



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº **6160**

BUENOS AIRES, 08 OCT 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010366-10-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CEPHALON INC. Representado en el país por la firma LABORATORIOS RAFFO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TRISENOX / TRIÓXIDO DE ARSÉNICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 10mg/10ml I.V., 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.

07



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº

6 1 6 0

Que a fojas 72 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 / TRIÓXIDO DE ARSÉNICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 10mg/10ml I.V.; aprobada por Certificado Nº 52.499 y Disposición Nº 5562/05, propiedad de la firma CEPHALON INC. Representado en el país por la firma LABORATORIOS RAFFO S.A., cuyos textos constan de fojas 27 a 38, 39 a 50 y 51 a 62.

07
ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 5562/05 los prospectos autorizados por las fojas 27 a 38 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

AS



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº **6 1 6 0**

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 Nº 52.499 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

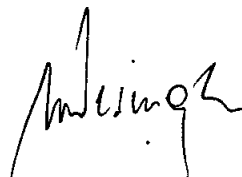
ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-010366-10-1

DISPOSICION Nº

6 1 6 0

js


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





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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**6.160**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.499 y de acuerdo a lo solicitado por la firma CEPHALON INC. Representado en el país por la firma LABORATORIOS RAFFO S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TRISENOX / TRIÓXIDO DE ARSÉNICO,
Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 10mg/10ml
I.V.-

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° 6605/09.-	Prospectos de fs. 27 a 38, 39 a 50 y 51 a 62, corresponde desglosar de fs. 27 a 38.-

S!

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



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma CEPHALON INC. Representado en el país por la firma LABORATORIOS RAFFO S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 52.499 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....de 2010

08 OCT 2010

Expediente N° 1-0047-0000-010366-10-1

DISPOSICIÓN N° **6160**

js

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

6160

PROYECTO DE PROSPECTO

TRISENOX
TRIÓXIDO DE ARSÉNICO
Solución inyectable 10 mg/ 10 ml, I.V.
Para infusión intravenosa exclusivamente

Importado del Reino Unido

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada ampolla de 10 mg, 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: L01X X27

FARMACOLOGÍA:

Mecanismo de Acción:

El mecanismo de la acción de TRISENOX aún no se ha comprendido por completo. El trióxido de arsénico causa cambios morfológicos y una fragmentación del ácido desoxirribonucleico 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.

Laboratorios Raffo S.A.
Firma Enrique M. Ciccolini
Director Técnico
M.N. 8395 - M.P. 18404
L.C. 7.891.251

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

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^V y DMA^V , 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 As^V 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^{III} inalterado. Los metabolitos metilados de As^{III} (MMA^V , DMA^V) son principalmente excretados en la orina. La concentración en plasma de As^{III} 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^{III} 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^V y DMA^V son de 32 y 70 horas, respectivamente.

INDICACIONES:

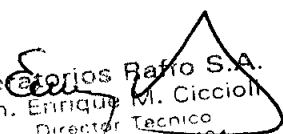
TRISENOX se encuentra indicado para la inducción de la remisión y consolidación de los pacientes adultos con leucemia promielocítica aguda refractaria/recidivante (APL), caracterizada por la presencia de t(15;17) translocación y/o la presencia del gen alfa (PML / RAR -alpha) Leucemia-Pro Mielocítica /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 TRISENOX todavía no ha sido examinada.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

TRISENOX 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:


 Laboratorios Raffo S.A.
 Farm. Enrique M. Ciccioli
 Director Técnico
 M.N. 8396 - M.P. 18404
 L.F. 2.091.251


 LABORATORIOS RAFFO S.A.
 GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
 APODERADA

TRISENOX 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). Si no existiera una remisión en la médula ósea alrededor del día número 50, se debe discontinuar la administración. Las dosis deben ser administradas por un médico experimentado en el manejo de leucemias agudas siempre y cuando se cumpla con el monitoreo especial descrito en precauciones.

Cronograma de Consolidación:

El tratamiento de consolidación debe comenzar a las 3 ó 4 semanas luego de finalizada la terapia de inducción. TRISENOX debe administrarse por vía endovenosa a una dosis de 0.15 mg/kg/ día, 5 días a la semana, seguido de 2 días de interrupción, durante 5 semanas (25 dosis). Las dosis deben ser administradas por un médico experimentado en el manejo de leucemias agudas siempre y cuando se cumpla con el monitoreo especial descrito en precauciones.

