



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
**2017 - Año de las Energías Renovables**

**Disposición**

**Número:** DI-2017-9935-APN-ANMAT#MS

**CIUDAD DE BUENOS AIRES**  
**Jueves 14 de Septiembre de 2017**

**Referencia:** 1-0047-0000-008124-17-5

---

**VISTO** el Expediente N° 1-0047-0000-008124-17-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma **TEVA BRANDED PHARMACEUTICAL PRODUCTOS R&D INC. (TEVA)** representada en la Argentina por la firma **IVAX ARGENTINA S.A.**, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada **TRISENOX / TRIOXIDO DE ARSENICO** Forma farmacéutica y concentración: **SOLUCION INYECTABLE, TRIOXIDO DE ARSENICO 10 mg/10 ml**, aprobada por Certificado N° 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 N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE**

## MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

**ARTICULO 1º.** – Autorízase a la firma TEVA BRANDED PHARMACEUTICAL PRODUCTOS R&D INC. (TEVA) representada en la Argentina por la firma IVAX ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TRISENOX / TRIOXIDO DE ARSENICO Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, TRIOXIDO DE ARSENICO 10 mg/10 ml, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-18398351-APN-DERM#ANMAT.

**ARTICULO 2º.** – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52.499, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

**ARTICULO 3º.** - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

**EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008124-17-5**

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2017.09.14 12:10:42 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIF  
30715117564  
Date: 2017.09.14 12:10:50 -0300



**TRISENOX**  
**TRIOXIDO 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**

**INDICACIONES:**

TRISENOX está indicado en la inducción de la remisión y consolidación en pacientes adultos con:

- Leucemia promielocítica aguda (LPA) de riesgo bajo a intermedio de nuevo diagnóstico (recuento de leucocitos  $\leq 10 \times 10^3 / \mu\text{l}$ ) en combinación con ácido all-trans-retinoico (ATRA)
- Leucemia promielocítica aguda (LPA) recidivante/refractaria (el tratamiento previo debe haber incluido un retinoide y quimioterapia) caracterizada por la presencia de la traslocación t(15;17) y/o por la presencia del gen leucemia promielocítica/receptor alfa del ácido retinoico (PML/RAR-alfa). No se ha examinado el índice de respuesta de otros subtipos de leucemia aguda mieloblástica al trióxido de arsénico.

**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:**

**Pacientes de nuevo diagnóstico de LPA de no alto riesgo**

Se ha investigado TRISENOX en 77 pacientes de nuevo diagnóstico de LPA de riesgo bajo a intermedio en un ensayo clínico de fase 3, de no inferioridad, aleatorizado y controlado que

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
MARCELO NOCELLA  
Apoderado

IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT

**IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT**



comparaba la eficacia y seguridad de TRISENOX combinado con ácido all-trans-retinoico (ATRA) con la de ATRA+ quimioterapia (p. ej. idarubicina y mitoxantrona) (estudio APL0406). Fueron incluidos pacientes con LPA de nuevo diagnóstico confirmado por la presencia de la translocación t(15;17) o de PML/RAR-alfa mediante RT-PCR<sup>1</sup> o distribución nuclear PML moteada en células leucémicas. No hay datos disponibles de pacientes con variantes de translocaciones como t(11;17) (PLZF/RAR-alfa). Los pacientes con arritmias significativas, anomalías electrocardiográficas (síndrome de QT largo congénito, antecedentes o presencia de taquiarritmia ventricular o auricular significativa, bradicardia en reposo clínicamente significativa (450 ms en el ECG de cribado, bloqueo de rama derecha con hemibloqueo anterior de rama izquierda, bloqueo bifascicular) o neuropatía fueron excluidos del estudio. Los pacientes del grupo de tratamiento con ATRA+ TRISENOX recibieron por vía oral 45 mg/m<sup>2</sup> de ATRA al día y 0,15 mg/kg al día TRISENOX por vía intravenosa hasta la remisión completa. Durante la consolidación, se administró ATRA a la misma dosis en periodos alternos de 2 semanas con tratamiento y 2 semanas sin él, durante 7 ciclos en total, y se administró TRISENOX a la misma dosis 5 días a la semana, alternando 4 semanas con tratamiento y 4 semanas sin él, durante 4 ciclos en total. Los pacientes del grupo de tratamiento con ATRA+quimioterapia recibieron 12 mg/m<sup>2</sup> de idarubicina por vía intravenosa los días 2, 4, 6 y 8 y 45 mg/m<sup>2</sup> de ATRA por vía oral al día hasta la remisión completa. Durante la consolidación, los pacientes recibieron 5 mg/m<sup>2</sup> de idarubicina, los días 1 a 4, y 45 mg/m<sup>2</sup> ATRA al día, durante 15 días, seguidos de mitoxantrona por vía intravenosa 10 mg/m<sup>2</sup> los días 1 a 5 y nuevamente 45 mg/m<sup>2</sup> ATRA al día durante 15 días y, finalmente, una dosis única de idarubicina de 12 mg/m<sup>2</sup> y ATRA a una dosis de 45 mg/m<sup>2</sup> a<sup>1</sup> día durante 15 días. Cada ciclo de consolidación fue iniciado en la recuperación hematológica del ciclo anterior definida como recuento absoluto de neutrófilos >1,5×10<sup>9</sup> /l y plaquetas >100×10<sup>9</sup> /l. Los pacientes del grupo de tratamiento con ATRA+quimioterapia también recibieron tratamiento de mantenimiento de hasta 2 años, constituido por 6-mercaptopurina por vía oral, 50 mg/m<sup>2</sup> al día, metotrexato intramuscular, 15 mg/m<sup>2</sup> a la semana y ATRA, 45 mg/m<sup>2</sup> al día, durante 15 días cada 3 meses.

