



**Trisenox®**  
**Trióxido de arsênio**  
**1 mg/mL: embalagem com 10**  
**ampolas de 10 mL**

**TRISENOX®**  
trióxido de arsênio

**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

TRISENOX®

trióxido de arsênio

**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

Solução injetável de 1 mg/mL: embalagem com 10 ampolas de 10 mL.

**USO INTRAVENOSO.**

**USO ADULTO.**

**COMPOSIÇÃO**

TRISENOX® 10 mg:

Cada ampola contém 1 mg/mL de ativo trióxido de arsênio.

Excipientes: hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

TRISENOX® é indicado na indução da remissão e consolidação em pacientes adultos com Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) recidiva/refratária, caracterizada pela presença da translocação t(15; 17) e/ou pela presença do gene da leucemia promielocítica/receptor alfa do ácido retinoico (PML/RAR-alfa). O tratamento anterior deverá ter incluído um retinoide (tretinoína) e quimioterapia.

A taxa de resposta de outros subtipos de leucemia mieloide aguda (LMA) ao TRISENOX® não foi analisada.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

TRISENOX® foi estudado em 52 pacientes com LPA, previamente tratados com uma antraciclina e um regime com tretinoína, em dois estudos não comparativos, abertos e unilaterais. O primeiro, tratava-se de um estudo clínico realizado em um único centro (n=12) e o outro, um estudo multicêntrico, que englobou 9 instituições (n=40). Os pacientes do primeiro estudo receberam uma dose média de 0,16 mg/kg/dia de TRISENOX® (intervalo compreendido entre 0,06 e 0,20 mg/kg/dia) e, no estudo multicêntrico, os pacientes receberam uma dose fixa de 0,15 mg/kg/dia.

TRISENOX® foi administrado por infusão intravenosa ao longo de 1 a 2 horas, diariamente até que a medula óssea estivesse livre de células leucêmicas, por um período máximo de 60 dias. Os pacientes que apresentaram remissão completa receberam uma terapêutica de consolidação com 25 doses adicionais de TRISENOX®, administradas ao longo de um período de 5 semanas. A terapêutica de consolidação foi iniciada 6 semanas (intervalo entre 3 e 8 semanas) após a indução no estudo realizado em um único centro e 4 semanas (intervalo entre 3 e 6 semanas) no estudo multicêntrico. A remissão completa (RC) foi definida pela ausência de células leucêmicas visíveis na medula óssea e pela recuperação periférica das plaquetas e dos leucócitos com um aspirado de medula confirmatório em 30 dias ou mais.

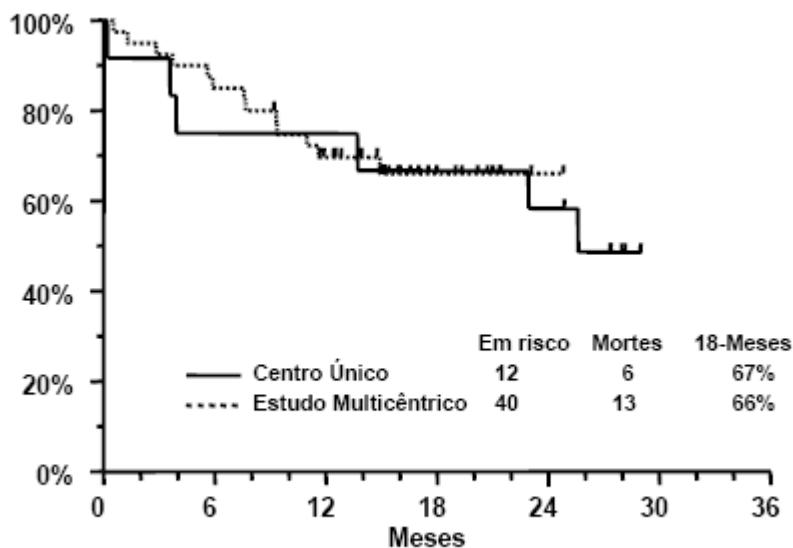
Os pacientes do estudo realizado em um único centro recidivaram após 1-6 regimes terapêuticos prévios e 2 pacientes recidivaram após um transplante de células tronco. A média de idade dos pacientes foi de 33 anos (idades compreendidas entre os 9 e os 75 anos), incluindo 2 pacientes pediátricos (< 18 anos) que entraram em RC. Os pacientes no estudo multicêntrico recidivaram após 1-4 regimes terapêuticos prévios e 5 pacientes recidivaram após um transplante de células tronco. A média de idade dos pacientes foi de 40 anos (idades compreendidas entre os 5 e 73 anos). Destes pacientes 5 eram pediátricos (< 18 anos) tendo-se observado RC em 3 pacientes. Em ambos os estudos, não foram tratadas crianças com menos de 5 anos.

