólogo M. Ciccioli  
Durante Técnico  
M.N. P. 10.126.01  
L.S. 1.87.2.13

  
Odor. Juan Carlos Tarantino  
Laboratorios Raffo S.A.  
Aporadado

Existen datos clínicos limitados sobre el uso pediátrico de Trióxido de Arsénico. La seguridad y la efectividad en los pacientes pediátricos por debajo de los 4 años de edad, aún no han sido estudiadas.

Pacientes de la tercera edad:

Existen datos clínicos limitados sobre el uso de Trióxido de Arsénico en la población de la tercera edad. Se requiere precaución con estos pacientes.

Hiperleucocitosis:

El tratamiento con Trióxido de Arsénico ha sido asociado con el desarrollo de la hiperleucocitosis ( $\geq 10 \times 10^3/l$ ) en algunos pacientes. No parecía existir relación entre el recuento de la línea de base de glóbulos blancos (RGB) y el desarrollo de la hiperleucocitosis, ni tampoco parecía haber correlación entre el recuento de la línea de base RGB y el recuento del pico de RGB. La hiperleucocitosis nunca fue tratada con quimioterapia adicional y resuelta con continuidad de Trióxido de Arsénico. Los recuentos de RGB durante la consolidación no fueron tan altos como durante el tratamiento de inducción.

**INTERACCIONES:**

No se han llevado a cabo evaluaciones formales de las interacciones farmacocinéticas entre Trióxido de Arsénico y otros productos medicinales terapéuticos. Se espera una prolongación QT/QTc durante el tratamiento con Trióxido de Arsénico, y se han reportado "torsades de pointes" y bloqueos cardíacos totales. Se aconseja precaución cuando el Trióxido de Arsénico administrado junto a otros productos medicinales conocidos por causar prolongación de los intervalos QT/QTc, tales como los antibióticos macrólidos, el antipsicótico tioridazina, o aquellos productos medicinales conocidos por causar hipocalcemia o hipomagnesemia. La influencia de Trióxido de Arsénico sobre la eficacia de otros productos medicinales antileucémicos todavía es desconocida.

La incubación *in vitro* de trióxido de arsénico con microsomas humanos hepáticos no mostraron actividad inhibitoria sobre los sustratos de las enzimas del citocromo mayor P450 (CYP) tales como IA2, 26, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19.

**CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD:**

Los estudios limitados de toxicidad reproductiva del trióxido de arsénico en animales indican embriotoxicidad y teratogenicidad (defectos en el tubo neural, anoftalmia y microftalmia) en administraciones de entre 1 y 10 veces la dosis clínica recomendada (mg/m<sup>2</sup>). No se han llevado a cabo estudios de fertilidad con Trióxido de Arsénico. Los compuestos del arsénico pueden inducir a aberraciones cromosómicas y transformaciones morfológicas de las células mamíferas *in vitro* e *in vivo*. No se han realizado estudios carcinogénicos del trióxido de arsénico. Sin embargo, el trióxido de arsénico y otros compuestos del arsénico inorgánico son reconocidos como carcinógenos humanos.

Embarazo

El trióxido de arsénico ha demostrado ser embriotóxico y teratogénico en estudios en animales. No existen estudios en mujeres embarazadas que se encuentren siendo tratadas con Trióxido de Arsénico. Si este producto medicinal se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, deberá ser advertida sobre el daño potencial al feto. Los hombres y mujeres que sean potenciales progenitores deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Trióxido de Arsénico.

Lactancia

7002



El arsénico también se excreta a través de la leche materna. Debido a las reacciones adversas potenciales para los lactantes, debe interrumpirse la lactancia antes y después de la administración de trióxido de arsénico.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir automóviles o utilizar maquinaria.

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir automóviles o utilizar maquinarias.

#### REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones más comúnmente reportadas en 52 pacientes\* en los estudios clínicos en APL recalcados o refractarios fueron la hiperglucemia, la hipokalemia, la neutropenia y un aumento en la alanina amino transferasa (ALT). La leucocitosis sucedió en el 50% de los pacientes con APL, tal como lo determinan las evaluaciones hematológicas.