Los resultados de eficacia claves se resumen en la siguiente tabla 3

Criterio de Valoración	ATRA + TRISENOX (n =77) [%]	ATRA + quimioterapia (n =79) [%]	Intervalo de confianza (IC)	Valor de P
Supervivencia libre de eventos (EFS) a los 2 años	97	86	IC del 95% para la diferencia 2-22 puntos porcentuales	p<0,001 para no inferioridad p = 0,02 para superioridad de ATRA + TRISENOX
Remisión hematológica completa (RHCH)	100	95		p = 0,12
Supervivencia global (OS) a los 2 años	99	91		p = 0,02
Supervivencia libre de enfermedad (DFS) a los 2 años	97	90		p = 0,11
Incidencia acumulada de recidiva a los 2 años	1	6		p = 0,24

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
MARCELO NOCELIA  
Apoderado

IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT

IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT



#### LPA recidivante/refractaria

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 periodo 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).

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

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

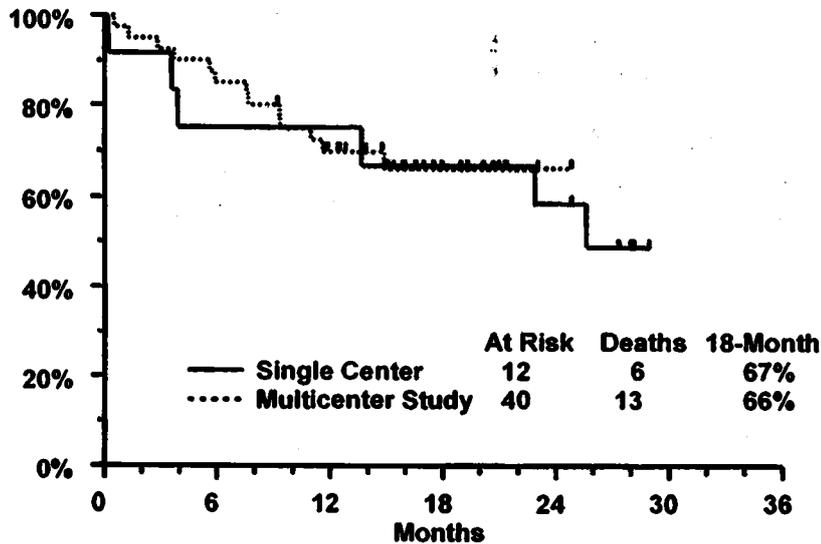
IVAX ARGENTINA S.A.  
MARCELO NOCELLA  
Apoderado

IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT

IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT



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.



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
<b>Citogenética convencional (t(15;17))</b>		
Ausente	8 (73%)	31 (91%)
Presente	1 (9%)	0%
No evaluable	2 (18%)	3 (9%)
<b>RT-PCR para PML/RAR<math>\alpha</math></b>		
Negativo	8 (73%)	27 (79%)
Positivo	3 (27%)	4 (12%)
No evaluable	0	3 (9%)

Se observaron respuestas en todos los grupos de edad estudiados, entre los 6 y los 75 años. La tasa de 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.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
MARCELO NOCELLA  
Apoderado

IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT

IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT



#### **PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS:**

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

#### **Distribución:**

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

#### **Biotransformación:**

El metabolismo del trióxido de arsénico implica la oxidación del ácido arsenioso (AsIII), especie activa del trióxido de arsénico, a ácido arsénico (AsV), así como la metilación oxidativa a ácido monometilarsénico (MMAV) y dimetilarsénico (DMAV) mediada por las metiltransferasas, que tiene lugar principalmente en el hígado. Los metabolitos pentavalentes, MMA V y DMA V, son de aparición lenta en el plasma (aproximadamente 10-24 horas luego de la primera administración del trióxido de arsénico), pero debido a una vida media más larga, se acumulan más en una dosis múltiple que el As III. El As V está presente en el plasma únicamente a niveles relativamente bajos. La extensión de la acumulación de estos metabolitos es dependiente del régimen de dosis. La acumulación aproximada variaba de 1,4 a 8 veces luego de la administración de dosis múltiples en comparación con una administración de dosis simple. El As V se encuentra presente en el plasma únicamente en niveles relativamente reducidos. Los estudios enzimáticos in vitro realizados con microsomas hepáticos humanos, revelaron que el trióxido de arsénico no tiene actividad inhibitoria de los sustratos de las principales enzimas del citocromo P450 como 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. No es de esperar que las sustancias que son sustratos para estos enzimas P450 interactúen con TRISENOX.

#### **Eliminación:**

Aproximadamente el 15 % de la dosis administrada de trióxido de arsénico se excreta en la orina como As III inalterado. Los metabolitos metilados de As III (MMA V, DMA V) son principalmente excretados en la orina. La concentración 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).

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLDMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
MARCELO NOCELLA  
Apoderado

IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT

**IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT**



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 un 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/m<sup>2</sup>). 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.

**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 descritos en la Sección Advertencias y precauciones especiales para su uso. Se recomienda la misma dosis en adultos y pacientes de edad avanzada**

**Leucemia promielocítica aguda (LPA) de riesgo bajo a intermedio de nuevo diagnóstico:**

**Esquema del tratamiento de inducción**

TRISENOX se administrará por vía intravenosa a una dosis de 0,15 mg/kg/día, diariamente hasta que se alcance la remisión completa. Si no se produce la remisión completa en 60 días, se debe interrumpir la administración.

**Esquema de consolidación**

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
MARCELO NOCELLA  
Apoderado

IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT

**IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT**



TRISENOX se administrará por vía intravenosa a una dosis de 0,15 mg/kg/día, 5 días a la semana. El tratamiento se debe continuar durante 4 semanas e interrumpirse otras 4 semanas, durante 4 ciclos en total

### **Leucemia promielocítica aguda (LPA) recidivante/refractaria**

#### *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 7 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**

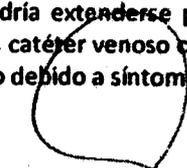
Dado que los datos disponibles son limitados en todos los grupos tanto con disfunción hepática como con disfunción renal, se recomienda tener precaución en el uso de TRISENOX en pacientes con disfunción hepática y/o renal.

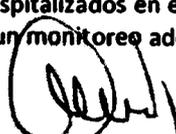
#### **Población pediátrica**

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.

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
MARCELO NOCELLA  
Apoderado

IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT

**IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT**



### **Preparación de TRISENOX**

Debe seguirse estrictamente una técnica aséptica durante la manipulación de TRISENOX ya 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 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.

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 en los casos recidivantes/refractarios 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. En pacientes con LPA de nuevo diagnóstico tratados con trióxido de arsénico y ácido all-trans-retinoico (ATRA), el síndrome de diferenciación de LPA fue observado en el 19%, incluyendo 5 casos graves. 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.

Tan pronto como los signos y los síntomas hayan remitido, se puede reanudar el tratamiento con TRISENOX al 50% de la dosis previa durante los 7 primeros días. A partir de entonces, si no

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
MARCELO NOCELLI  
Apoderado

IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT

**IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT**



empeora la toxicidad previa, TRISENOX se podría reanudar a la dosis completa. Si reaparecieran los síntomas, TRISENOX se debe reducir a la dosis previa. Con el fin de evitar el desarrollo del síndrome de diferenciación de LPA durante el tratamiento de inducción, se podrá administrar prednisona (0,5 mg/kg de peso corporal por día durante todo el tratamiento de inducción) desde el primer día de uso de TRISENOX hasta el final del tratamiento de inducción en pacientes con LPA. 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 antraciclinas 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. esparfloxacin) 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, en los casos recidivantes/refractarios 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. En pacientes con LPA de nuevo diagnóstico, el 15,6% mostró una prolongación del intervalo Q-Tc con trióxido de arsénico en combinación con ATRA. En un paciente de nuevo diagnóstico, el tratamiento de inducción fue interrumpido por una prolongación del intervalo Q-Tc severa y alteraciones de los electrolitos en el tercer día del tratamiento de inducción.

