

TRISENOX[®]
(trióxido de arsênio)

Teva Farmacêutica Ltda.
Solução para diluição para infusão
2 mg/mL

BULA DO PROFISSIONAL DA SAÚDE

Produto embalado Baxter

TRISENOX®
trióxido de arsênio
2mg/mL

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição para infusão.

TRISENOX® (trióxido de arsênio) é apresentado em embalagem contendo 10 frascos-ampola de 6 mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de TRISENOX® (trióxido de arsênio) contém:

trióxido de arsênio 2 mg

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TRISENOX® (trióxido de arsênio) é indicado para indução da remissão e consolidação em pacientes adultos com:

- Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) de risco baixo a intermediário (contagem de leucócitos, $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) recentemente diagnosticada, caracterizada pela presença da translocação t(15; 17) e/ou pela presença do gene da leucemia promielocítica/receptor alfa do ácido retinoico (PML/RAR-alfa), em combinação com ácido all-trans-retinoico.
- Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) recidivante/refratária (o tratamento anterior deve ter incluído um retinoide e quimioterapia) caracterizada pela presença da translocação t(15; 17) e/ou pela presença do gene da leucemia promielocítica/receptor alfa do ácido retinoico (PML/RAR-alfa).

A taxa de resposta de outros subtipos de leucemia mieloide aguda ao trióxido de arsênio não foi examinada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Pacientes com LPA de risco baixo a intermediário recentemente diagnosticados:

TRISENOX® (trióxido de arsênio) foi investigado em 77 pacientes recém-diagnosticados com LPA de risco baixo a intermediário, em um estudo clínico de Fase 3 controlado, randomizado e de não inferioridade comparando a eficácia e segurança de TRISENOX® combinado com ácido all-trans-retinoico (ATRA) com ATRA + quimioterapia (por exemplo, idarrubicina e mitoxantrona) (Estudo APL0406). Foram incluídos pacientes com LPA recém-diagnosticado confirmado pela presença da translocação t(15; 17) ou do gene PML-RAR α por RT-PCR ou distribuição de corpos nucleares PML em células leucêmicas. Não há dados disponíveis em pacientes com translocações variantes como t(11; 17) (PLZF/RAR α). Pacientes com arritmias significativas, anormalidades de ECG [síndrome do QT longo congênito, história ou presença de taquiarritmia ventricular ou atrial significativa, bradicardia em repouso clinicamente significativa (<50 batimentos por minuto), QTc > 450 msec na triagem ECG, bloqueio do ramo direito mais hemibloqueio anterior esquerdo, bloqueio bifascicular] ou neuropatia foram excluídos do estudo. Os pacientes no grupo de tratamento com ATRA + TRISENOX® receberam ATRA oral a 45 mg/m² por dia e TRISENOX® IV a 0,15 mg/kg por dia até a remissão completa (RC). Durante a consolidação, ATRA foi administrado na mesma dose por 15 dias a cada 2 semanas, num total de 7 ciclos, e TRISENOX® foi administrado na mesma dose 5 dias por semana, por 4 semanas, num total de 4 ciclos de 8 semanas (4 semanas de intervalo entre cada ciclo). Os pacientes no grupo de tratamento com ATRA + quimioterapia receberam idarrubicina IV a 12 mg/m² nos dias 2, 4, 6 e 8 e ATRA oral a 45 mg/m² diariamente até RC. Durante a consolidação, os pacientes receberam idarrubicina a 5 mg/m² nos dias 1 a 4 e ATRA a 45 mg/m² diariamente por 15 dias, então mitoxantrona IV a 10 mg/m² nos dias 1 a 5 e ATRA novamente a 45 mg/m² diariamente por 15 dias e, finalmente, uma dose única de idarrubicina a 12 mg/m² e ATRA a 45 mg/m² diariamente por 15 dias. Cada curso de consolidação foi iniciado na recuperação hematológica do curso anterior, definido como contagem absoluta de neutrófilos >1,5 × 10⁹/L e plaquetas >100 × 10⁹/L. Os pacientes no grupo de tratamento de ATRA + quimioterapia também receberam tratamento de manutenção por até 2 anos, consistindo em 6-mercaptopurina oral a 50 mg/m² por dia, metotrexato intramuscular a 15 mg/m² por semana e ATRA a 45 mg/m² por dia por 15 dias a cada 3 meses.