Método de Administración:

TRISENOX debe administrarse vía endovenosa alrededor de 1 ó 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 deben internarse al comienzo del tratamiento debido a los síntomas de la enfermedad y para asegurar un monitoreo adecuado.

Preparación de TRISENOX:

LA TÉCNICA ASÉPTICA DEBE SER ESTRICAMENTE OBSERVADA DURANTE TODA LA MANIPULACIÓN DE TRISENOX YA QUE NO EXISTE CONSERVANTE ALGUNO.

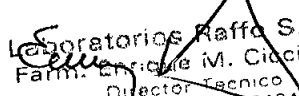
TRISENOX debe ser diluido con 100 a 250 ml de glucosa al 5 % o en cloruro de sodio al 0,9 % inmediatamente luego de retirarlo de la ampolla. Para un solo uso únicamente. Las partes no utilizadas de cada ampolla deben ser desechadas en forma adecuada. No conservar porciones no utilizadas para otra administración.

TRISENOX 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 desecho debe ser descartado de acuerdo con las disposiciones locales.


 Laboratorios Raffo S.A.
 Farm. Enrique M. Ciccioli
 Director Técnico
 M.N. 8395 - M.P. 18404
 L.E. 7.691.251


 LABORATORIOS RAFFO S.A.
 GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
 APODERADA



CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al arsénico o a cualquier otro de los excipientes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS ESPECIALES PARA SU USO:

Los pacientes con APL clínicamente inestables se encuentran especialmente en riesgo y requerirán de monitoreos más frecuentes de los niveles de electrolitos y de glucemia, así como también mayor frecuencia de los análisis hematológicos, hepáticos, renales y de coagulación.

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

25 por ciento de los pacientes con APL, con tratamiento de TRISENOX han experimentado síntomas similares a un síndrome llamado Leucemia Promielocítica de Acido retinoico Agudo (RA-APL) o síndrome de diferenciación APL, caracterizado por fiebre, disnea, aumento de peso, infiltrados pulmonares y derrames pleurales o pericárdicos, con o sin leucocitosis. Este síndrome puede ser fatal. El manejo de este síndrome no ha sido estudiado por completo, pero se han utilizado altas dosis de esteroides a la primera sospecha de síndrome de diferenciación de APL y pareciera que mitigan los signos y síntomas. Al primer signo de que el síndrome pudiera presentarse (fiebre sin explicación, disnea y/o ganancia de peso, descubrimiento de anomalías en el tórax al auscultar o anomalías por rayos), debe comenzarse inmediatamente con altas dosis de esteroides (dexametasona 10 mg vía endovenosa dos veces por día), independientemente del recuento de leucocitos y se debe continuar con la misma durante por lo menos 3 días o más hasta que los signos y síntomas se hayan apaciguado. La mayoría de los pacientes no necesitan discontinuar la terapia con TRISENOX durante el tratamiento del síndrome de diferenciación de APL. Se recomienda que no se administre quimioterapia junto con el tratamiento con esteroides ya que no existe experiencia con administración de esteroides y quimioterapia durante el tratamiento del síndrome de activación leucocitaria provocado por el TRISENOX.

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 (tales como antiarrítmicos clase Ia y III (ej: quinidina, amiodarona, sotalol), antipsicóticos (ej: tioridazine), antidepresivos (ej: amitriptilina), algunos macrólidos (ej: eritromicina), algunos antihistamínicos (ej: terfenadina y astemizol); algunos antibióticos quinolónicos (ej: esparfloxacina), y otras drogas individuales conocidas como alargadoras del intervalo QT (ej: cisapride). Deberá tenerse en cuenta además: historial de


 Laboratorios Raffo S.A.
 Farm. Enrique M. Ciccioli
 Director Técnico
 M.N. 8395 - M.P. 18404
 (54) 7 821 251