Las reacciones adversas severas (RAS) fueron comunes (entre el 1-10%) y no imprevistos en esta población. Aquellos RAS atribuidos a Trióxido de Arsénico incluyeron síndrome de diferenciación APL, leucocitosis, intervalo QT prolongado incluyendo 1 con "torsade de pointes", fibrilación auricular/ agitación atrial, hiperglicemia y una variedad de RAS relacionados con hemorragia, infecciones, dolor, diarrea y náuseas.

Reacciones adversas de la droga (grado 3/4) de ensayos clínicos disponibles (107 pacientes\*\*)

|  |                                |  |
|--|--------------------------------|--|
| Alteraciones Sangüneas y Linfáticas                    | Neutropenia<br>Trombocitopenia | Neutropenia Febril<br>Leucocitosis<br>Leucopenia           |
| Desórdenes Metabólicos y Nutritivos                    | Hiperglicemia<br>Hipocalemia   | Hipermagnesemia<br>Hipernatremia<br>Cetoacidosis           |
| Alteraciones en el Sistema Nervioso                    | Parestesia                     |  |
| Desórdenes Cardíacos                                   |                                | Derrame pericárdico<br>Taquicardia                         |
| Alteraciones Vasculares                                |                                | Vasculitis   |
| Alteraciones Respiratorias, Torácicas y Mediastinales. | Disnea<br>Dolor en la pleura   | Hipoxia<br>Derrame Pleural<br>Hemorragia Alveolar Pulmonar |
| Alteraciones Gastrointestinales                        |                                | Dolor Abdominal Superior<br>Diarrea                        |
| Alteraciones de la Piel y Subcutáneas                  |                                | Eritema<br>Prurito   |

|   |   |   |
|---|---|---|
| Alteraciones Músculo- Esqueléticas, del tejido Conectivo y Óseas. | Artralgia<br>Dolor Óseo   | Dolor de Espalda<br>Mialgia<br>Dolor en los miembros  |
| Alteraciones Generales y Condiciones del Lugar de Administración  | Fatiga<br>Pirexia<br>Edema  | Dolor en el Tórax<br>Dolor  |
| Investigaciones   | Incremento de ALT<br>Incremento de las Amino Transferasa Aspartato<br>ECG QT Prolongada | Biopsia anormal de médula ósea<br>Aumento de la bilirrubina en sangre<br>Disminución del Magnesio en Sangre |

Durante el tratamiento con Trióxido de Arsénico, 13 de los 52 pacientes en los estudios de APL presentaron uno o más síntomas del síndrome de diferenciación de APL caracterizado por fiebre, disnea, ganancia de peso, infiltrados pulmonares y derrames plurales y pericárdicos, con o sin leucocitosis (ver Sección 4.4.). Veintisiete pacientes tuvieron leucocitosis ( $RGB \geq 10 \times 10^3/\mu l$ ) durante la inducción, 4 de los cuales poseían valores por encima de los 100.000  $\mu l$ . Los conteos de glóbulos blancos de línea de base (RGB) no se relacionaban con el desarrollo de la leucocitosis del estudio, y los conteos de RGB durante la terapia de consolidación no fueron tan altos como durante la inducción. Un paciente tratado con un programa de utilización compasiva, tuvo un incremento rápido de leucocitosis, luego del tratamiento con Trióxido de Arsénico y subsecuentemente falleció por un infarto cerebral.

La mortalidad por la hemorragia asociada con la coagulación intravascular diseminada (CID) fue muy común ( $>10\%$ ), en los estudios clínicos de APL refractarios o Recaidos; lo que es consistente con la mortalidad temprana informada en la literatura.

El trióxido de arsénico puede causar prolongaciones del intervalo QT que puede conducir a una "torsade de pointes" tipo arritmia ventricular, lo cual puede ser fatal (ver sección Precauciones y Advertencias Especiales para información adicional). Cuarenta por ciento de los pacientes (16 de 40 pacientes) tratados con trióxido de arsénico en el estudio pivotal APL experimentaron al menos un QT corregido (QTc) prolongación del intervalo superior a 500 msec.

La prolongación de QTc fue observada entre 1 y 5 semanas después de la infusión de trióxido de arsénico y luego retornó a la línea basal, al final de 8 semanas luego de la infusión de Trióxido de Arsénico.