No seguimento do tratamento após a consolidação, 7 pacientes do estudo realizado em um único centro e 18 pacientes do estudo multicêntrico receberam posteriormente terapia de manutenção com TRISENOX®. Três pacientes do estudo em um único centro e 15 pacientes do estudo multicêntrico foram submetidos à transplante de células tronco após terem completado o tratamento com TRISENOX®. A média de Kaplan-Meier para a duração da RC para o estudo em um único centro é de 14 meses e ainda não foi atingida para o estudo multicêntrico. No último seguimento, 6 de 12 pacientes do estudo em um único centro estavam vivos com um tempo médio de seguimento de 28 meses (intervalo de 25 a 29). No estudo multicêntrico 27 dos 40 pacientes estavam vivos com um tempo médio de seguimento de 16 meses (intervalo de 9 a 25).

Os resultados encontram-se resumidos na tabela abaixo:

	<b>Estudo de Centro Único</b>	<b>Estudo Multicêntrico</b>
<b>Dose de TRISENOX®, mg/kg/dia (Média, Intervalo)</b>	0,16 (0,06 – 0,20)	0,15
<b>Remissão Completa (RC)</b>	11 (92%)	34 (85%)
<b>Tempo para a Remissão da Medula Óssea (Média)</b>	32 dias	35 dias
<b>Tempo para RC (Média)</b>	54 dias	59 dias
<b>Sobrevida ao fim de 18 Meses</b>	67%	66%

As estimativas de Kaplan-Meier de 18 meses de sobrevida para cada estudo são apresentadas abaixo.



A confirmação citogenética da conversão para um genótipo normal e a detecção da conversão da PML/RAR- $\alpha$  para o normal por Reação em Cadeia da Polimerase - Transcriptase Reversa (RT-PCR), são apresentadas na tabela abaixo.

	Estudo Piloto de Centro Único N com RC = 11	Estudo Multicêntrico N com RC = 34
Citogenética Convencional [t(15;17)]		
Ausente	8 (73%)	31 (91%)
Presente	1 (9%)	0%
Não avaliável	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR para PML/RAR- $\alpha$		
Negativa	8 (73%)	27 (79%)
Positiva	3 (27%)	4 (12%)
Não avaliável	0	3 (9%)

Observaram-se respostas em todos os grupos etários avaliados, com idades compreendidas entre 6 e 75 anos. A taxa de resposta foi semelhante em ambos os sexos. Não existe experiência do efeito de TRISENOX® sobre a variante APL contendo as translocações cromossômicas t(11;17) e t(5;17).

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

O mecanismo de ação de TRISENOX® não se encontra totalmente estabelecido. O trióxido de arsênio provoca, *in vitro*, alterações morfológicas e fragmentação do DNA, características da apoptose nas células NB4 da leucemia promielocítica humana. O trióxido de arsênio também provoca dano ou degradação da proteína de fusão PML/RAR alfa.

#### Propriedades Farmacocinéticas

Quando colocada em uma solução, a forma liofilizada e inorgânica do trióxido de arsênio sofre hidrólise imediatamente, originando o ácido arsenioso (As<sup>III</sup>). O arsênio trivalente é a forma ativa do trióxido de arsênio (TRISENOX®).

Após dose única de 7 a 32 mg (administrado como 0,15 mg/kg) de arsênio trivalente a exposição sistêmica (AUC) parece ser linear à dose. O declínio da concentração plasmática ocorre de maneira bifásica e se caracteriza por uma fase de distribuição rápida inicial, seguida de uma fase terminal de eliminação.

Após a administração de 0,15 mg/kg em tratamento diário (n= 6) ou tratamento durante 2 vezes por semana (n= 3), foi observado um acúmulo de aproximadamente o dobro de arsênio trivalente quando comparado com a infusão simples. Comparando com os resultados de dose única, este acúmulo foi um pouco maior do que o esperado.

#### Distribuição

O volume de distribuição do arsênio trivalente é amplo (> 400 L), indicando uma distribuição significativa nos tecidos com insignificante ligação às proteínas. O volume de distribuição é dependente do peso, aumentando de acordo com o crescimento corporal. O arsênio total acumula-se principalmente no fígado, rins e coração, e acumula-se em menor quantidade nos pulmões, cabelos e unhas.

#### Metabolismo

Os metabólitos pentavalentes (MMA<sup>V</sup> e DMA<sup>V</sup>) aparecem lentamente no plasma (aproximadamente 10 a 24 horas após a primeira administração do trióxido de arsênio) e, devido a uma longa meia-vida, acumulam-se mais no organismo após doses múltiplas que o arsênio

trivalente. Os metabólitos pentavalentes encontram-se em baixos níveis no plasma. A extensão do acúmulo destes metabólitos é dose-dependente. Este acúmulo varia de aproximadamente 1,4 a 8 vezes após doses múltiplas em comparação com a administração de dose única.

#### Eliminação

Aproximadamente 15% da dose administrada de trióxido de arsênio é eliminada pela urina como arsênio trivalente, sob a forma inalterada. Os metabólitos metilados de arsênio trivalente (MMA<sup>V</sup> e DMA<sup>V</sup>) são eliminados principalmente pela urina. A concentração plasmática do arsênio trivalente decai de maneira bifásica, com meia-vida média de eliminação terminal de 10 a 14 horas. A eliminação total de arsênio trivalente do intervalo de dose única de 7 a 32 mg (administrado como 0,15 mg/kg) é de 49 L/h e a eliminação renal é de 9 L/h.

De acordo com a faixa de doses investigada, a eliminação não depende da dose administrada ou do peso do indivíduo. A meia-vida média de eliminação terminal estimada para os metabólitos pentavalentes MMA<sup>V</sup> e MDA<sup>V</sup> é de, respectivamente, 32 e 70 horas.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

TRISENOX® é contra indicado em pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer componente da sua fórmula.

**Este medicamento é contra indicado para uso por menores de 5 anos.**

**Categoria de risco na gravidez: D**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes instáveis com LPA são especialmente de risco e requerem monitorização mais frequente dos testes eletrolíticos e dos níveis da glicemia, assim como testes dos parâmetros hematológicos, hepáticos, renais e de coagulação.

**Síndrome de ativação dos leucócitos (Síndrome de diferenciação da LPA):** Vinte e cinco por cento dos pacientes com LPA tratados com TRISENOX® apresentaram sintomas semelhantes a uma síndrome designada por Leucemia Promielocítica Aguda do Ácido Retinoico (RA-LAP) ou Síndrome de diferenciação da LPA, caracterizada por febre, dispneia, aumento de peso, infiltração pulmonar e efusões pleurais ou pericárdicas, com ou sem leucocitose. Esta síndrome pode ser fatal. O tratamento desta síndrome não se encontra ainda bem estudado, mas têm sido utilizadas doses elevadas de esteroides, quando se suspeita da síndrome de diferenciação da LPA, que parece atenuar os sinais e sintomas. Assim que surgem os primeiros sinais indicativos da síndrome (febre inexplicável, dispneia e/ou aumento de peso, alterações na ausculta torácica ou anomalias radiográficas), deverão ser imediatamente administradas doses elevadas de esteroides (dexametasona 10 mg por via intravenosa, duas vezes por dia), independentemente da contagem leucocitária e devem ser mantidas durante pelo menos 3 dias, ou mais, até os sinais e sintomas diminuírem. Na maioria dos pacientes, não é necessário interromper a terapêutica com TRISENOX® durante o tratamento da síndrome de diferenciação da LPA. A adição de quimioterapia ao tratamento com esteróides não é recomendada, já que não existe experiência da administração de esteróides e quimioterapia durante o tratamento da síndrome de ativação dos leucócitos devido ao TRISENOX®. A experiência pós-comercialização sugere que uma síndrome similar pode ocorrer em pacientes com outros tipos de malignidades. A monitoração e o tratamento destes doentes devem ser efetuados conforme descrito anteriormente.

**Anomalias no Eletrocardiograma (ECG):** O trióxido de arsênio pode provocar o prolongamento do intervalo QT e o bloqueio atrioventricular completo. O prolongamento QT pode levar à arritmia ventricular do tipo “torsade de pointes”, que pode ser fatal. O tratamento anterior com antraciclinas pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT.

O risco de “torsade de pointes” está relacionado com a extensão do prolongamento QT, com a administração concomitante de medicamentos que prolongam o intervalo QT, como é o caso dos antiarrítmicos de classe Ia e III (p.ex. quinidina, amiodarona, sotalol), antipsicóticos (p.ex. tioridazina), antidepressivos (p.ex. amitriptilina), antibióticos macrolídeos (p.ex. eritromicina), anti-histamínicos (p.ex. terfenadina e astemizol), alguns antibióticos quinolonas (p.ex. esparfloxacina) e outros fármacos individuais que aumentam o intervalo QT (p.ex. cisaprida). Também está relacionado a antecedentes de “torsade de pointes”, prolongamento do intervalo QT pré-existente, insuficiência cardíaca congestiva, administração de diuréticos eliminadores do potássio, anfotericina B ou outras situações que possam resultar em hipocalcemia ou hipomagnesemia. Em ensaios clínicos, 40% dos pacientes tratados com TRISENOX® tiveram pelo menos um prolongamento de intervalo QT corrigido (QTc) superior a 500 msec. O prolongamento do QTc foi observado entre 1 e 5 semanas após a infusão de TRISENOX® e depois voltou ao valor inicial ao fim de 8 semanas após a infusão de TRISENOX®. Um paciente (que recebeu múltiplos medicamentos concomitantes, incluindo a anfotericina B) teve “torsade de pointes” assintomática durante a terapêutica de indução de uma recidiva de LPA com trióxido de arsênio.

**Recomendações de monitoração do ECG e eletrolíticas:** Antes de iniciar a terapêutica com TRISENOX®, deve ser efetuado um ECG de 12 derivações e avaliar os eletrólitos séricos (potássio, cálcio e magnésio) e a creatinina; as alterações eletrolíticas pré-existentes devem ser corrigidas e, se possível, suspenso os medicamentos que podem prolongar o intervalo QT. Os pacientes com fatores de risco para o prolongamento do QTc ou com fatores de risco para “torsades de pointes” devem ser monitorizados continuamente (ECG). Devem ser implementadas as medidas corretivas para o QTc superior a 500 msec e o QTc deve ser reavaliado com ECGs seriados antes de se considerar a utilização de TRISENOX®. Durante a terapêutica com TRISENOX®, as concentrações de potássio devem estar acima de 4 mEq/L e as concentrações de magnésio mantidas acima de 1,8 mg/dL. Os pacientes que atingem um valor absoluto para o intervalo QT > 500 msec devem ser reavaliados e deve-se tomar ações imediatas para corrigir os fatores de risco concomitantes, se existirem, enquanto se avalia o risco/benefício da continuação *versus* a suspensão da terapêutica com TRISENOX®. Em caso de síncope ou de ocorrência de taquicardia ou arritmia, o paciente deve ser hospitalizado e monitorado continuamente, os eletrólitos séricos devem ser avaliados. A terapêutica com TRISENOX® deve ser temporariamente suspensa até o intervalo QTc voltar para abaixo de 460 msec, as alterações eletrolíticas estarem corrigidas e a síncope e os batimentos cardíacos irregulares desaparecerem. Não existem dados quanto ao efeito de TRISENOX® sobre o intervalo QTc durante a infusão. Deverão ser efetuados eletrocardiogramas duas vezes por semana e com maior frequência em pacientes clinicamente instáveis, durante a indução e a consolidação.

**Modificação da dose:** O tratamento com TRISENOX® deve ser interrompido, ajustado ou suspenso antes do fim do tratamento em qualquer momento que se observe toxicidade de grau 3 ou superior, de acordo com o *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional do Câncer), versão 2, e que seja relacionada com o tratamento com TRISENOX®. Os pacientes que apresentem estas reações relacionadas com o TRISENOX® devem retomar o tratamento só após resolução do episódio tóxico ou após recuperação do seu estado no início (baseline) da alteração. Neste caso, o tratamento deve ser retomado com 50% da dose diária precedente. Se o episódio tóxico não ocorrer novamente em até 3 dias com a dose reduzida, a dose diária pode ser novamente aumentada para a dose original. Os pacientes que tiverem uma recorrência da toxicidade devem suspender o tratamento.

**Hiperleucocitose:** O tratamento com TRISENOX® tem sido associado com o desenvolvimento de hiperleucocitose ( $\geq 10 \times 10^3/\text{L}$ ) em alguns pacientes. Não parece ter havido uma relação entre as contagens basais de leucócitos e o desenvolvimento de hiperleucocitose, nem foi verificado uma correlação entre as contagens basais de leucócitos e as contagens máximas de leucócitos. A hiperleucocitose nunca foi tratada com quimioterapia adicional e resulta com a continuidade de TRISENOX®. As contagens de leucócitos durante a consolidação não foram tão elevadas como no tratamento de indução e foram entre  $< 10 \times 10^3/\text{L}$ , exceto no caso de um paciente que apresentou uma contagem de leucócitos de  $22 \times 10^3/\text{L}$  durante a consolidação. Vinte pacientes (50%) tiveram leucocitose, contudo, em todos os pacientes a contagem de leucócitos estava em declínio ou foi normalizada com a remissão da medula óssea e não foram necessárias quimioterapia citotóxica, nem leucoferese.

**Testes laboratoriais:** Os níveis eletrolíticos e de glicemia, assim como os parâmetros dos testes hematológicos, hepático, renal e de coagulação dos pacientes, devem ser monitorados pelo menos duas vezes por semana e com maior frequência em pacientes clinicamente instáveis, durante a fase de indução e, pelo menos, uma vez por semana, durante a fase de consolidação.

**Pacientes com disfunção renal:** É necessária cautela no uso de TRISENOX® em pacientes com disfunção renal. Em pacientes com disfunção renal severa (*clearance* de creatinina abaixo de 30 mL/min) deve-se considerar a redução da dose. Não há estudos sobre o uso de TRISENOX® em pacientes que realizam diálise.

**Pacientes com disfunção hepática:** Como existem poucos dados disponíveis sobre o uso de TRISENOX® em pacientes com qualquer tipo de disfunção hepática, recomenda-se cautela com estes pacientes. A experiência em pacientes com disfunção hepática grave é insuficiente para determinar a necessidade de ajuste de dose. Em pacientes com disfunção hepática leve a moderada não é necessário ajuste de dose.

**Uso na população pediátrica:** São limitados os dados clínicos relativos à utilização pediátrica de TRISENOX®. Obteve-se uma resposta completa em 5 dos 7 pacientes com idade inferior a 18 anos (idades compreendidas entre 5 e 16 anos) que foram tratados com TRISENOX® na dose recomendada de 0,15 mg/kg/dia. A segurança e eficácia do tratamento com TRISENOX® em crianças abaixo de 5 anos de idade ainda não foi estudada.

**Uso em idosos:** Existem dados clínicos limitados quanto à utilização de TRISENOX® na população idosa. É necessária cautela com estes pacientes.

**Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas:** Não foram realizados estudos sobre a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas.

**Mutagenicidade, Carcinogenicidade, Teratogenicidade e Comprometimento da Fertilidade:** Estudos limitados de toxicidade reprodutiva com trióxido de arsênio em animais indicam haver embriotoxicidade e teratogenicidade (defeitos do tubo neural, anoftalmia e microftalmia) com a administração de 1-10 vezes a dose diária recomendada baseada em mg/m<sup>2</sup>. Não foram efetuados estudos de fertilidade com TRISENOX®. Os compostos de arsênio induzem aberrações cromossômicas e transformações morfológicas nas células de mamíferos, *in vitro* e *in vivo*. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com o trióxido de arsênio. Contudo, o trióxido de arsênio e outros compostos inorgânicos de arsênio são reconhecidos como carcinogênicos humanos.

#### Categoria de risco na gravidez: D

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou do cirurgião-dentista.**

#### Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Demonstrou-se que trióxido de arsênio é embriotóxico e teratogênico em estudos com animais. Não existem estudos em mulheres grávidas que utilizaram TRISENOX®. Se este medicamento for utilizado durante a gravidez ou se a paciente engravidar durante a administração deste produto, esta deve ser informada do potencial risco para o feto. Os homens e mulheres em idade fértil têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com TRISENOX®. O arsênio é também excretado no leite humano. Dado o potencial de TRISENOX® para reações adversas graves em lactentes, o aleitamento deve ser suspenso antes e após a sua administração.

#### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram formalmente avaliadas as interações farmacocinéticas entre TRISENOX® e outros medicamentos terapêuticos. Espera-se uma prolongação do intervalo QT/QTc durante o tratamento com TRISENOX® e relatou-se “torsade de pointes” e bloqueios cardíacos totais. Nos pacientes que se encontram medicados ou que utilizaram medicamentos que provocam hipocalêmia ou hipomagnesemias, tais como diuréticos ou anfotericina B, o risco de ocorrência de “torsade de pointes” poderá ser mais elevado. Deverão tomar-se precauções quando TRISENOX® é coadministrado com outros medicamentos que reconhecidamente provocam um prolongamento do intervalo QT/QTc, tais como os antibióticos macrolídeos, antipsicótico tioridazina ou aqueles medicamentos conhecidos por causar hipocalêmia ou hipomagnesemias. A informação adicional sobre agentes que prolongam o intervalo QT, encontra-se em Advertências e Precauções. A influência de TRISENOX® na eficácia de outros medicamentos antileucêmicos ainda é desconhecida.

A incubação *in vitro* de trióxido de arsênio com microssomos hepáticos humanos não mostrou atividade inibitória sobre os substratos das enzimas do citocromo P450 (CYP), tais como 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Não é esperado que fármacos que sejam substratos destas enzimas P450 interajam com TRISENOX®.

#### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

TRISENOX® deve ser conservado em temperatura ambiente (15° a 30°C), protegido da luz. Não congelar.

TRISENOX® tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

**Depois de diluído, o produto é química e fisicamente estável durante 24 horas em temperatura ambiente (15° a 30°C) e durante 48 horas em temperatura de refrigeração (2° a 8°C).**

Do ponto de vista microbiológico, o produto tem de ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento anteriores, são da responsabilidade do profissional e, normalmente não deverão ultrapassar 24 horas entre 2 e 8°C, a menos que a diluição tenha sido realizada em local em condições assépticas controladas e validadas.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

A solução injetável de TRISENOX® apresenta-se em ampolas de vidro como uma solução concentrada, estéril, límpida, incolor, aquosa.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

TRISENOX® deve ser administrado por infusão intravenosa ao longo de 1-2 horas. A infusão pode ser estendida para até 4 horas, caso sejam observadas reações vasomotoras. Não é necessária a colocação de um cateter venoso central. Os doentes devem ser hospitalizados no início do tratamento devido aos sintomas da própria doença e para assegurar uma monitorização adequada.

TRISENOX® não deve ser misturado ou concomitantemente administrado na mesma via intravenosa com outros medicamentos.

A solução diluída deve ser límpida e incolor. Antes da administração, todas as soluções parenterais devem ser visualmente inspecionadas para verificar se existem partículas suspensas e descoloração. Não utilize a preparação se houver presença de partículas estranhas.

Preparação de TRISENOX®

**A técnica asséptica deve ser estritamente respeitada durante a manipulação de TRISENOX®, já que a formulação não contém conservantes.**

TRISENOX® deve ser diluído em 100 a 250 mL de solução de glicose 50 mg/mL (5%) ou de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%), imediatamente após ser retirado da ampola. Apenas para utilização única.

As porções não utilizadas de cada ampola devem ser adequadamente descartadas. Não guarde porções não utilizadas para futuras administrações.

### **Posologia:**

**Regime para o tratamento de indução:** TRISENOX® deve ser administrado por via intravenosa numa dose fixa de 0,15 mg/kg/dia, administrada diariamente, até a remissão da medula óssea.

A dose total da indução não deve ultrapassar 60 doses.

**Regime de consolidação:** deve ser iniciado 3 a 6 semanas após o término do tratamento de indução. TRISENOX® deve ser administrado, diariamente, por via intravenosa, na dose de 0,15 mg/kg/dia, num total de 25 doses, administradas 5 dias por semana, seguidos por 2 dias de interrupção, no período de 5 semanas.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Nos ensaios clínicos foi observado o aparecimento de reações adversas em 37% dos pacientes. As reações mais comumente relatadas foram hiperglicemias, hipocalêmias, neutropenia e aumento da alanina aminotransferase (ALT). A leucocitose ocorreu em 50% dos pacientes que apresentavam a Síndrome de Ativação dos Leucócitos (LPA), conforme avaliações hematológicas.

As reações adversas graves foram comuns (entre 1% e 10% dos pacientes) e esperadas nesta população. São elas: síndrome de diferenciação LPA (3), leucocitose (3), intervalo QT prolongado (4,1 com “torsade de pointes”), fibrilação auricular / agitação atrial (1), hiperglicemias (2) e uma variedade de reações adversas graves relacionadas com hemorragia, infecções, dor, diarreia e náuseas.

Em geral, as reações adversas que surgiram durante o tratamento reduziram com o tempo, talvez devido aos avanços no processo subjacente da doença. Os pacientes apresentaram uma tendência de tolerância ao regime de consolidação e de manutenção, apresentando menor toxicidade do que no regime de indução. Este fato deve-se provavelmente à interação entre as reações adversas verificadas com o progresso descontrolado da doença, observado no início do tratamento, e entre o número de medicamentos concomitantes necessários para controlar os sintomas e a própria doença.

**Reação comum (> 1/100 e <1/10):** neutropenia, trombocitopenia, hiperglicemias, hipocalêmias, parestesia, dispneia, dor na pleura, artralgia, dor óssea, fadiga, pirexia, aumento da ALT, aumento da aspartato aminotransferase, ECG QT prolongada.

**Reação incomum (> 1/1.000 e <1/100):** neutropenia febril, leucocitose, leucopenia, hipermagnesemia, hipernatremia, cetoacidose, derrame pericárdico, taquicardia, vasculite, hipoxia, derrame pleural, hemorragia alveolar pulmonar, dor abdominal superior, diarreia, eritema, prurido, dor nas costas, dor óssea grave, mialgia, dor nos membros, dor no tórax, fadiga grave, dor no local de aplicação, biópsia anormal da medula óssea, aumento da bilirrubina no sangue, diminuição do magnésio no sangue.

Durante o tratamento com TRISENOX® 14 dos 52 pacientes que participaram dos estudos de LPA apresentaram pelo menos um sintoma da síndrome de diferenciação de LPA, relatando febre, dispneia, ganho de peso, infiltrados pulmonares, derrames pleurais e pericárdicos, com ou sem leucocitose. Em 27 pacientes foi verificada a leucocitose (concentração de glóbulos brancos  $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) durante o regime de indução, onde 4 deles apresentaram valores acima de 100.000  $\mu\text{L}$ . A contagem dos glóbulos brancos basais não esteve relacionada com a leucocitose desenvolvida durante o estudo, e a contagem de glóbulos brancos durante o regime de consolidação não foi tão alta como a observada durante o regime de indução. Nestes estudos a leucocitose não foi tratada com medicamentos ou quimioterápicos. Os medicamentos utilizados para baixar a contagem de glóbulos brancos frequentemente exacerbam as toxicidades associadas à leucocitose e nenhum tratamento padrão tem demonstrado eficácia.

Um paciente que recebia um programa de utilização moderada de TRISENOX® faleceu de infarto cerebral devido à leucocitose após realizar tratamento com medicamentos quimioterápicos para reverter a leucocitose. Nesses casos recomenda-se monitorar e intervir, quando necessário. A mortalidade observada nos estudos piloto sobre a hemorragia associada com a coagulação intravascular disseminada foi muito comum (> 10%), dado que se assemelha à mortalidade precoce relatada na literatura.

O trióxido de arsênio pode provocar prolongações do intervalo QT, o que pode levar a uma “torsade de pointes” do tipo arritmia ventricular, que pode ser fatal. O risco do aparecimento de “torsade de pointes” é relevante apenas em casos de ocorrência de prolongamento QT, administração concomitante de medicamentos que causem prolongamento QT, histórico de “torsade de pointes”, prolongação do intervalo QT

pré-existente, insuficiência cardíaca, administração de diuréticos consumidores de potássio ou outras condições que resultem em hipocalcemia ou hipomagnesemia.

Um paciente que recebia diversos medicamentos concomitantes, incluindo anfotericina B, apresentou “torsade de pointes” assintomática durante o regime de indução para a recaída de LPA com TRISENOX®. Ele passou para o regime de consolidação sem apresentar evidências de prolongamento QT.

A neuropatia periférica, caracterizada por parestesia/disestesia, é um efeito comum e bem conhecido do arsênio ambiental. Apenas dois pacientes interromperam o tratamento precocemente devido a este efeito adverso e um deles recebeu TRISENOX® no protocolo seguinte. Em 44% dos pacientes foram verificados sintomas que podem estar associados com a neuropatia. A maioria deles de intensidade leve a moderada e que foram revertidas ao interromper o tratamento com TRISENOX®.

**Experiência pós-venda:**

- Alterações do sistema linfático e sanguíneo: anemia, pancitopenia.
- Alterações cardíacas: extrassístole e taquicardia ventriculares associadas com o prolongamento QT.
- Alterações respiratórias, torácicas e mediastinais: uma síndrome de diferenciação, como a síndrome do ácido retinoico, foi relatada com o uso de TRISENOX® para o tratamento de outras malignidades que não o LPA.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

**10. SUPERDOSE**

Caso apareçam sintomas sugestivos de toxicidade aguda grave com arsênio (p.ex. convulsões, fraqueza muscular e confusão), TRISENOX® deve ser imediatamente suspenso e a terapia com medicamentos quelantes deve ser considerada. Um protocolo convencional para intoxicação aguda com arsênio inclui dimercapol, administrado na dose de 3 mg/kg, via intramuscular, a cada 4 horas até que a toxicidade, com risco à vida, diminua. Após, penicilamina na dose de 250 mg, via oral, na frequência máxima de 4 vezes ao dia ( $\leq 1$ g por dia) deve ser administrada. Em caso de coagulopatia, recomenda-se a administração por via oral do quelante ácido dimercapto succínico, numa dose de 10 mg/kg ou 350 mg/m<sup>2</sup> a cada 8 horas durante 5 dias e depois a cada 12 horas durante 2 semanas.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**DIZERES LEGAIS****VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.****USO RESTRITO A HOSPITAIS.**

M.S. - 1.2214.0078

Resp. Téc.: Marcia da Costa Pereira

CRF-SP nº 32.700

Fabricado por:

Wockhardt UK Ltd

Ash Road North

Wrexham Industrial Estate

Wrexham

LL 13 9UF, Wales- Reino Unido

Licenciado por:

TEVA Pharma B.V.

Computerweg 10

3542DR Utrecht

Holanda

Importado e distribuído por:

ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A.

Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3400

Pindamonhangaba - SP

C.N.P.J. 55.980.684/0001-27

SAC: 0800-166575

BU PS- 349045.05



**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em (19/11/2014)**

## Histórico de Alteração da Bula<sup>20</sup>

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula <sup>21</sup>	Versões (VP/VPS) <sup>22</sup>	Apresentações relacionadas <sup>23</sup>
04/10/2013	08378877/13-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	04/10/2013	SUBMISSÃO INICIAL	VP: 349045.03 VPS: 349045.03	1MG/ML SOL INJ IV CT 10 AMP VD TRANS X 10 ML
11/02/2014	0105907/14-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	11/02/2014	DIZERES LEGAIS	VP: 349045.04 VPS: 349045.04	1MG/ML SOL INJ IV CT 10 AMP VD TRANS X 10 ML
19/11/2014		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	19/11/2014	DIZERES LEGAIS	VP: 349045.05 VPS: 349045.05	1MG/ML SOL INJ IV CT 10 AMP VD TRANS X 10 ML

<sup>20</sup> Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bula. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bula e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

<sup>21</sup> Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09:

- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
- APRESENTAÇÕES
- COMPOSIÇÃO
- PARA QUÉ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
- COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
- QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
- ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
- COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
- QUAIOS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
- O QUE FAZER SE ALGUM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?
- INDICAÇÕES
- RESULTADOS DE EFICÁCIA
- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
- CONTRAINDICAÇÕES

- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
- POSOLOGIA E MODO DE USAR
- REAÇÕES ADVERSAS
- SUPERDOSE
- DIZERES LEGAIS

<sup>22</sup> Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

<sup>23</sup> Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.