 LABORATORIOS RAFFO S.A.
 GABRIELA MIJAL AIZENSTAD
 APODERADA


“torsade de pointes”, prolongación pre-existente del intervalo QT, falla cardiaca congestiva, administración de diuréticos eliminadores de potasio, anfotericina B u otras condiciones que resulten en hipocalcemia o hipomagnesemia. En ensayos clínicos, 40 % de los pacientes tratados con TRISENOX experimentaron por lo menos una prolongación del intervalo QT corregido (QTc) superior a los 500 mseg. La prolongación del QTc fue observada entre la primera y la quinta semana luego de la perfusión con TRISENOX, y luego regresó a la línea base al final de la octava semana. Un paciente (que estaba recibiendo productos medicinales concomitantes múltiples, incluyendo Anfotericina B) experimentó una “torsade de pointes” asintomática durante la terapia de inducción para APL recurrente con trióxido arsénico.

Recomendaciones para el Monitoreo de ECG y de Electrolitos:

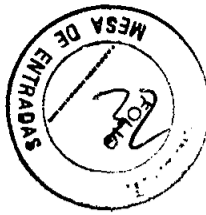
Antes de comenzar la terapia con TRISENOX, debe llevarse a cabo un ECG de 12 guías, y se deben evaluar los electrolitos séricos (potasio, calcio, y magnesio) y la creatinina; deben corregirse las anomalías preexistentes en los electrolitos, y, de ser posible, los productos medicinales que se sabe que 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 TRISENOX. Durante la terapia con TRISENOX, las concentraciones de potasio deben mantenerse por encima de 4mEq/l y las de magnesio por encima de 1.8 mg/dl. 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 TRISENOX. Si se presentaran síncope, o latidos rápidos o irregulares, el paciente debe ser internado y monitoreado continuamente, los electrolitos deben ser evaluados, la terapia con TRISENOX 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. No existe información sobre el efecto de TRISENOX en el intervalo QTc durante la perfusión. Deben realizarse electrocardiogramas dos veces por semana, y más frecuentemente en pacientes clínicamente inestables, durante la inducción y consolidación.

Modificación de la Dosis:

El tratamiento con TRISENOX debe interrumpirse, ajustarse o discontinuarse antes del término programado de la terapia en cualquier momento en que se observe una toxicidad de grado 3 o mayor según los Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional de Cáncer (USA), Versión 2, y se considere la posibilidad de que esté relacionado con el tratamiento con TRISENOX. Los pacientes que experimenten tales reacciones que se consideran han sido causados por TRISENOX, pueden continuar con el tratamiento únicamente luego de la resolución de los eventos tóxicos, o luego de la recuperación del estado de la línea de base de la anomalía que precipitó la interrupción. En dichos casos, el tratamiento debe recomenzarse al 50% de la dosis diaria precedente. Si el evento tóxico no recurre dentro de los 3 días de


 Laboratorios Raffo S.A.
 Enrique M. Ciccioli
 Farm. Director Técnico
 M.N. 2345 - M.P. 18404


 LABORATORIOS RAFFO S.A.
 GABRIELA NIVAL AIZENSZTAD
 APODERADA



recomenzado el tratamiento en dosis reducida, la dosis diaria puede aumentarse de forma escalonada nuevamente al 100% de la dosis original. Los pacientes que experimentan recurrencia de toxicidad deben salir del tratamiento.

Análisis de Laboratorio:

Los niveles de glucemia 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 TRISENOX 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:


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

Hiperleucocitosis:

El tratamiento con TRISENOX ha sido asociado con el desarrollo de la hiperleucocitosis ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) 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 TRISENOX. Los recuento de RGB durante la consolidación no fueron tan altos como durante el tratamiento de inducción y estuvieron en el nivel $<10 \times 10^3/\mu\text{l}$, excepto en un paciente que tuvo un recuento de RGB de $22 \times 10^3/\mu\text{l}$ durante la consolidación. Veinte pacientes (50%) experimentaron leucocitosis, sin embargo, en todos estos pacientes, el recuento de RGB estaba


 Laboratorios Raffo S.A.
 Farma. Enrique M. Ciccioli
 Director Técnico
 M.N. 8375 - M.P. 18404
 L.E. 7 691 251


 LABORATORIOS RAFFO S.A.
 GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
 APODERADA



declinando o se había normalizado al momento de remisión de la médula ósea y no se necesitó quimioterapia citotóxica o leucoféresis.