Un paciente del estudio pivotal (que se encontraba recibiendo múltiples productos medicinales concomitantes, incluyendo la anfotericina B) presentó torsade de pointes asintomático durante la terapia de inducción para la recaída de APL con trióxido de arsénico. Pasó a consolidación sin más evidencia de prolongación del QT.

Trombosis es un evento que puede ser visto en pacientes con APL, independientemente del régimen del tratamiento.

Los datos que se refieren a la indicación en recaída o refractario APL, están basados por en 52 pacientes [estudio piloto (12 pacientes) mas estudio pivotal (40 pacientes) para recaídas ó refractarios APL

\*\* 107 pacientes = todos los pacientes en la base de datos clínicos independientemente de la indicación a partir del 15 de Octubre de 1999

**EXPERIENCIA POST-MARKETING:**

Desórdenes del Sistema Linfático y Sanguíneo: Anemia, linfopenia, pancitopenia.

Desórdenes cardíacos: Extrasístoles ventricular en asociación con la prolongación del QT, y taquicardia ventricular asociada con la prolongación del QT.

Desórdenes Gastrointestinales: Vómitos

Investigaciones: creatinina sérica aumentada, Gama-Glutamil transferasa.

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales: Se informó un síndrome de diferenciación, como el síndrome del ácido retinoico, con el uso de TRIOXIDO DE ARSENICO para el tratamiento de malignidades, con excepción del síndrome APL.

Desórdenes Vasculares: Hipotensión.

Desórdenes del Sistema Nervioso: Cefaleas, Neuropatía Periférica.

**SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO:**

Si aparecieran síntomas que sugirieran una seria toxicidad aguda con arsénico (por ejemplo: convulsiones, debilidad muscular y confusión), debe discontinuarse inmediatamente el tratamiento con Trióxido de Arsénico y debe considerarse una terapia por quelación. El protocolo convencional para la intoxicación aguda con arsénico incluye dimercaprol administrada a una dosis de 3 mg/kg intramuscular cada 4 horas hasta que la toxicidad inmediata que ponga en riesgo la vida disminuya. Luego, puede administrarse penicilamina a una dosis de 250 mg vía oral, hasta una frecuencia máxima de 4 veces por día (≤ 1 gramo por día).

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO.

**CONSERVACIÓN:**

Conservar en su envase original a una temperatura de hasta 25°C. No congelar.

Luego de la dilución con soluciones intravenosas, Trióxido de Arsénico es químicamente y físicamente estable durante por lo menos 24 horas a 15-30° C y 48 horas a 2-8° C.

**PRESENTACIÓN:**

Ampollas de 10 mg / 10 mL en envases de 10 ampollas.

**ESTE MEDICAMENTO SÓLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

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

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO NR. 52499.**

**LABORATORIOS RAFFO S.A.** representante en Argentina de CEPHALON INC.

**DOMICILIO:** Agustín Alvarez N° 4147, Villa Martelli, Partido de Vicente López, Provincia de Buenos Aires.

**DIRECTOR TÉCNICO:** Dr. Enrique Miguel Ciccioli, Farmacéutico.

**ELABORADO EN:**

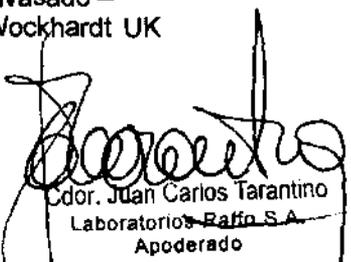
1222 West Grand Avenue, Decatur, Illinois, EE.UU. (Akom Inc.) – fabricación y ensayos analíticos –

150s. Wyckles Road, Decatur, Illinois, EE.UU. (Akom Inc.) – Inspección visual y envasado –

Ash Road North, Wrexham Industrial Estate, Wrexham, Gales, Reino Unido (Wockhardt UK Limited) – elaborador alternativo –

  
María Isabel Pérez  
LABORATORIOS RAFFO S.A.  
Apoderada

Laboratorios Raffo S.A.  
Farm. Enrique M. Ciccioli  
Director Técnico  
M.N. 8390 - 10/10/04  
L. 2.671/01

  
Cdr. Juan Carlos Tarantino  
Laboratorios Raffo S.A.  
Apoderado