VARITRINOX®
Trióxido de Arsénico

10 mg - 10 mL (1 mg/mL) frasco ampolla
Solución Inyectable
Para uso intravenoso exclusivamente

VENTA BAJO RECETA — INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA CUALI/CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de 10 ml contiene:

Trióxido de arsénico	10 mg
Hidróxido de sodio	c.s.p. pH 7.5-8.5
Ácido clorhídrico	c.s.p. 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 197,8 g.
VARITRINOX® se presenta en frasco ampolla 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 diluído para ajustar a pH 8.

ACCIÓN 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 ≤ 10 x 10^3/µl en combinación con ácido trans-retinoico (ATRA).
• Leucemia promielocítica aguda (LPA) recaída/refractaria (el tratamiento previo debería haber incluído 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.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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 promielocitica 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-RARα por RT-PCR o distribución nuclear PML en células leucémicas. No hay datos disponibles sobre pacientes con translocación variable como t (11;17) (PLZF/RARα). 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 mseg 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/m^2 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/m^2 de idarubicina IV los días 2, 4, 6 y 8 y 45 mg/m^2 diarios de ATRA oral hasta RC. Durante la consolidación, los pacientes recibieron 5 mg/m^2 de idarubicina los días 1 a 4 y 45 mg/m^2 diarios de ATRA por 15 días, luego 10 mg/m^2 de mitoxantrona IV los días 1 a 5 y nuevamente 45 mg/m^2 de ATRA diariamente durante 15 días y finalmente una dosis única de idarrubicina de 12 mg/m^2 y 45 mg/m^2 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 10^9/l y plaquetas >100 x 10^9/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/m^2 diarios de 6-mercaptopurina, 15 mg/m^2 semanales de metotrexato intramuscular y 45 mg/m^2 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 = Ácido trans retinoico

Pacientes con LPA recaída/refractaria

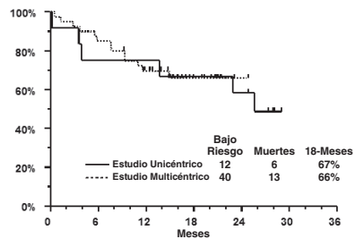
Se ha investigado VARITRINOX® en 52 pacientes con LPA tratados previamente con un régimen de antraciclinas y retinoides en dos estudios abiertos de un solo grupo y no comparativos. Uno era un estudio clínico realizado en un único centro (n=12) y el otro, era un estudio multicéntrico realizado en nueve 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 N = 12	Ensayo Multicéntrico N = 40
Dosis de VARITRINOX®, mg / kg / día (Mediana, rango)	0,16 (0,06 a 0,20)	0.15
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).

Tabla 3

	Ensayo piloto unicéntrico N con remisión completa = 11	Ensayo multicéntrico N con remisión completa = 34
Citogenética convencional [t (15; 17)]		
Ausente	8 (73%)	31 (91%)
Presente	1 (9%)	0%
No evaluable	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR para PML / RARα		
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 ácído 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 (aproximadamente 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 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 arsénico 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 principlamente 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 clerance 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 tróxido de arsénico, sin embargo, el trióxido de arsénico y otros compuestos de arsénico inorgánicos son reconocidos como carcinógenos en los seres humanos.

POSOLOGÍA/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 mg/kg/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 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 para el tratamiento de inducción

VARITRINOX® se administrará por vía intravenosa en dosis de 0,15 mg/kg/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 mg/kg/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 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 del frasco ampolla. Es para un solo uso, y cualquier porción no utilizada de cada frasco 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.

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 hematológicos, 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 promielocitica aguda (RAAPL, por sus siglas en inglés) o síndrome de diferenciación de 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 anormalidades 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 disminuído 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

360 mm x 300 mm

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 4 mEq/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 VARITRINOX® 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 anormarles 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/o la 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.

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 POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

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 (≥ 10 x 10^3/µl) 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 leucocitosis. 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 x 10^3/µl, excepto en un paciente que presentó un recuento de leucocitos de 22 x 10^3/µl 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 ≤ 10 x 10^3/µl y disminuirla posteriormente.

Tabla 4: Recomendación para la iniciación de Hidroxiurea

Leucocitos	Hidroxiurea
10-50 x 10^3 / µl	500 mg cuatro veces al día
> 50 x 10^3 / µl	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, hipocalemia 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 hipocalemia 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 hipocalemia 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.

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 produjeros 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, hipocalemia, 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 ≥ 1/10), (frecuentes ≥ 1/100 a <1/10), (poco frecuentes ≥ 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		
Hiperglucemia	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Hipopotasemia	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Hipomagnesemia	Muy frecuentes	Frecuentes
Hipernatremia	Frecuentes	Frecuentes
Cetoacidosis	Frecuentes	Frecuentes
hipermagnesemia	Frecuentes	No conocida
Deshidración	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 cardiacos		
Taquicardia	Muy Frecuentes	Frecuentes
Derrame pericárdico	Frecuentes	Frecuentes
Extrasístoles ventriculares	Frecuentes	No conocida
Falla cardiaca	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
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-glutamiltransferasa *	No conocida*	No conocida*

**En el estudio CALGB C9710, se describieron 2 casos de aumento de la GGT de grado ≥ 3 entre los 200 pacientes que recibieron ciclos de consolidación de VARITRINOX® (ciclo 1 y ciclo 2) frente al grupo de control que no recibió ninguno.*

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 ≥ 10 x 10^3/µl) 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 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 pivotales 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 hipocalemia 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).

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/m^2 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 SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:
Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)
Hospital de Agudos "J. A. Fernández". División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767
Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde". Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217
En URUGUAY: Centro de Toxicología CIAT. Tel. 1722.

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.

PRESENTACIÓN
Caja conteniendo 1 frasco ampolla.
Caja conteniendo 10 frascos ampolla.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 53.130

Elaborado en:
LABORATORIO VARIFARMA S.A.
E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar - Buenos Aires - Argentina
Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica

En Paraguay:
Importado y distribuido por: BIOETHIC PHARMA S.A.
Tacuary 221 y Eligio Ayala. Tel: 021492032/4
D.T.: Q.F. Andrea Paciello. Reg. Prof: 4637
Venta autorizada por DNVS del MSP y BS. Reg. San. 25221-01-EF.
VENTA BAJO RECETA
En caso de sobredosis acudir al centro Paraguayo de toxicología.
Avda. Gral. Santos y F.R. Moreno. Tel: 021204800.
En Ecuador:
Importado y distribuido por: Varifarma Ecuador S.A.
VENTA BAJO RECETA MÉDICA
En Uruguay:
Importador y Representante Laboratorio Varifarma Uruguay (Neoethicals Ltda.)
Cesar Cortinas 2037 - Montevideo.
Línea gratuita en Uruguay Tel. 00-1- 866-978-8366
D.T. Quim. Farm. Serrana Sanchez. Reg. M.S.P. N° 46272.
VENTA BAJO RECETA PROFESIONAL

VARIFARMA

V2-FEB25AR - 512-000-063