INTERACCIONES:

No se han llevado a cabo evaluaciones formales de las interacciones farmacocinéticas entre TRISENOX y otros productos medicinales terapéuticos. Se espera una prolongación QT/QTc durante el tratamiento con TRISENOX, y se han reportado "torsade de pointes" y bloqueos cardíacos totales. Los pacientes que se encuentran siendo tratados o han sido tratados con productos medicinales conocidos por causar hipocalcemia o hipomagnesemia, como los diuréticos o la anfotericina B, pueden correr mayores riesgos de "torsade de pointes". Se aconseja precaución cuando el TRISENOX 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 información adicional acerca de prolongar agentes medicinales QT, figura en PRECUCIONES. La influencia de TRISENOX sobre la eficacia de otros productos medicinales antileucemicos todavía es desconocida.

La incubación *in vitro* de trióxido de arsénico con microsomas humanos hepáticos no mostraron actividad inhibitoria sobre los substractos de las enzimas del citocromo mayor P450 (CYP) tales como IA2, 2A6, 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/m²). No se han llevado a cabo estudios de fertilidad con TRISENOX. 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 y lactancia:

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 TRISENOX. 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 TRISENOX.

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

Laboratorios Raffo S.A.
Fern. Enrique M. Ciccioli
Director Técnico
M.N. 8389 - L.P. 18404
L.E. 89-231

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

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 adversas ocurrieron en el 37% de los pacientes en ensayos clínicos. Las reacciones más comúnmente reportadas 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 imprevistas en esta población. Aquellos RAS atribuidos a TRISENOX incluyeron síndrome de diferenciación APL (3), leucocitosis (3), intervalo QT prolongado (4,1 con "torsade de pointes"), fibrilación auricular/ agitación atrial (1), hiperglicemia (2) y una variedad de RAS relacionados con hemorragia, infecciones, dolor, diarrea y nauseas.

En general, las reacciones adversas emergentes del tratamiento tendieron a disminuir con el tiempo, quizás debido al progreso del proceso subyacente de la enfermedad. Los pacientes tuvieron tendencia a tolerar el tratamiento de consolidación y de mantenimiento con menos toxicidad que en la inducción. Esto es probablemente debido a la confusión por las reacciones adversas con el proceso descontrolado de la enfermedad al principio del tratamiento y la cantidad de productos medicinales concomitantes necesarios para controlar los síntomas y la enfermedad.

La tabla a continuación muestra las reacciones adversas de la droga para los 107 pacientes tratados con TRISENOX en ensayos clínicos.

<i>Clase de Órgano del Sistema</i>	<i>Común*</i>	<i>No comunes*</i>
Alteraciones Sanguíneas y Linfáticas	Neutropenia Trombocitopenia	Neutropenia Febril Leucocitosis Leucopenia
Desórdenes Metabólicos y Nutritivos	Hiperglicemia Hipocalemia	Hipermagnesemia Hipernatremia Cetoacidosis
Alteraciones en el Sistema Nervioso	Parestesia	
Desórdenes Cardíacos		Derrame pericárdico Taquicardia




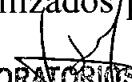
Alteraciones Vasculares		Vasculitis
Alteraciones Respiratorias, Torácicas y Mediastinales.	Disnea Dolor en la pleura	Hipoxia Derrame Pleural Hemorragia Alveolar Pulmonar
Alteraciones Gastrointestinales		Dolor Abdominal Superior Diarrea
Alteraciones de la Piel y Subcutáneas		Eritema Prurito
Alteraciones Músculo-Esqueléticas, del tejido Conectivo y Óseas.	Artralgia Dolor Óseo	Dolor de Espalda Dolor Óseo Agravado Mialgia Dolor en los miembros
Alteraciones Generales y Condiciones del Lugar de Administración	Fatiga Pirexia Edema	Dolor en el Tórax Fatiga Agravada Dolor
Investigaciones	Incremento de ALT Incremento de las Amino Transferasa Aspartato ECG QT Prolongada	Biopsia anormal de médula ósea Aumento de la bilirrubina en sangre Disminución del Magnesio en Sangre

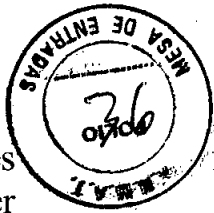
* Común > 1/100 y < 1/10.

