



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

TRISENOX[®]
trióxido de arsênio

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TRISENOX[®]

trióxido de arsênio

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução injetável

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

USO INTRAVENOSO.

USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

TRISENOX[®] 10 mg:

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

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

INFORMAÇÕES PARA O PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

TRISENOX[®] é indicado para o tratamento de leucemia promielocítica aguda (câncer do sangue e medula óssea) refratária/recaída após tratamento com o medicamento tretinoína e quimioterapia com antraciclina.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O mecanismo de ação do TRISENOX[®] ainda não foi completamente estabelecido. Estudos demonstraram que TRISENOX[®] provoca alterações de estrutura, quebra do DNA e de outras proteínas das células do nosso organismo.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve usar TRISENOX[®] se tiver alergia ao trióxido de arsênio ou a qualquer componente da formulação.

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

Categoria de risco na gravidez: D

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

TRISENOX[®] deve ser administrado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de doenças neoplásicas (câncer).

Pacientes instáveis, com Leucemia Promielocítica Aguda (LPA), são pacientes especialmente de risco e necessitam de monitorização através dos exames de sangue de eletrólitos, glicemia (açúcar no sangue), testes hematológicos (do sangue), hepáticos (do fígado), renais (dos rins) e de coagulação sanguínea com maior frequência.

Síndrome de ativação dos leucócitos (síndrome de diferenciação da LPA): 25% dos pacientes com LPA tratados com TRISENOX[®] apresentam sintomas desta síndrome, como: febre, falta de ar, ganho de peso, infiltrado pulmonar, efusão pleural ou pericárdica (acúmulo de líquido ao redor do pulmão ou do coração) com ou sem leucocitose (aumento no número dos leucócitos no sangue). Esta síndrome pode ser fatal. O uso de medicamentos esteroides em altas doses parece atenuar os sinais e sintomas desta síndrome. Caso você apresente algum destes sinais e sintomas, procure o seu médico.

Hiperleucocitose: o tratamento com TRISENOX[®] tem sido associado ao desenvolvimento de hiperleucocitose (aumento exagerado no número de leucócitos no sangue).

Anomalias no Eletrocardiograma (ECG): o trióxido de arsênio pode interferir no ritmo cardíaco levando a arritmias (alteração dos batimentos cardíacos) que podem ser fatais.

Recomendação para monitorização do ECG (eletrocardiograma) e eletrólitos: antes de iniciar o tratamento com TRISENOX[®] seu médico deve pedir que você faça um eletrocardiograma (ECG) e a dosagem sérica (dosagem sanguínea) de eletrólitos (potássio, cálcio e magnésio). O ECG deve ser realizado duas vezes por semana durante a fase de indução e consolidação do tratamento com TRISENOX[®], ou ainda com maior frequência, de acordo com a avaliação do seu médico.

Testes laboratoriais: Os níveis de eletrólitos e de glicemia (açúcar no sangue) do paciente, assim como os testes hematológicos (do sangue), renais (dos rins), hepáticos (do fígado) e de coagulação, devem ser realizados pelo menos duas vezes na semana e mais frequentemente naqueles pacientes clinicamente instáveis durante a fase de indução, e pelo menos semanalmente durante a fase de consolidação do tratamento.

Pacientes com disfunção renal: É necessário cuidado no uso de TRISENOX[®] em pacientes com disfunção renal (problemas nos rins). Em pacientes com disfunção renal grave pode ser necessária a redução da dose. Não há estudos sobre o uso de TRISENOX[®] em pacientes que realizam diálise.

Pacientes com disfunção hepática: Recomenda-se cautela com pacientes que apresentam problemas no fígado. A experiência em pacientes com disfunção hepática grave não é suficiente para determinar a necessidade ou não de ajuste de dose. Em pacientes com disfunção hepática leve a moderada não é necessário ajuste de dose.

Uso em idosos: Há dados clínicos limitados sobre o uso de TRISENOX[®] nesta população, por isso é necessário cautela com estes pacientes. Pacientes idosos apresentam um risco maior de alteração da função renal. Como a excreção renal é a principal via de eliminação do arsênio.

Uso em crianças: Não foram estudadas a segurança e a eficácia em crianças com idade abaixo de 5 anos.

Condução de veículos e utilização de máquinas: não é conhecido o efeito de TRISENOX[®] sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Se você sentir qualquer desconforto, aguarde até que os sintomas desapareçam e aconselhe-se com o seu médico.

Categoria de risco na gravidez: D

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

Não há estudos com mulheres grávidas utilizando TRISENOX[®]. Se estiver grávida ou ficar grávida durante o tratamento com TRISENOX[®], você deve aconselhar-se com o seu médico. Homens e mulheres em idade fértil devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com TRISENOX[®].

Uso durante a amamentação: O arsênio é excretado (eliminado) pelo leite humano. Devido ao potencial de TRISENOX[®] provocar efeitos graves em bebês durante a amamentação, você não deve amamentar durante o tratamento.

Informe o seu médico caso esteja amamentando.

Interações Medicamentosas

Deverão tomar-se precauções quando TRISENOX[®] é coadministrado com outros medicamentos que reconhecidamente provocam um prolongamento do intervalo QT/QTc, tais como os antibióticos macrolídeos, antipsicótico tioridazina ou aqueles medicamentos conhecidos por causar hipocalcemia ou hipomagnesemia. Não é conhecida a influência de TRISENOX[®] na eficácia de outros medicamentos antileucêmicos.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

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

O tempo de conservação e condições de utilização do produto são de responsabilidade de seu médico.

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

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

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

Não utilize TRISENOX[®] caso detecte partículas suspensas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

TRISENOX[®] deve ser administrado por via intravenosa em uma infusão durante 1-2 horas. O tempo de infusão pode ser estendido para até 4 horas se reações vasomotoras (rubor -vermelhidão- e tonturas) forem observadas. Você deverá ser hospitalizado no início do tratamento devido aos sintomas da própria doença e para assegurar um acompanhamento adequado.

TRISENOX[®] deve ser diluído com 100 a 250 mL de solução glicosada a 5% ou cloreto de sódio a 0,9%, injetáveis. A diluição deverá ser feita utilizando técnica higiênica apropriada, imediatamente após retirar o produto da ampola.

Qualquer produto não utilizado, qualquer material que entre em contacto com TRISENOX[®] e seus resíduos devem ser eliminados em descarte hospitalar específico para material oncológico, de acordo com as exigências locais.

A ampola de TRISENOX[®] deve ser utilizada e posteriormente desprezada por não conter qualquer tipo de conservante. Não guarde qualquer porção não utilizada para utilização posterior.

Posologia:

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

A dose total da indução não deve ultrapassar 60 doses.

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

TRISENOX[®] não deve ser misturado ou administrado em conjunto com outros medicamentos na mesma via intravenosa.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Nos estudos clínicos com TRISENOX[®] foi observado o aparecimento de reações adversas em 37% dos pacientes. As reações mais comumente relatadas foram hiperglicemia (aumento do açúcar no sangue), hipocalcemia (diminuição do potássio no sangue), neutropenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue) e aumento da alanina aminotransferase (enzima do fígado). A leucocitose (aumento do número de leucócitos no sangue) ocorreu em 50% dos pacientes que apresentavam a Síndrome de Ativação dos Leucócitos (LPA), conforme avaliações hematológicas.

As reações adversas graves foram comuns (entre 1% e 10% dos pacientes) e esperadas nesta população, tais como: síndrome de diferenciação LPA, leucocitose (aumento do número de leucócitos no sangue), intervalo QT prolongado (resultado de exame eletrocardiograma alterado), fibrilação auricular / agitação atrial (batimentos

cardíacos irregulares), hiperglicemia (aumento do açúcar no sangue) e uma variedade de reações adversas graves relacionadas com hemorragia, infecções, dor, diarreia e náuseas.

Em geral, as reações adversas que surgiram durante o tratamento reduziram com o tempo. Existe uma tendência de tolerância ao tratamento de consolidação e de manutenção, com a presença de menor toxicidade do que no tratamento de indução. Este fato deve-se provavelmente à interação entre as reações adversas verificadas com o progresso descontrolado da doença no início do tratamento, e entre o número de medicamentos concomitantes utilizados em conjunto para controlar os sintomas e a própria doença.

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): neutropenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue), trombocitopenia (diminuição do número de trombócitos no sangue), hiperglicemia (aumento do açúcar no sangue), hipocalcemia (diminuição do potássio no sangue), parestesia (sensação anormal de picadas e formigamento), dispneia (dificuldade de respirar), dor na pleura (dor no peito), artralgia (dor nas articulações), dor nos ossos, fadiga (cansaço), pirexia (febre), aumento da ALT (aumento da enzima ALT no fígado), aumento da aspartato aminotransferase, ECG QT prolongada (resultado de exame eletrocardiograma alterado, com intervalo QT prolongado).

Reação incomum ($< 1/1000$ e $< 1/100$): neutropenia febril (diminuição de neutrófilos no sangue com presença de febre), leucocitose (aumento do número de leucócitos no sangue), leucopenia (diminuição do número de leucócitos no sangue), hipermagnesemia (aumento de magnésio no sangue), hipernatremia (aumento de sódio no sangue), cetoacidose (aumento da acidez do sangue), derrame pericárdico (presença de líquido na camada que envolve o coração), taquicardia (aumento dos batimentos do coração), vasculite (inflamação da parede dos vasos sanguíneos), hipóxia (diminuição de oxigênio no sangue), derrame pleural (presença de líquido entre pulmão e tórax), hemorragia alveolar pulmonar (perda de sangue através dos alvéolos do pulmão), dor abdominal superior (dor na barriga), diarreia, eritema (vermelhidão na pele), prurido (coceira), dor nas costas, dor grave nos ossos, mialgia (dores musculares), dor nos membros (dor nos braços e pernas), dor no tórax (dor no peito), fadiga (cansaço) grave, dor no local de aplicação, biópsia anormal da medula óssea (resultado anormal em exame da medula óssea), aumento da bilirrubina (pigmento amarelo) no sangue, diminuição do magnésio no sangue.

Durante o tratamento com TRISENOX[®] 14 dos 52 pacientes que participaram dos estudos de LPA apresentaram pelo menos um sintoma da síndrome de diferenciação de LPA, relatando febre, dispneia (dificuldade de respirar), ganho de peso, infiltrados pulmonares (presença de material estranho no pulmão), derrames pleurais e pericárdicos (presença de líquido entre pulmão e tórax e na camada que envolve o pulmão), com ou sem leucocitose (aumento do número de leucócitos no sangue). Em 27 pacientes foi verificada a leucocitose durante o tratamento de indução, onde 4 deles apresentaram valores muito altos de leucócitos (acima de 100.000 μ L). Um paciente que recebia um tratamento moderado com TRISENOX[®] faleceu de infarto cerebral (necrose do tecido do cérebro) devido à leucocitose (aumento do número de leucócitos no sangue), após realizar tratamento com medicamentos quimioterápicos para reverter a leucocitose. TRISENOX[®] pode provocar um tipo de arritmia fatal (torsade de pointes tipo arritmia ventricular). A neuropatia periférica (problemas no sistema nervoso periférico), caracterizada por parestesia (sensação anormal de picadas e formigamento) / disestesia (alterações da sensibilidade, principalmente do tato), ocorreu em dois pacientes. Em 44% dos pacientes foram verificados sintomas que podem estar associados com a neuropatia. A maioria deles de intensidade leve a moderada e que foram revertidas ao interromper o tratamento com TRISENOX[®].

Experiência pós-venda

Segundo informações obtidas após a venda de TRISENOX[®] também podem ocorrer as seguintes reações adversas: anemia (diminuição do número de eritrócitos no sangue), pancitopenia (diminuição dos elementos celulares do sangue), extrassístole e taquicardia ventriculares (contrações anormais do coração e aumento dos batimentos cardíacos) associadas com o prolongamento QT e uma síndrome de diferenciação com problemas respiratórios, como a síndrome do ácido retinoico, durante o tratamento com TRISENOX[®] para outros tipos de câncer.

Informe ao seu médico ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

Os sintomas de superdose são: convulsões, fraqueza muscular e confusão mental.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

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

M.S. - 1.2214.0078
Resp. Téc.: Marcia da Costa Pereira
CRF-SP nº 32.700

Fabricado por:
Wockhardt UK Ltd
Ash Road North
Wrexham Industrial Estate
Wrexham
LL 13 9UF, Wales- Reino Unido

Licenciado por:
TEVA Pharma B.V.
Computerweg 10
3542DR Utrecht
Holanda

Importado e distribuído por:
ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A.
Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3400
Pindamonhangaba - SP
C.N.P.J. 55.980.684/0001-27

SAC: 0800-166575

BU PA 01



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

Histórico de Alteração da Bula²⁰

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações relacionadas ²³
04/10/2013	0837887/13-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	04/10/2013	SUBMISSÃO INICIAL	VP: 349045.03 VPS: 349045.03	1MG/ML SOL INJ IV CT 10 AMP VD TRANS X 10 ML
11/02/2014	0105907/14-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	11/02/2014	DIZERES LEGAIS	VP: 349045.04 VPS: 349045.04	1MG/ML SOL INJ IV CT 10 AMP VD TRANS X 10 ML
19/11/2014		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	19/11/2014	DIZERES LEGAIS	VP: 349045.05 VPS: 349045.05	1MG/ML SOL INJ IV CT 10 AMP VD TRANS X 10 ML

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

²¹ Informar quais itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09:

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



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

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

²³ Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiveram suas bulas alteradas.