**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

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
MARCELO NOCELLA  
Apoderado

IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT

**IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT**



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. Después de la recuperación, se debe reanudar el tratamiento al 50% de la dosis diaria previa. Si la prolongación del intervalo Q-Tc no se repite en un plazo de 7 días desde el reinicio del tratamiento con la dosis reducida, el tratamiento con TRISENOX se podrá reanudar en dosis de 0,11 mg/kg de peso corporal al día durante la segunda semana. La dosis diaria se puede aumentar, gradualmente, hasta el 100% de la dosis original si no se produce la prolongación. 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.

**Hepatotoxicidad (grado 3 o superior)** En pacientes de nuevo diagnóstico de LPA de riesgo bajo a intermedio, el 63,2% desarrolló efectos tóxicos hepáticos de grado 3 o 4 durante el tratamiento de inducción o consolidación con trióxido de arsénico en combinación con ATRA. Sin embargo, los efectos tóxicos desaparecieron tras la interrupción temporal del trióxido de arsénico, de ATRA o de ambos. El tratamiento con TRISENOX se debe interrumpir, antes de finalizar la terapia programada, en cualquier momento que se observe un grado de hepatotoxicidad de grado 3 o superior según los Criterios de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer. Tan pronto como la bilirrubina y/o la AST y/o la fosfatasa alcalina desciendan por debajo de 4 veces su nivel superior normal, el tratamiento con TRISENOX se debe reanudar al 50% de la dosis previa durante los primeros 7 días. A partir de entonces, si no empeora la toxicidad previa, TRISENOX se debe reanudar a la dosis completa. Si la hepatotoxicidad reaparece, TRISENOX se debe interrumpir definitivamente.

**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

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
MARCELO NOCELLA  
Apoderado

IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT

**IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT**



distintos grupos con insuficiencia hepática. La experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave es insuficiente para determinar si se requiere un ajuste de dosis.

**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 con LPA recidivante/refractaria. No pareció existir una relación entre los recuentos basales de leucocitos y el desarrollo de hiperleucocitosis, ni una correlación entre el recuento basal y los recuentos máximos de 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%) LPA recidivante/refractaria 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.

En pacientes de nuevo diagnóstico de LPA de riesgo bajo a intermedio, se desarrolló en 35 de 74 pacientes (47%) leucocitosis, durante el tratamiento de inducción. No obstante, todos los casos fueron tratados con éxito mediante tratamiento con hidroxurea. En pacientes de nuevo diagnóstico y con LPA recidivante/refractaria que desarrollen leucocitosis continua tras el inicio del tratamiento se debe administrar hidroxurea. La hidroxurea se debe continuar, a una dosis como para mantener el recuento de leucocitos  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ , y después disminuir la dosis progresivamente.

**Tabla recomendación para el inicio de la hidroxurea**

Recuento de leucocitos	Hidroxurea
10- 50 x 10 <sup>3</sup> / $\mu\text{l}$	500 mg cuatro veces al día
> 50 x 10 <sup>3</sup> / $\mu\text{l}$	1.000 mg cuatro veces al día

**Desarrollo de segundas neoplasias primarias**

El principio activo de TRISENOX, trióxido de arsénico, es un carcinógeno humano. Se debe vigilar a los pacientes en busca del desarrollo de segundas neoplasias primarias.

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

**Medicamentos que provocan una prolongación del intervalo QT/QTc, hipocalemia o hipomagnesemia**

Cabe esperar una prolongación del intervalo Q-T/Q-Tc durante el tratamiento con trióxido de arsénico habiéndose descrito la presencia de taquicardia ventricular en "torsades de pointes" y bloqueo cardíaco completo. El riesgo de taquicardia ventricular en "torsades de pointes" es

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACEUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
MARCELO NOCELLA  
Apoderado

IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT

IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT



mayor en los pacientes que reciben o han recibido medicamentos que provocan hipocalcemia o hipomagnesemia, como los diuréticos o la amfotericina B. Se aconseja precaución cuando se administra TRISENOX concomitantemente con otros medicamentos que prolonguen el intervalo Q-T/Q-Tc, como antibióticos macrólidos, el antipsicótico tioridazina, o medicamentos que provoquen hipocalcemia o hipomagnesemia.

**Medicamentos que provocan efectos hepatotóxicos** Pueden aparecer efectos hepatotóxicos durante el tratamiento con trióxido de arsénico, se recomienda precaución cuando TRISENOX se administre concomitantemente con otros medicamentos que provoquen efectos hepatotóxicos.

**Otros medicamentos antileucémicos** Se desconoce la influencia de TRISENOX sobre la eficacia de otros medicamentos antileucémicos.

### **Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y trastornos de la fertilidad**

#### **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.**

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 con LPA recidivante/refractaria, en los ensayos clínicos. Las reacciones más comúnmente informadas fueron hiperglucemia, hipocalcemia, 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.

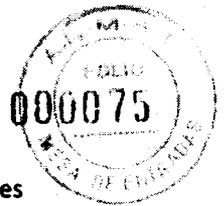
Las reacciones adversas graves fueron comunes (1-10%) y esperadas en esta población. Las reacciones adversas graves atribuidas a TRISENOX fueron el síndrome de diferenciación de APL

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
MARCELO NOCELLA  
Apoderado

IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT





(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.

En un ensayo de fase 3, multicéntrico, de no inferioridad que comparaba ácido all-trans-retinoico (ATRA) más quimioterapia con ATRA más trióxido de arsénico en pacientes con LPA de riesgo bajo a intermedio de nuevo diagnóstico (ensayo APLO406, se observaron reacciones adversas graves como toxicidad hepática, trombocitopenia, neutropenia y prolongación del intervalo QTc, en pacientes tratados con trióxido de arsénico

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

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
MARCELO NOCELLA  
Apoderado

IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT





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

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
PARMAQUÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
MARCELO NOCELLA  
Apoderado

IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT

**IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT**



	Todos los grados	Grados $\geq 3$
<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
<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.

#### **Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

**Síndrome de diferenciación:** Durante el tratamiento con TRISENOX, 14 de los 52 pacientes de casos recidivantes 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 ó 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.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
MARCELO NOCELLA  
Apoderado

IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT

**IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT**



En pacientes de nuevo diagnóstico de LPA de riesgo bajo a intermedio, el síndrome de diferenciación fue observado en el 19%, incluyendo 5 casos graves.

**Prolongación del intervalo QT:** 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 cardíaca 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

En pacientes de nuevo diagnóstico de LPA de riesgo bajo a intermedio, la prolongación del QTc fue observada en el 15,6%. En un paciente, se interrumpió el tratamiento de inducción por una prolongación del intervalo QTc severa y alteraciones de los electrolitos, en el tercer día del tratamiento.

**Neuropatía periférica:** 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 con LPA recidivante/refractaria experimentó síntomas que podrían asociarse con una neuropatía, la mayoría de carácter leve a moderado, y reversibles cuando se interrumpe el tratamiento con TRISENOX.

**Hepatotoxicidad (grado 3-4):** En pacientes de nuevo diagnóstico de LPA de riesgo bajo a intermedio, el 63,2% desarrolló efectos tóxicos hepáticos de grado 3 o 4 durante el tratamiento de inducción o consolidación con TRISENOX en combinación con ATRA. Sin embargo, los efectos tóxicos desaparecieron con la interrupción temporal de TRISENOX, de ATRA o de ambos.

**Toxicidad hematológica y gastrointestinal:** En pacientes de nuevo diagnóstico de LPA de riesgo bajo a intermedio, se produjo toxicidad gastrointestinal, neutropenia de grado 3-4 y trombocitopenia de grado 3 o 4, sin embargo fueron 2,2 veces menos frecuentes en los pacientes tratados con TRISENOX en combinación con ATRA que en los pacientes tratados con ATRA + quimioterapia.

#### **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

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
MARCELO NOCELLA  
Apoderado

IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT

**IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT**



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 succímico 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 ambiente, 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.

**PRESENTACIÓN:**

Envases conteniendo 1 y 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 N° 52.499

IVAX ARGENTINA S.A. Representante de TEVA Branded Pharmaceutical Productos R&D Inc. (TEVA).

Suipacha 1111 - Piso 18 - (1008) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana Colombo - Farmacéutica.

**ELABORADO EN:**

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

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

Fecha de última revisión

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
MARCELO NOCELLA  
Apoderado

IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT

**IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-18398304-APN-DERM#ANMAT

**CIUDAD DE BUENOS AIRES**  
**Martes 29 de Agosto de 2017**

**Referencia:** 8124-17-5 prospectos Certificado N° 52499

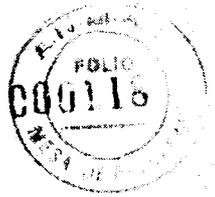
---

**El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 34 pagina/s.**

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2017.08.29 11:32:01 -03'00'

Ana Alicia Alvarez  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.08.29 11:32:01 -03'00'



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

Importado del Reino Unido

Venta Bajo Receta Archivada

**FÓRMULA:**

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

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORME A SU MEDICO

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO. Este medicamento ha sido prescrito solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

**¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?**

TRISENOX se utiliza en pacientes adultos con leucemia promielocítica aguda (LPA) de riesgo bajo a intermedio de nuevo diagnóstico, y en pacientes adultos cuya enfermedad no ha respondido a otros tratamientos. LPA es un tipo único de leucemia mieloide, una enfermedad que produce leucocitos, hemorragias y moratones anormales.

**¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR NOMBRE DEL TRISENOX Y DURANTE EL TRATAMIENTO?**

**¿Quiénes no deben tomar TRISENOX?**

**No debe utilizar este medicamento si:**

Si es alérgico al trióxido de arsénico o a alguno de los demás componentes de este medicamento (Ver fórmula).

**¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar TRISENOX?**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
MARCELO NOCELLA  
Apoderado

IF-2017-18398351-APN-DERM#ANMAT

**IF-2017-18398351-APN-DERM#ANMAT**



TRISENOX se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de las leucemias agudas.

#### ¿Puedo tomar TRISENOX con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o planea tomar. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Tomar TRISENOX con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.

Especialmente informe a su médico si está tomando:

- Algún medicamento que pueda causar un cambio en el ritmo cardíaco, entre los que se incluyen:

- algunos tipos de antiarrítmicos (medicamentos utilizados para corregir los latidos cardíacos irregulares, p. ej. quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
- medicamentos para tratar la psicosis (pérdida de contacto con la realidad; p. ej. latioridazina)
- medicamentos para tratar la depresión (p. ej. amitriptilina)
- algunos tipos de medicamentos para tratar las infecciones bacterianas (p. ej. eritromicina y espárfloxacino)
- algunos medicamentos para tratar las alergias como la alergia al polen, llamados antihistamínicos (p. ej. terfenadina y astemizol)
- cualquier medicamento que produzca una disminución del nivel de magnesio o de potasio en la sangre (p. ej. amfotericina B)
- cisaprida (medicamento utilizado para paliar ciertos problemas de estómago).

El efecto de estos medicamentos en el latido cardíaco puede empeorar con TRISENOX. Debe asegurarse de que informa a su médico sobre todos los medicamentos que toma.

- Si está tomando o ha tomado recientemente cualquier medicamento que pueda afectar al hígado.

Si no está seguro pregunte a su médico o farmacéutico la lista de estos medicamentos. Es importante que usted conozca y pueda describir todos los medicamentos que usted toma.

#### ¿CÓMO SE DEBE ADMINISTRAR TRISENOX?

##### Forma y vía de administración

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

TRISENOX se administra normalmente por un médico o un enfermero. Se administra mediante un gotero (perfusión) introducido en una vena durante 1-2 horas, pero la perfusión puede durar más si aparecen efectos adversos como sofocos y vértigos.

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

IVAX-ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
MARCELO NOCELLA  
Apoderado

IF-2017-18398351-APN-DERM#ANMAT

**IF-2017-18398351-APN-DERM#ANMAT**



800120

### Duración y frecuencia del tratamiento

#### Pacientes con leucemia promielocítica aguda de nuevo diagnóstico

Su médico le administrará TRISENOX una vez al día en perfusión. En el primer ciclo de tratamiento, puede que reciba tratamiento cada día hasta un máximo de 60 días, o hasta que su médico considere que su enfermedad ha mejorado. Si su enfermedad responde a TRISENOX, se le administrarán 4 ciclos de tratamiento adicionales de 20 dosis, que se administrarán 5 días a la semana (seguidos de 2 días de interrupción) durante 4 semanas (seguidos por una interrupción de 4 semanas). Su médico decidirá cuánto tiempo exactamente debe continuar con el tratamiento de TRISENOX.

#### Pacientes con leucemia promielocítica aguda cuya enfermedad no ha respondido a otros tratamientos

Su médico le administrará TRISENOX una vez al día en perfusión. En su primer ciclo de tratamiento, puede que reciba tratamiento todos los días hasta 50 días como máximo o hasta que su médico considere que su enfermedad ha mejorado. Si su enfermedad responde a TRISENOX, se le administrará un segundo ciclo de tratamiento de 25 dosis, que se administrará 5 días a la semana (seguidos de 2 días de interrupción), durante 5 semanas. Su médico decidirá, exactamente, cuánto tiempo debe continuar con el tratamiento con TRISENOX.

### ¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

Si su médico le administra más TRISENOX del que debe:

Podrá experimentar convulsiones, debilidad muscular y confusión. Si ocurriera esto, debe interrumpirse el tratamiento con TRISENOX inmediatamente y su médico le tratará la sobredosis de arsénico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

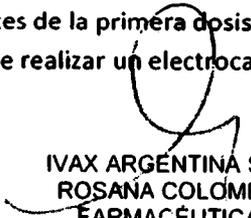
### ¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

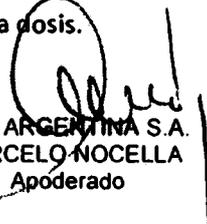
Debe consultar a su médico o enfermero antes de empezar a usar TRISENOX, si

- padece insuficiencia renal.
- tiene cualquier problema de hígado.

Su médico tomará las siguientes precauciones:

- Se realizarán pruebas para analizar la cantidad de potasio, magnesio, calcio y creatinina en sangre antes de la primera dosis de TRISENOX.
- Se le debe realizar un electrocardiograma (ECG) antes de la primera dosis.

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSAÑA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
MARCELO NOCELLA  
Apoderado

IF-2017-18398351-APN-DERM#ANMAT

**IF-2017-18398351-APN-DERM#ANMAT**



- Los análisis de sangre (potasio, calcio, función hepática) se repetirán mientras siga con el tratamiento con TRISENOX.
  - Adicionalmente se le practicará un electrocardiograma dos veces por semana.
  - Si tiene riesgo de un cierto tipo de anomalía del ritmo cardíaco (p. ej. taquicardia ventricular en "torsades de pointes" o prolongación del intervalo QT), se le controlará el corazón continuamente.
  - Su médico puede, hacer un seguimiento de su salud durante y después del tratamiento, ya que trióxido de arsénico, principio activo de TRISENOX, puede causar otros cánceres.
- Debe notificar cualquier síntoma o circunstancia, nuevo o excepcional, siempre que visite a su médico.

#### Niños y adolescentes

TRISENOX no está recomendado en niños ni adolescentes menores de 18 años.

#### Uso de TRISENOX con alimentos y bebidas

No hay restricciones en cuanto a la comida o bebida mientras reciba TRISENOX.

#### Embarazo

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

TRISENOX puede producir daños en el feto si se administra a mujeres embarazadas.

Si puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con TRISENOX.

Si está embarazada o se queda embarazada durante el tratamiento con TRISENOX, consulte a su médico.

Los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con TRISENOX.

#### Lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

El arsénico de TRISENOX pasa a la leche materna.

Como TRISENOX puede dañar a los lactantes, evite la lactancia mientras esté en tratamiento con TRISENOX.

#### Conducción y uso de máquinas

Cabe esperar que la influencia de TRISENOX sobre su capacidad para conducir y utilizar máquinas sea nula o insignificante.

Si experimenta malestar o no se encuentra bien después de una inyección de TRISENOX, debe esperar a que desaparezcan los síntomas antes de conducir o utilizar máquinas.

TRISENOX contiene sodio

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANÁ COLOMBO  
FÁRMACEÚTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
MARCELO NOCELLA  
Apoderado

IF-2017-18398351-APN-DERM#ANMAT

**IF-2017-18398351-APN-DERM#ANMAT**



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

### ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER TRISENOX?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Informe a su médico o enfermero inmediatamente si nota uno de los siguientes efectos adversos ya que podrían ser los signos de una condición grave llamada "síndrome de diferenciación", la cual podría ser mortal:**

- dificultad para respirar
- tos
- dolor torácico
- fiebre

**Informe a su médico o enfermero inmediatamente si nota uno o más de los siguientes efectos adversos ya que podrían ser signos de una reacción alérgica:**

- dificultad para respirar
- fiebre
- aumento repentino de peso
- retención de agua
- desvanecimiento
- palpitaciones (latido cardíaco fuerte que se siente en el pecho)

Mientras esté en tratamiento con TRISENOX, puede experimentar alguna de las siguientes reacciones:

*Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):*

- fatiga (cansancio), dolor, fiebre, dolor de cabeza
- náuseas, vómitos, diarrea
- mareos, dolor muscular, entumecimiento u hormigueo
- erupción cutánea o picor, aumento del azúcar en sangre, edema (inflamación debida a un exceso de líquido)
- falta de aliento, palpitaciones, anomalías en el electrocardiograma
- disminución del potasio o del magnesio en la sangre, anomalías de las pruebas de función hepática o renal incluyendo la presencia excesiva de bilirrubina o gamma-glutamyltransferasa en sangre

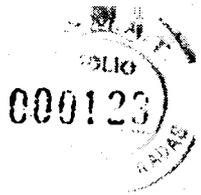
*Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):*

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
MARCELO NOCELLA  
Apoderado

IF-2017-18398351-APN-DERM#ANMAT

**IF-2017-18398351-APN-DERM#ANMAT**



- disminución del recuento hemático (plaquetas, glóbulos rojos y/o leucocitos), aumento del recuento de leucocitos
- escalofríos, aumento de peso
- fiebre debida a una infección y niveles reducidos de leucocitos, infección por herpes zóster
- dolor torácico, sangrado pulmonar, hipoxia (nivel de oxígeno reducido), acumulación de líquido en el pericardio o en el pulmón, hipotensión, alteración del ritmo cardíaco
- ataques, dolor óseo o articular, inflamación de los vasos sanguíneos
- aumento de sodio o magnesio, presencia de cetonas en sangre y orina (cetoacidosis), anomalías de las pruebas de función renal, insuficiencia renal
- dolor de estómago (abdomen)
- enrojecimiento de la piel, hinchazón facial, visión borrosa

*Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):*

- infección pulmonar, infección de la sangre
- inflamación de los pulmones con dolor torácico y dificultad respiratoria, insuficiencia cardíaca,
- deshidratación, confusión

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gcv.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".

#### ¿CÓMO DEBO CONSERVAR TRISENOX?

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

Después de la dilución, si no se utiliza inmediatamente, las condiciones y tiempos de almacenamiento antes del uso son responsabilidad del médico y normalmente no serán superiores a 24 horas a 2°C - 8°C, a menos que la dilución se haya llevado a cabo en un ambiente estéril.

#### INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD

DEBE SEGUIRSE ESTRICTAMENTE UNA TÉCNICA ASÉPTICA DURANTE LA MANIPULACIÓN DE TRISENOX YA QUE NO TIENE CONSERVANTES.

#### Dilución de TRISENOX

TRISENOX debe diluirse antes de la administración.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
MARGELO NOCELLA  
Apoderado

IF-2017-18398351-APN-DERM#ANMAT

IF-2017-18398351-APN-DERM#ANMAT



El personal debe estar debidamente entrenado para manejar y diluir el trióxido de arsénico y debe llevar un equipo protector adecuado.

**Apertura de la ampolla:** Sostenga la ampolla de TRISENOX con la punta de color hacia arriba y delante de usted. Agítela o dele unos golpecitos para que cualquier fluido que esté en la boquilla pase al cuerpo de la ampolla. Ahora presione con el pulgar en la punta coloreada y rompa la ampolla mientras sostiene el cuerpo de la ampolla firmemente con la otra mano.

**Dilución:** Inserte con cuidado la aguja de una jeringa en la ampolla y extraiga todo el contenido.

TRISENOX debe diluirse inmediatamente después con 100 a 250 ml de solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5%) o solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).

Las porciones no usadas de cada ampolla se desecharán de la forma adecuada. No guarde ninguna porción no utilizada para su administración posterior.

#### Uso de TRISENOX

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

TRISENOX se inyectará por vía intravenosa durante 1-2 horas, pero la duración de la perfusión se puede prolongar 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.

Después de diluir en soluciones intravenosas, TRISENOX 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 debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones y tiempos de almacenamiento antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a 2-8°C, a menos que la dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas validadas y controladas.

#### PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 1 y 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.**

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
MARCELO NOCELLA  
Apoderado

IF-2017-18398351-APN-DERM#ANMAT

IF-2017-18398351-APN-DERM#ANMAT



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.499

IVAX ARGENTINA S.A. Representante de TEVA Branded Pharmaceutical Productos R&D Inc. (TEVA).

Suipacha 1111 - Piso 18 - (1008) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana Colombo - Farmacéutica.

**ELABORADO EN:**

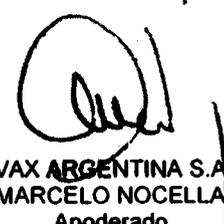
1222 West Grand Avenue, Decatur, Illinois, EE.UU. (Akorn Inc.) – fabricación y ensayos analíticos.

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

Fecha de última revisión:

[Logo]

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACEUTICA  
Directora Técnica

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
MARCELO NOCELLA  
Apoderado

IF-2017-18398351-APN-DERM#ANMAT

**IF-2017-18398351-APN-DERM#ANMAT**