** Poco común < 1/1.000 y < 1/100.

Durante el tratamiento con TRISENOX, 14 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/ μl . 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 en estos estudios. La leucocitosis no fue tratada con productos medicinales quimioterapéuticos. Los productos medicinales que son utilizados para bajar


 Laboratorios Raffo S.A.
 Farm. Enrique M. Ciccioli
 Director Técnico
 M.N. 8395 M.P. 18404
 L.E. 7/691.251


 LABORATORIOS RAFFO S.A.
 GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
 APODERADA



los recuentos de glóbulos blancos a menudo exacerbaban las toxicidades asociadas con la leucocitosis, y ningún tratamiento estándar ha probado ser eficaz. Un paciente tratado con un programa de utilización moderada, falleció de infarto cerebral debido a la leucocitosis, luego del tratamiento con productos medicinales quimioterapéuticos para bajar RGB. La observación es el procedimiento recomendado únicamente con intervención en casos selectos.

La mortalidad en los estudios pivotaes sobre la hemorragia asociada con la coagulación intravascular diseminada (CID) fue muy común (>10%), lo que es consistente con la mortalidad temprana informada en la literatura.

El trióxido de arsénico puede causar prolongaciones del intervalo QT (ver Precauciones). La prolongación QT puede conducir a una "torsade de pointes" tipo arritmia ventricular, lo cual puede ser fatal. El riesgo de "torsade de pointes" es relevante si ha existido una prolongación del QT, una administración concomitante de productos medicinales que prolongan el QT, una historia de torsade de pointes, una prolongación pre-existente del intervalo QT, falla cardíaca, administración de diuréticos consumidores de potasio, u otras condiciones que resulten en hipocalcemia o hipomagnesemia. Un paciente (que se encontraba recibiendo múltiples productos medicinales concomitantes, incluyendo la anfotericina B) presentó torsade de pointes asintomática durante la terapia de inducción para la recaída de APL con trióxido de arsénico. Pasó a consolidación sin más evidencia de prolongación del QT.

La neuropatía periférica, caracterizada por parestesia/disestesia, es un efecto común y bien conocido del arsénico ambiental. Dos pacientes discontinuaron el tratamiento anticipadamente, debido a este evento adverso y uno recibió Trisenox adicional en un protocolo subsiguiente. Cuarenta y cuatro por ciento de los pacientes experimentaron síntomas que pueden estar asociados con la neuropatía; la mayoría de leves a moderadas y fueron revertidas al discontinuar el tratamiento con TRISENOX.

EXPERIENCIA POST-MARKETING:

Desórdenes del Sistema Linfático y Sanguíneo: Anemia, pancitopenia.

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

Investigaciones: creatinina sérica aumentada.

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

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 TRISENOX y debe considerarse una terapia por quelación. El protocolo convencional para la intoxicación aguda con arsénico incluye dimercaprol administrado a una dosis

Laboratorios Raffo S.A.
Fam. Enrique M. Ciccioli
Director Técnico
M.A. 809, P. 18-304

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

6160



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). En presencia de una coagulopatía, se recomienda la administración oral del agente quelante Ácido Dimercapto Succinico 10 mg/kg o 350 mg/m² cada 8 horas durante 5 días y luego cada 12 horas durante 2 semanas.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

Vida Útil: 3 años.

CONSERVACIÓN:

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

Luego de la dilución con soluciones intravenosas, TRISENOX 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.

PRESENTACIÓN:

Ampollas de 10 mg / 10 ml en envases de 1 y 10 ampollas.

Fecha de última revisión:

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA 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

LABORATORIO: LABORATORIOS RAFFO S.A. representante en Argentina de CEPHALON INC

Laboratorios Raffo S.A.
Farm. Enrique M. Ciccioli
Director Técnico
M.N. 8794 - M.P. 18404
L.P. 18404

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

6160



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. (Akorn Inc.) – fabricación y ensayos analíticos –

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

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

Laboratorios Raffo S.A.
Farm. Enrique M. Ciccioli
Director Técnico
M.N. 8495 - M.P. 18404

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA