



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº

5432

BUENOS AIRES, 27 AGO 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008304-13-1 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 LABORATORIOS RAFFO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y la información para el paciente, para la Especialidad Medicinal denominada TRISENOX / TRIOXIDO DE ARSENICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 10 mg/10 ml, aprobada por Certificado Nº 52.499.

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

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 5432

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

Que a fojas 114 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 y la información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada TRISENOX / TRÍOXIDO DE ARSENICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 10 mg/10 ml, aprobada por Certificado N° 52.499 y Disposición N° 5562/05, propiedad de la firma CEPHALON INC., representado en el país por LABORATORIOS RAFFO S.A., cuyos textos constan de fojas 44 a 82, para los prospectos y de fojas 83 a 97, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5562/05 los prospectos autorizados por las fojas 44 a 56 y la



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 5432

información para el paciente de fojas 83 a 87, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.499 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, la información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008304-13-1

DISPOSICIÓN N°

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

js

5432



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5.43.2** 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 LABORATORIOS RAFFO S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos información para el paciente.-	- Anexo de Disposición N° 7002/12.-	Prospectos de fs. 44 a 82, corresponde desglosar de fs. 44 a 56. Información para el paciente de fs. 83 a 97, corresponde desglosar de fs. 83 a 87.-

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma CEPHALON INC., representado en el país por LABORATORIOS RAFFO S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 52.499 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **27 AGO 2013**, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-008304-13-1

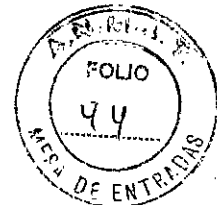
DISPOSICIÓN N°

**5432**

js

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



5432

PROYECTO DE PROSPECTO

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

Importado del Reino Unido

Venta Bajo Receta Archivada

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

Cada ampolla de 10 ml, contiene:

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

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Antineoplásico.

**CÓDIGO ATC: L01XX27**

**FARMACOLOGÍA:**

**MECANISMO DE ACCIÓN**

El mecanismo de la acción de Trióxido de Arsénico aún no se ha comprendido por completo. El trióxido de arsénico causa cambios morfológicos y una fragmentación del ácido 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 del receptor Alfa de la leucemia promielocítica/ácido retinoico (PML/RAR-alfa).

**PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

Ensayos clínicos: Se ha investigado TRISENOX en 52 pacientes con APL 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 por un solo investigador (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 TRISENOX (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. El TRISENOX se administró por vía intravenosa durante 1 o 2 horas, hasta que la médula ósea quedara libre de células leucémicas hasta un máximo de 60 días. Los pacientes con remisión completa recibieron una terapia de consolidación con TRISENOX de 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.

Los pacientes del estudio unicéntrico habían recidivado después de 1-6 regímenes previos de tratamiento y 2 pacientes habían recidivado luego del trasplante de células madre. Los pacientes del estudio multicéntrico habían recidivado después de 1-4 regímenes previos de tratamiento y 5 pacientes habían recidivado luego del trasplante de células madre. La mediana de edad en el estudio unicéntrico era de 33 años (rango de edades, de 9 a 75). La mediana de edad en el estudio multicéntrico era de 40 años (rango de edades, de 5 a 73).

Lab. RAFFO S.A.

Versión: 26-07-2012

Laboratorios Raffo S.A.  
Firma: Enrique M. Ciccolini  
Cargo: Técnico  
M.N. 8395 - M.P. T6404  
L.E. 7.691.251

María Isabel Pérez  
LABORATORIOS RAFFO S.A.  
Apoderada

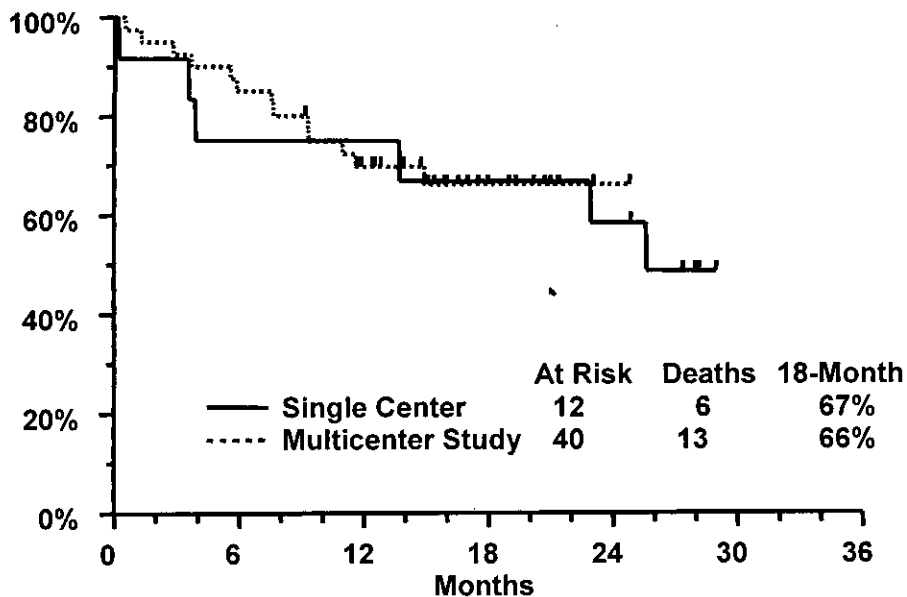
Página 1 de 1  
APODERADO  
Luis Aguirre  
DNI: 14.768.947

Los resultados se resumen en la siguiente tabla.

	Ensayo piloto unicéntrico N = 12	Ensayo multicéntrico N = 40
Dosis de TRISENOX mg/kg/día (Media, rango)	0,16 (0,06 – 0,20)	0,15
Remisión completa	11 (92%)	34(85%)
Tiempo de remisión de la Médula Ósea (Media)	32 días	35 días
Tiempo de CR(Media)	54 días	59 días
Sobrevivida a los 18 meses	67 %	66 %

El estudio unicéntrico incluyó 2 pacientes pediátricos (< 18 años), que lograron una remisión completa. El estudio multicéntrico incluyó 5 pacientes pediátricos (< 18 años), de los cuales 3 lograron una remisión completa. No se administró el tratamiento a ningún niño menor a 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 con TRISENOX. Se realizó trasplante de células madre en 3 pacientes del estudio unicéntrico y en 15 pacientes del estudio multicéntrico, luego de completar el tratamiento con TRISENOX. La mediana 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 una mediana 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.



María Isabel Pérez  
LABORATORIOS RAFFO S.A.  
Apoderada

Lab. RAFFO S.A.

Versión: 26-07-2012

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

APODERADO  
LUIS A. GHIO  
BNI: 14.768.947  
Página 2 de 13

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

### Citogenética después de la terapia con TRISENOX

	Ensayo piloto unicéntrico N con RC = 11	Ensayo multicéntrico N con RC = 34
Citogenética convencional [t(15;17)]		
<b>Ausente</b>	8 (73%)	31 (91%)
<b>Presente</b>	1 (9%)	0%
<b>No evaluable</b>	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR para PML/ RAR $\alpha$		
<b>Negativo</b>	8 (73%)	27 (79%)
<b>Positivo</b>	3 (27%)	4 (12%)
<b>No evaluable</b>	0	3 (9%)

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

#### Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada. De 7 pacientes de menos de 18 años de edad (rango entre 5 y 16 años) tratados con TRISENOX en la dosis recomendada de 0,15 mg/kg/día, 5 pacientes alcanzaron una remisión completa.

### 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<sup>III</sup>). As<sup>III</sup> es la especie farmacológicamente activa del trióxido de arsénico.

#### Distribución:

El volumen de distribución ( $V_d$ ) para As<sup>III</sup> 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.

#### Biotransformación:

Los metabolitos pentavalentes, MMA<sup>V</sup> y DMA<sup>V</sup>, son de aparición lenta en el plasma (aproximadamente 10-24 horas luego de la primera administración del trióxido de arsénico), pero debido a una vida media más larga, se acumulan más en una dosis múltiple que el As<sup>III</sup>. El As<sup>V</sup> está presente en el plasma únicamente a niveles relativamente bajos. La extensión de la acumulación de estos metabolitos es dependiente del régimen de dosis. La acumulación aproximada variaba de 1,4 a 8 veces luego de la administración de dosis múltiples en comparación con una administración de dosis simple.

#### Eliminación:

Aproximadamente el 15 % de la dosis administrada de trióxido de arsénico se excreta en orina como As<sup>III</sup> inalterado. Los metabolitos metilados de As<sup>III</sup> (MMA<sup>V</sup>, DMA<sup>V</sup>) se excretan en orina.



5432



principalmente excretados en la orina. La concentración de 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.

**Insuficiencia renal:**

El clearance plasmático de  $As^{III}$  no se vio alterado en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina de 50-80 ml/min) o moderada (clearance de creatinina de 30-49 ml/min). El clearance plasmático de  $As^{III}$  en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min) fue un 40% inferior al de los pacientes con la función renal normal (ver sección Advertencias y precauciones especiales para su uso).

La exposición sistémica a  $MMA^V$  y  $DMA^V$  tendió a ser mayor en pacientes con insuficiencia renal; se desconoce la consecuencia clínica de esto aun cuando 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  $As^{III}$  o  $As^V$  no se acumulan tras las perfusiones realizadas dos veces por semana. No se observó ninguna tendencia clara a un aumento de la exposición sistémica a  $As^{III}$ ,  $As^V$ ,  $MMA^V$  o  $DMA^V$  con la disminución de la función hepática, en la evaluación de la AUC normalizada por dosis (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 (administradas como 0,15 mg/kg). La disminución del pico de concentración plasmática de  $As^{III}$  se produce siguiendo un patrón bifásico y se caracteriza por una fase inicial de distribución rápida seguida de una fase terminal de eliminación lenta. Tras la administración de 0,15 mg/kg en una régimen de una vez al día (n=6) o bien de dos veces a la semana (n=3), se observó que el grado de acumulación de  $As^{III}$  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 de seguridad preclínica**

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 administración de 1-10 veces la dosis clínica recomendada (mg/m2). No se han realizado estudios de fertilidad con TRISENOX. Los compuestos arsénicos inducen aberraciones cromosómicas y transformaciones morfológicas de las células de mamíferos in vitro e in vivo. No se han realizado estudios formales sobre la carcinogenicidad del trióxido de arsénico. Sin embargo, el trióxido de arsénico y otros compuestos de arsénico inorgánicos son reconocidos como carcinógenos en los seres humanos.

**INDICACIONES:**

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

La tasa de respuesta de otros subtipos de leucemia mielógena aguda al Trióxido de Arsénico todavía no ha sido examinada. **LAB. RAFFO S.A.**

## POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

TRISENOX debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de las leucemias agudas y deberán seguirse los procedimientos especiales de monitoreo descriptos en la Sección Advertencias y precauciones especiales para su uso. Se recomienda la misma dosis en adultos y pacientes de edad avanzada.

### Esquema de tratamiento de inducción

TRISENOX debe administrarse de forma intravenosa a una dosis fija de 0,15 mg/kg/día administrada diariamente hasta lograr la remisión en la médula ósea (menos del 5% de blastos presentes en la médula ósea sin presencia de células leucémicas). Si no se produce la remisión en la médula ósea en 50 días, debe interrumpirse la dosificación.

### Esquema de consolidación

El tratamiento de consolidación debe comenzar entre 3 y 4 semanas posteriores a la finalización de la terapia de inducción. TRISENOX se administrará por vía intravenosa en dosis de 0,15 mg/kg/día de 25 dosis administradas 5 días a la semana, seguido de 2 días de descanso, durante 5 semanas.

### Retraso, modificación y reinicio de la dosis

El tratamiento con TRISENOX debe interrumpirse, ajustarse o discontinuarse antes de finalizar la terapia programada en cuanto se observe un grado de toxicidad G3 o superior según los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer y se juzgue como posiblemente relacionado con el tratamiento con TRISENOX. Los pacientes que experimenten dichas reacciones, que se consideran relacionadas con TRISENOX, deben retomar el tratamiento sólo después de la resolución del evento tóxico o después de recuperar el estado basal de la alteración que provocó la interrupción. En tales casos, el tratamiento debe retomarse al 50% de la dosis diaria anterior. Si el evento tóxico no se repite dentro de los 3 días posteriores al reinicio del tratamiento en una dosis reducida, la dosis diaria puede aumentarse gradualmente al 100% de la dosis original. Los pacientes que experimenten una recurrencia de toxicidad deben ser retirados del tratamiento.

Para ver anomalías en el ECG y de los electrolitos, consultar la sección Advertencias y precauciones para su uso.

### Pacientes con disfunción hepática y/o renal

Dado que los datos disponibles son limitados en todos los grupos tanto con disfunción hepática como con disfunción renal, se recomienda tener precaución en el uso de TRISENOX en pacientes con disfunción hepática y/o renal.

### Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TRISENOX en pacientes de hasta 17 años de edad. Los datos actualmente disponibles de pacientes de entre 5 y 16 años de edad se describen en la sección Propiedades Farmacodinámicas, pero no se puede recomendar una posología. No hay datos disponibles para niños menores de 5 años de edad.

### Método de administración

TRISENOX debe administrarse de forma intravenosa durante 1-2 horas. La duración de la infusión podría extenderse por hasta 4 horas si se observan reacciones vasomotoras. No se requiere un catéter venoso central. Los pacientes deben ser hospitalizados en el comienzo del tratamiento debido a síntomas de enfermedad y para asegurar un monitoreo adecuado.

### Preparación de TRISENOX

Debe seguirse estrictamente una técnica aséptica durante la manipulación de TRISENOX de RAFFO S.A. que no contiene conservantes.

TRISENOX debe diluirse con 100 a 250 ml de solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para inyección o 9 mg/ml de solución de cloruro sódico (0,9%) para inyección, inmediatamente después de extraerlo de la ampolla. Sólo para uso individual. Las porciones no usadas de cada

54321



ampolla se desecharán de forma adecuada. No guarde ninguna porción no utilizada para su administración posterior.

TRISENOX no debe mezclarse ni administrarse concomitantemente por la misma vía intravenosa con otros medicamentos.

TRISENOX debe administrarse de forma intravenosa durante 1-2 horas. La duración de la infusión podría extenderse por hasta 4 horas si se observan reacciones vasomotoras. No se requiere un catéter venoso central.

La solución diluida debe ser transparente e incolora. Antes de administrarse, todas las soluciones parenterales deben inspeccionarse visualmente por si hubiera partículas y decoloración. No utilice la preparación si hubiera indicios de partículas.

### **Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros a excepción de los mencionados en la sección Preparación de Trisenox.

### **CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al arsénico o a cualquier otro de los excipientes listados en la sección Lista de excipientes.

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

Los pacientes con leucemia promielocítica aguda (APL) que son clínicamente inestables están especialmente en riesgo y requerirán un monitoreo más frecuente de los niveles de electrolitos y de glucemia como así también pruebas más frecuentes de parámetros hematológicos, hepáticos, renales y de coagulación.

Síndrome de activación leucocitaria (síndrome de diferenciación de APL): El 27% de los pacientes con APL tratados con TRISENOX han experimentado síntomas similares a los observados con el síndrome denominado del ácido retinoico-leucemia promielocítica aguda (RA-APL) o síndrome de diferenciación de APL, caracterizado por presentar fiebre, disnea, aumento de peso, infiltrados pulmonares y derrames pleurales o pericárdicos, con o sin leucocitosis. Este síndrome puede causar la muerte. No se ha estudiado totalmente el tratamiento del síndrome, pero se han utilizado esteroides en dosis altas ante la primera sospecha del síndrome de diferenciación de APL y parecen mitigar los signos y los síntomas. Al aparecer los primeros signos indicadores del síndrome (fiebre sin explicación, disnea y/o aumento de peso, hallazgos anormales en la auscultación torácica o alteraciones radiológicas), se debe iniciar inmediatamente el tratamiento con esteroides a dosis altas (10 mg de dexametasona por vía intravenosa, administrados dos veces al día) independientemente del recuento leucocitario y debe continuarse durante al menos 3 días o más, hasta que cedan los signos y los síntomas. La mayoría de los pacientes no requieren interrupción del tratamiento con TRISENOX durante el tratamiento del síndrome de diferenciación de APL. Se recomienda no sumar quimioterapia al tratamiento con esteroides, ya que no hay experiencia con esteroides y quimioterapia durante el tratamiento del síndrome de activación leucocitaria ocasionado por TRISENOX. 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 ha descrito anteriormente.

Anormalidades en el electrocardiograma (ECG): El trióxido de arsénico puede prolongar el intervalo QT y producir un bloqueo auriculoventricular completo. La prolongación del intervalo Q-T puede producir arritmia ventricular en "torsades de pointes" que puede producir la muerte. El tratamiento previo con antitriacilinas puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo Q-T. El riesgo de taquicardia ventricular en "torsades de pointes" está relacionado con el grado de prolongación del intervalo Q-T, la administración concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo Q-T (tales como antiarrítmicos de clase Ia y III, (p. ej. quinidina,

amiodarona, sotalol, dofetilida), antipsicóticos (p. ej. tioridazina), antidepresivos (p. ej. amitriptilina), algunos macrólidos (p. ej. eritromicina), algunos antihistamínicos (p. ej. terfenadina y astemizol), algunos antibióticos derivados de la quinolona (p. ej. esparfloxacino) y otros medicamentos individuales conocidos por aumentar el intervalo Q-T (p. ej. cisaprida), antecedentes de taquicardia ventricular en "torsades de pointes", prolongación del intervalo Q-T preexistente, insuficiencia cardíaca congestiva, administración de diuréticos que produzcan pérdida de potasio, amfotericina B o enfermedades que puedan producir hipokalemia o hipomagnesemia. En los estudios clínicos, el 40% de los pacientes tratados con TRISENOX experimentó por lo menos una prolongación del intervalo Q-T corregido (Q-Tc) mayor de 500 mseg. Se observó una prolongación del intervalo Q-Tc entre 1 y 5 semanas después de la infusión de TRISENOX, volviendo al valor basal en un plazo de 8 semanas después de la infusión de TRISENOX. Una paciente (que recibió múltiples medicamentos concomitantes, entre los que se incluía la amfotericina B) padeció taquicardia ventricular en "torsades de pointes" asintomática durante la terapia de inducción con trióxido de arsénico para una recaída de APL.

**Recomendaciones de monitoreo de electrolitos y ECG:** Antes de iniciar el tratamiento con TRISENOX, se debe realizar un electrocardiograma de 12 derivaciones junto a un análisis de los electrolitos séricos (potasio, calcio y magnesio), así como de la creatinina. Se corregirán las alteraciones preexistentes de los electrolitos y, si es posible, se interrumpirán los medicamentos que prolonguen el intervalo Q-T. Se deberá monitorear a los pacientes que presenten factores de riesgo de prolongación del intervalo Q-Tc o factores de riesgo de taquicardia ventricular en "torsades de pointes" mediante monitoreo cardíaco continuo (ECG). Para un intervalo Q-Tc mayor de 500 mseg, deben completarse las medidas correctivas y volverse a evaluar el Q-Tc con ECG en serie antes de considerar el uso de TRISENOX. Durante el tratamiento con TRISENOX, las concentraciones de potasio se deben mantener por encima de los 4 mEq/l y las de magnesio, por encima de 1,8 mg/dl. Se volverán a evaluar aquellos pacientes que alcancen un valor del intervalo Q-T absoluto > 500 mseg y se tomarán medidas inmediatas para corregir los factores de riesgo concomitantes, si los hubiera, al mismo tiempo que debe considerarse el riesgo/beneficio de continuar frente a suspender el tratamiento con TRISENOX. En caso de síncope, latidos cardíacos rápidos o irregulares, debe hospitalizarse al paciente y monitorearse de forma continua, se valorarán los electrolitos séricos, interrumpiéndose temporalmente el tratamiento con TRISENOX hasta que el intervalo Q-T descienda por debajo de 460 mseg, se corrijan las alteraciones de electrolitos y cesen el síncope y el latido cardíaco irregular. No existen datos acerca del efecto de TRISENOX sobre el intervalo Q-Tc durante la infusión. Durante la inducción y la consolidación, se deberán obtener electrocardiogramas dos veces por semana y con mayor frecuencia en los pacientes clínicamente inestables.

**Retraso y modificación de la dosis:** El tratamiento con TRISENOX debe interrumpirse, ajustarse o discontinuarse antes de finalizar la terapia programada en cuanto se observe un grado de toxicidad G3 o superior según los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer y se juzgue como posiblemente relacionado con el tratamiento con TRISENOX.

**Pruebas de laboratorio:** Se monitorearán por lo menos dos veces por semana los niveles de electrolitos y de glucemia, al igual que las pruebas de los parámetros hematológicos, hepáticos, renales y de coagulación, y con mayor frecuencia en los pacientes clínicamente inestables durante la fase de inducción, y al menos una vez por semana durante la fase de consolidación.

**Pacientes con insuficiencia renal:** Se recomienda precaución en el uso de TRISENOX en pacientes con insuficiencia renal ya que solo se dispone de información limitada en los distintos grupos con insuficiencia renal. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave es insuficiente para determinar si se requiere un ajuste de dosis.

El uso de TRISENOX en pacientes en diálisis no ha sido estudiado.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** Se recomienda precaución en el uso de TRISENOX en pacientes con insuficiencia hepática ya que solo se dispone de información limitada en los distintos grupos con insuficiencia hepática. La experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave es insuficiente para determinar si se requiere un ajuste de dosis.

Lab. RAFFO S.A.



#### Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TRISENOX en pacientes de hasta 17 años de edad. Los datos actualmente disponibles de pacientes de entre 5 y 16 años de edad se describen en la sección Propiedades Farmacodinámicas, pero no se puede recomendar una posología. No hay datos disponibles para niños menores de 5 años de edad.

Pacientes de edad avanzada: Existen datos clínicos limitados acerca del uso de TRISENOX en la población de edad avanzada. Se deberá tener precaución con estos pacientes.

Hiperleucocitosis: El tratamiento con TRISENOX se ha asociado con el desarrollo de hiperleucocitosis ( $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) en algunos pacientes. No pareció existir una relación entre los recuentos basales de leucocitos y el desarrollo de hiperleucocitosis, ni una correlación entre el recuento basal y los recuentos máximos de leucocitos. La hiperleucocitosis no se ha tratado nunca con quimioterapia adicional, y se resolvió al continuar el tratamiento con TRISENOX. Los recuentos de leucocitos durante la fase de consolidación no fueron tan altos como durante el tratamiento de inducción, y fueron  $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ , excepto en un paciente que presentó un recuento de leucocitos de  $22 \times 10^3/\mu\text{l}$  durante la consolidación. Veinte pacientes (50%) experimentaron leucocitosis, sin embargo, en todos los pacientes, el recuento de leucocitos disminuyó o se normalizó antes de la remisión de la médula ósea y no se requirió quimioterapia citotóxica o leucoféresis.

#### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado evaluaciones formales de las interacciones farmacocinéticas entre TRISENOX y otros medicamentos. Se espera una prolongación del intervalo Q-T/Q-Tc durante el tratamiento con TRISENOX, y se ha reportado la presencia de taquicardia ventricular en "torsades de pointes" y de bloqueo cardíaco completo. Los pacientes que están recibiendo o han recibido medicamentos que provocan hipokalemia o hipomagnesemia, como diuréticos o anfotericina B, podrían tener un mayor riesgo de padecer "torsades de pointes". Se recomienda tener precaución al momento de coadministrar TRISENOX con otros medicamentos que provocan prolongación del intervalo Q-T/Q-Tc, tales como antibióticos macrólidos, el antipsicótico tioridazina, o productos que provocan hipokalemia o hipomagnesemia. En la sección Advertencias y precauciones para su uso, se provee información adicional acerca de los medicamentos que prolongan el intervalo QT. Se desconoce la influencia de TRISENOX en la eficacia de otros medicamentos antileucémicos.

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

##### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Anticoncepción en hombres y mujeres

Los hombres y las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con TRISENOX.

##### Embarazo

El trióxido de arsénico ha demostrado embriotoxicidad y teratogenicidad en estudios realizados en animales. No hay estudios en mujeres embarazadas que usen TRISENOX. Por lo tanto, se debe informar a la paciente sobre los posibles daños en el feto si se usa este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento.

##### Lactancia

El arsénico se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de que TRISENOX provoque reacciones adversas graves en los lactantes, se debe interrumpir la lactancia antes y durante la administración.

##### Fertilidad

No se han realizado estudios clínicos o no clínicos de fertilidad con TRISENOX.

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

Versión: 26-07-2012

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

María Isabel Pérez  
 LABORATORIOS RAFFO S.A.  
 Apoderada

Lab. RAFFO S.A.

APODERADO  
 LUIS A. GHIS  
 B.N. 14.789.847

Página 8 de 13

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

### REACCIONES ADVERSAS

Se produjeron reacciones adversas relacionadas de grado 3 y 4 según los Criterios de Toxicidad Común (CTC) en el 37% de los pacientes en los ensayos clínicos. Las reacciones más comúnmente informadas fueron hiperglucemia, hipokalemia, neutropenia y aumento de la alanina aminotransferasa (ALT). La leucocitosis se presentó en el 50% de los pacientes con APL, tal como se determinó en pruebas hematológicas.

Las reacciones adversas graves fueron comunes (1-10%) y esperadas en esta población. Las reacciones adversas graves atribuidas a TRISENOX fueron el síndrome de diferenciación de APL (3), leucocitosis (3), intervalo Q-T prolongado (4, uno con taquicardia ventricular tipo "torsades de pointes"), fibrilación auricular/arritmia auricular (1), hiperglucemia (2) y varias reacciones adversas graves relacionadas con hemorragias, infecciones, dolor, diarrea y náuseas.

En general, los eventos adversos surgidos del tratamiento tendieron a disminuir con el tiempo, quizás como consecuencia de la mejoría del proceso patológico subyacente. Los pacientes tendieron a tolerar el tratamiento de consolidación y mantenimiento con una toxicidad menor que en el tratamiento de inducción. Es probable que esto se deba a un fenómeno de confusión entre los eventos adversos por el escaso control del propio proceso patológico al inicio del tratamiento y la gran cantidad de medicación concomitante necesaria para el control de los síntomas y la morbilidad.

Se han reportado los siguientes efectos no deseados en ensayos clínicos y/o informes posteriores a la comercialización. Las reacciones adversas que figuran a continuación de acuerdo con los términos preferidos de la clasificación de órganos del sistema MedDRA y las frecuencias observadas durante los ensayos clínicos de TRISENOX realizados en 52 pacientes con APL refractaria/en recaída. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); desconocidas (no se pueden estimar de los datos disponibles).

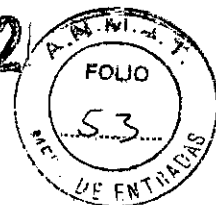
Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, los efectos no deseados se enumeran en orden decreciente de gravedad.

	Todos los grados	Grados $\geq 3$
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Herpes zoster	Frecuente	Desconocida
Sepsis	Desconocida	Desconocida
Neumonía	Desconocida	Desconocida
<b>Trastornos del sistema linfático y de la sangre</b>		
Neutropenia febril	Frecuente	Frecuente
Leucocitosis	Frecuente	Frecuente
Neutropenia	Frecuente	Frecuente
Pancitopenia	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Frecuente
Anemia	Frecuente	Desconocida
Leucopenia	Desconocida	Desconocida
Linfopenia	Desconocida	Desconocida
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Hiperglucemia	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipokalemia	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipomagnesemia	Muy frecuente	Frecuente
Hipernatremia	Frecuente	Frecuente


María Isabel Pérez  
LABORATORIOS RAFFO S.A.  
Apoderada

Lab. RAFFO S.A.

APODERADO  
LUIS A. GHIO  
C.I.F. 14.769.947



	<b>Todos los grados</b>	<b>Grados≥3</b>
Cetoacidosis	Frecuente	Frecuente
Hipermagnesemia	Frecuente	Desconocida
Deshidratación	Desconocida	Desconocida
Retención de fluidos	Desconocida	Desconocida
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Estado de confusión	Desconocida	Desconocida
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Parestesia	Muy frecuente	Frecuente
Mareos	Muy frecuente	Desconocida
Dolor de cabeza	Muy frecuente	Desconocida
Convulsión	Frecuente	Desconocida
<b>Trastornos de la visión</b>		
Visión borrosa	Frecuente	Desconocida
<b>Trastornos cardiacos</b>		
Taquicardia	Muy frecuente	Frecuente
Derrame pericárdico	Frecuente	Frecuente
Extrasístoles ventriculares	Frecuente	Desconocida
Insuficiencia cardiaca	Desconocida	Desconocida
Taquicardia ventricular	Desconocida	Desconocida
<b>Trastornos vasculares</b>		
Vasculitis	Frecuente	Frecuente
Hipotensión	Frecuente	Desconocida
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Síndrome de diferenciación	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Muy frecuente	Frecuente
Hipoxia	Frecuente	Frecuente
Derrame pleural	Frecuente	Frecuente
Dolor pleurítico	Frecuente	Frecuente
Hemorragia alveolar pulmonar	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Desconocida	Desconocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	Muy frecuente	Frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Desconocida
Náuseas	Muy frecuente	Desconocida
Dolor abdominal	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Prurito	Muy frecuente	Desconocida
Sarpullido	Muy frecuente	Desconocida
Eritema	Frecuente	Frecuente
Edema facial	Frecuente	Desconocida
<b>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos</b>		
Mialgia	Muy frecuente	Frecuente
Artralgia	Frecuente	Frecuente
Dolor óseo	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Insuficiencia Renal	Frecuente	Desconocida
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Pirexia	Muy frecuente	Frecuente
Dolor	Muy frecuente	Frecuente
Fatiga	Muy frecuente	Desconocida
Edema	Muy frecuente	Desconocida
Dolor torácico	Frecuente	Frecuente
Escalofríos	Frecuente	Desconocida

  
 Maria Isabel Pérez  
 LABORATORIOS RAFFO S.A.  
 Apoderada

Lab. RAFFO S.A.

  
 APODERADO  
 LUIS A. GHIO  
 EN 14.700.947

54



	Todos los grados	Grados ≥ 3
<b>Exploraciones complementarias</b>		
Alanina aminotransferasa aumentada	Muy frecuente	Frecuente
Aspartato aminotransferasa aumentada	Muy frecuente	Frecuente
Segmento QT prolongado en electrocardiograma	Muy frecuente	Frecuente
Hiperbilirrubinemia	Frecuente	Frecuente
Creatinina en sangre aumentada	Frecuente	Desconocida
Aumento de peso	Frecuente	Desconocida
Gamaglutamiltransferasa aumentada*	Desconocida	Desconocida

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

Durante el tratamiento con TRISENOX, 14 de los 52 pacientes estudiados en los ensayos de APL presentaron uno o más síntomas del síndrome de diferenciación de APL, caracterizado por fiebre, disnea, aumento de peso, infiltrados pulmonares y derrames pericárdicos o pleurales con o sin leucocitosis (ver sección Advertencias y precauciones para su uso). Veintisiete pacientes presentaron leucocitosis (leucocitos  $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) durante la inducción, 4 de los cuales tuvieron valores por encima de los 100.000/ $\mu\text{l}$ . 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 aumentan con frecuencia la toxicidad asociada a la leucocitosis, no demostrándose eficaz ningún enfoque estándar. Un paciente tratado en un programa de uso compasivo falleció de infarto cerebral debido a la leucocitosis, después del tratamiento con medicamentos quimioterapéuticos para reducir el recuento de leucocitos. El enfoque recomendado es la observación, interviniendo sólo en casos seleccionados.

La mortalidad en los estudios pivotaes debida a la coagulación intravascular diseminada (CID) asociada a hemorragias fue muy frecuente ( $> 10\%$ ), lo cual es congruente con la mortalidad anticipada descrita en la literatura.

El trióxido de arsénico puede prolongar el intervalo Q-T (ver sección Advertencias y precauciones para su uso). La prolongación del intervalo Q-T puede producir arritmia ventricular en "torsades de pointes" que puede causar la muerte. El riesgo de taquicardia ventricular en "torsades de pointes" está relacionado con el grado de prolongación del intervalo Q-T, la administración concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo Q-T, los antecedentes de taquicardia ventricular en "torsades de pointes", una prolongación del intervalo Q-T preexistente, una insuficiencia cardiaca congestiva, la administración de diuréticos que produzcan pérdida de potasio u otras enfermedades que puedan producir hipokalemia o hipomagnesemia. Una paciente (que recibió múltiples medicamentos concomitantes, entre los que se incluía la amfotericina B) padeció taquicardia ventricular en "torsades de pointes" asintomática durante la terapia de inducción con trióxido de arsénico para una recaída de APL. Ella continuó con la consolidación sin nuevas evidencias de prolongación del intervalo Q-T.

La neuropatía periférica, caracterizada por parestesia/disestesia, es un efecto frecuente y muy conocido del arsénico del medioambiente. Sólo dos pacientes abandonaron con anterioridad el tratamiento debido a este evento adverso, y uno continuó recibiendo TRISENOX en un protocolo posterior. El 44% de los pacientes experimentó síntomas que podrían asociarse con una neuropatía, la mayoría de carácter leve a moderado, y reversibles cuando se interrumpe el tratamiento con TRISENOX.

Versión: 26-07-2012

Laboratorios Raffo S.A.  
Farm. Enrique M. Ciccioli  
Director Técnico  
M.N. 8395 - M.P. 13404  
L.E. 7.691.251

María Isabel Pérez  
LABORATORIOS RAFFO S.A.  
ApoDERada

Lab. RAFFO S.A.

APROBADO  
Pág. 3 de 3  
ENE 4.768.947





**Experiencia posterior a la comercialización:** se ha notificado también un síndrome de diferenciación, como el síndrome del ácido retinoico, en el tratamiento de otras neoplasias distintas de la LPA con TRISENOX.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Si aparecen síntomas que indican una toxicidad grave aguda por arsénico (como convulsiones, debilidad muscular y confusión), se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con TRISENOX y se valorará la administración de una terapia quelante con penicilamina en una dosis diaria de  $\leq 1$  g al día. La duración del tratamiento con penicilamina se debe evaluar teniendo en cuenta los valores del laboratorio correspondientes al arsénico en orina. Para los pacientes que no puedan tomar medicamentos por vía oral, se puede considerar la administración de dimercaprol a dosis de 3 mg/kg por vía intramuscular cada 4 horas hasta que haya remitido toda toxicidad que ponga en peligro la vida del paciente de forma inminente. A partir de ahí, se puede administrar penicilamina en una dosis diaria de  $\leq 1$  g al día. En presencia de coagulopatía, se recomienda la administración oral del agente quelante succímero de ácido dimercaptosuccínico (DCI) 10 mg/kg ó 350 mg/m<sup>2</sup> cada 8 horas durante 5 días y después cada 12 horas durante 2 semanas. Para los pacientes con sobredosis de arsénico aguda y grave, se debe considerar la diálisis.

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

### **CONSERVACIÓN:**

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

Luego de la dilución con soluciones intravenosas, Trióxido de Arsénico es química y físicamente estable durante 24 horas a 15°-30°C y durante 48 horas refrigerado (2-8°C). Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe usar de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones y tiempos de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2-8°C, a menos que la dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas validadas y controladas. 2-8° C.

### **Precauciones especiales para el almacenamiento**

No congelar.

### **Precauciones especiales para la eliminación y otro manejo**

### **Procedimiento para la eliminación correcta**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **PRESENTACIÓN:**

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

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

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

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

**LABORATORIOS RAFFO S.A.** representante en Argentina de CERHALON INC. **Lab. RAFFO S.A.**  
**DOMICILIO:** Agustín Alvarez N° 4147, Villa Martelli, Partido de Vicente López, Provincia de Buenos Aires.

Versión: 26-07-2012

Laboratorios Raffo S.A.  
Farm. Enrique M. Caccioli  
Director Técnico  
M.P. 2205 - C.P. 18404  
L.E. 7.691.251

María Isabel Pérez  
LABORATORIOS RAFFO S.A.  
Apoderada

Página 12 de 13

APODERADO  
LUIS A. GHIO  
D.N.E. 44.768.947

5432



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

**ELABORADO EN:**

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

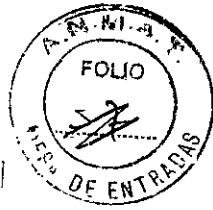
150s. Wyckles Road, Decatur, Illinois, EE.UU. (Akorn Inc.) – Inspección visual y envasado –

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

  
María Isabel Pérez  
LABORATORIOS RAFFO S.A.  
ApoDERada

Lab. RAFFO S.A.

  
APODERADO  
LUISA GHIG  
E.N.I. 14.768.947



5432

**Información para el paciente**

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

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de comenzar a usar este medicamento porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto. Es posible que necesite volver a leerlo.
- Si tiene más preguntas, **consulte a su médico o farmacéutico.**
- Este medicamento fue prescrito sólo para usted. No se lo pase a otras personas. Puede hacerles daño, aunque sus síntomas sean los mismos que los suyos.
- Si tiene algún efecto secundario, hable con su médico o farmacéutico. Incluye cualquier efecto secundario posible no mencionado en este prospecto.

**Qué contiene este prospecto:**

1. Qué es TRISENOX y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de usar TRISENOX
3. Cómo usar TRISENOX
4. Posibles efectos secundarios
5. Cómo conservar TRISENOX
6. Contenido del envase y otra información

**1. Qué es TRISENOX y para qué se utiliza**

TRISENOX se usa en pacientes adultos con leucemia promielocítica aguda (APL) cuya enfermedad no respondió a otras terapias. APL es un tipo único de leucemia mieloide, una enfermedad en la que se producen leucocitos anormales, sangrado anormal y hematomas.

**2. Qué necesita saber antes de usar TRISENOX**

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

TRISENOX debe ser inyectado bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de leucemias agudas.

**No use TRISENOX**

Si es alérgico/a (hipersensible) a trióxido de arsénico o a cualquiera de los componentes de TRISENOX.

**Advertencias y precauciones**

Hable con su médico o farmacéutico antes de usar TRISENOX.

- Su médico tomará las siguientes precauciones:
  - Se le efectuarán análisis para controlar la cantidad de potasio, magnesio, calcio y creatinina en sangre antes de su primera dosis de TRISENOX.
  - Debe realizarse un electrocardiograma (ECG), examen que registra la actividad eléctrica del corazón, antes de su primera dosis.
  - Los análisis de sangre (potasio y calcio) deben repetirse durante su tratamiento con TRISENOX.
  - Además, debe realizarse electrocardiogramas dos veces por semana.
  - Si está en riesgo de presentar un cierto tipo de ritmo cardíaco anormal (por ejemplo, torsade de pointes o prolongación de QTc), su corazón será controlado continuamente.

Laboratorios Raffo S.A.  
 Director Técnico  
 M.N. 8385 - M.P. 18404  
 L.E. 7.691.251

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

Laboratorios RAFFO S.A.  
 APODERADO  
 Luis A. Ghio  
 DNI 10.769.947



5432

- Debe informar a su médico si presenta deterioro de la función renal o hepática.
- TRISENOX no se recomienda en niños menores de 18 años.

### Otros medicamentos y TRISENOX

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

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

El efecto de estos medicamentos sobre su latido cardíaco puede ser empeorado por TRISENOX. No se olvide de informar a su médico todos los medicamentos que toma.

### Uso de TRISENOX con alimentos y bebidas

- No hay restricciones sobre los alimentos o bebidas que ingiere mientras recibe TRISENOX.

### Embarazo

Antes de tomar cualquier medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

TRISENOX puede provocar daño al feto cuando es usado por mujeres embarazadas.

Si puede quedar embarazada, debe usar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con TRISENOX.

Si está embarazada o puede quedar embarazada durante el tratamiento con TRISENOX, debe consultar a su médico.

Los hombres también deberían usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con TRISENOX.

### Lactancia

Antes de tomar cualquier medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

El arsénico que contiene TRISENOX se transmite a la leche materna.

Dado que TRISENOX puede causar daño a los lactantes, no amamante mientras recibe TRISENOX.

### Capacidad de conducir y utilizar maquinaria

Se desconoce el efecto de TRISENOX sobre su capacidad de conducir.

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

### TRISENOX contiene sodio

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

### 3. Cómo usar TRISENOX

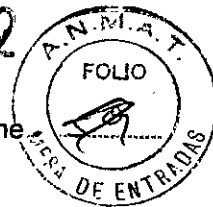
#### Forma y vía de administración

Laboratorios Raffo S.A.  
Enrique M. Crocchi  
Director Técnico  
M.N. 8395 - M.P. 16404  
I/E 7.691.251

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

APODERADO  
Luis A. Ghio  
DNI 14.769.947

A.N.M.A.T.  
Recibido: 5/4/2012



TRISENOX debe diluirse con una solución que contiene glucosa o una solución que contiene cloruro de sodio.

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

#### **Duración y frecuencia del tratamiento**

Su médico le administrará TRISENOX una vez por día como infusión. En su primer ciclo de tratamiento, puede ser tratado/a todos los días hasta 50 días como máximo o hasta que su médico determine que su enfermedad ha mejorado. Si su enfermedad responde a TRISENOX, recibirá un segundo ciclo de tratamiento de 25 dosis administradas 5 días por semana (seguidos de dos días de interrupción) durante 5 semanas. Su médico decidirá exactamente cuánto tiempo debe continuar en tratamiento con TRISENOX.

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

#### **Si su médico le administra más TRISENOX del que debería**

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

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

#### **4. Posibles efectos secundarios**

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

**Informe a su médico inmediatamente si observa los siguientes efectos secundarios, ya que pueden ser signos de una condición severa llamada "síndrome de diferenciación", que podría ser mortal:**

- Dificultad para respirar
- Tos
- Dolor torácico
- Fiebre

**Informe a su médico inmediatamente si observa uno de los siguientes efectos secundarios o más, ya que pueden ser signos de reacción alérgica:**

- Dificultad para respirar
- Fiebre
- Aumento de peso repentino
- Retención de líquidos
- Desmayo
- Palpitaciones (latido cardíaco fuerte que puede sentir en el pecho)

Mientras está en tratamiento con TRISENOX, puede experimentar algunas de las siguientes reacciones:

Muy frecuentes (afectan a más de 1 persona cada 10):

- Fatiga (cansancio), dolor, fiebre, dolor de cabeza
- Náuseas, vómitos, diarrea
- Mareos, dolor muscular, entumecimiento u hormigueo
- Erupción cutánea o escozor, aumento del azúcar en sangre, edema (inflamación debido a un exceso de líquidos)
- Falta de aire, palpitaciones, anomalías en el electrocardiograma
- Disminución del potasio o el magnesio en la sangre, anomalías en las pruebas de la función hepática, incluso presencia excesiva de bilirrubina o gamma-glutamyltransferasa en sangre

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

Laboratorios Raffo S.A.  
Farm. Enrique M. Ciccioli  
Director Técnico  
N. 8305 - M.P. 19404  
L.E. 7.691.251

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

Laboratorios RAFFO S.A.

APODERADO  
Luis Ghio  
DNI 14.769.947

5'43'2

A.N.M.A.T.

Recetado N° 86



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

Frecuencia desconocida:

- Infección pulmonar, infección en la sangre
- Inflamación de los pulmones que provoca dolor torácico y dificultad respiratoria, insuficiencia cardíaca
- Deshidratación, confusión

Si tiene algún efecto secundario, hable con su médico o farmacéutico. Incluye cualquier efecto secundario posible no mencionado en este prospecto.

## 5. CÓMO CONSERVAR TRISENOX

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

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

No congele.

Después de la dilución, si no se usa de inmediato, las condiciones y los tiempos de almacenamiento antes del uso son responsabilidad de su médico y normalmente no deberían extenderse más de 24 horas a 2°C—8°C, a menos que la dilución se haya llevado a cabo en un ambiente estéril.

Este medicamento no debe utilizarse si observa partículas extrañas.

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

## 6. Contenido del envase y otra información

### Qué contiene TRISENOX

- La sustancia activa es trióxido de arsénico 1 mg/ml.
- Los demás componentes son hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y agua para inyectables.

### Aspecto de TRISENOX y contenido del envase

- TRISENOX es un concentrado para solución para infusión TRISENOX se suministra en ampollas de vidrio como una solución concentrada, estéril, transparente, incolora y acuosa que se prepara y diluye en el hospital y se administra como infusión en un vaso sanguíneo. Cada estuche contiene 10 ampollas de vidrio monodosis. Cada ampolla contiene 10 mg de trióxido de arsénico.

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

Laboratorios Raffo S.A.  
Farm. Enrique M. Ciccioli  
Director Técnico  
M.N. 8395 - M.P. 18404  
I.E. 7.591.251

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

Laboratorios RAFFO S.A.  
APODERADO  
Luis A. Ghio  
DNI 4.769.947



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. 543/2

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

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

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

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


**ELABORADO EN:**

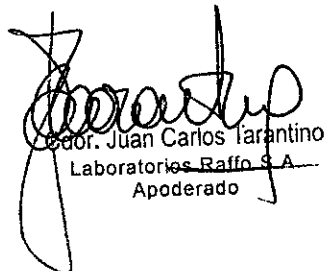
1222 West Grand Avenue, Decatur, Illinois, EE.UU. (Akorn Inc.) – fabricación y ensayos analíticos –

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 –

**Fecha última revisión:**

  
Laboratorios Raffo S.A.  
Farm. Enrique M. Ciccioli  
Director Técnico  
M.N. 8395 - M.P. 18404  
C.P. 2691 251

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

Laboratorios RAFFO S.A.  
  
APODERADO  
Luis J. Ghio  
DNI 14.769.947