Os principais resultados de eficácia estão resumidos na tabela a seguir:

<i>Endpoint</i>	ATRA + TRISENOX® (n = 77) [%]	ATRA + Quimioterapia (n = 79) [%]	Intervalo de confiança (IC)	Valor de <i>p</i>
Sobrevivência livre de eventos em 2 anos (SLE)	97	86	95% de IC para a diferença, 2-22 %	$p < 0,001$ para não inferioridade $p = 0,02$ para superioridade ATRA + TRISENOX
Remissão Hematológica Completa (RHC)	100	95		$p = 0,12$
Sobrevida Global em 2 anos (SG)	99	91		$p = 0,02$
Sobrevida livre de doença em 2 anos (SLD)	97	90		$p = 0,11$
Incidência cumulativa de recidiva em 2 anos (ICR)	1	6		$p = 0,24$

LPA = Leucemia Promielocítica Aguda; ATRA = ácido all-*trans*-retinoico

LPA recidivante/refratária

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

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

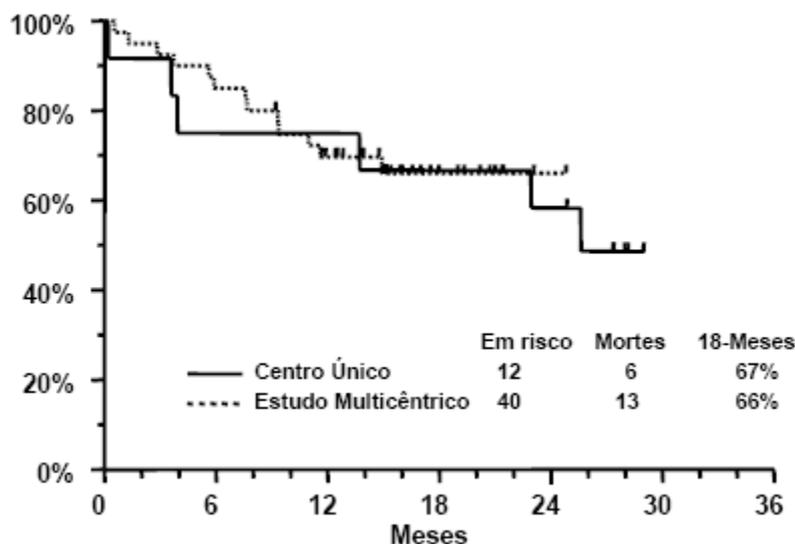
Os pacientes do estudo realizado em um único centro recidivaram após 1-6 regimes terapêuticos prévios e 2 pacientes recidivaram após um transplante de células tronco. A média de idade dos pacientes foi de 33 anos (idades compreendidas entre os 9 e os 75 anos), incluindo 2 pacientes pediátricos (< 18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

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

Os resultados estão resumidos na tabela a seguir.

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

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



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

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo Farmacoterapêutico: Outros agentes neoplásicos
Código ATC: L01XX27

Propriedades Farmacodinâmicas

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

Propriedades Farmacocinéticas

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

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

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

Distribuição

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

Metabolismo

Os metabólitos pentavalentes [ácido monometilarsônico (MMAV) e ácido dimetilarsínico (DMAV)] aparecem lentamente no plasma (aproximadamente 10 a 24 horas após a primeira administração do trióxido de arsênio) e, devido a uma longa meia-vida, acumulam-se mais no organismo após doses múltiplas que o arsênio trivalente. Os metabólitos pentavalentes encontram-se em baixos níveis no plasma. A extensão do acúmulo destes metabólitos é dose-dependente. Este acúmulo varia de aproximadamente 1,4 a 8 vezes após doses múltiplas em comparação com a administração de dose única.

Eliminação

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

TRISENOX® (trióxido de arsênio) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer componente da sua fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Síndrome de ativação dos leucócitos (Síndrome de diferenciação da LPA): Vinte e sete por cento dos pacientes com LPA tratados com TRISENOX® (trióxido de arsênio) apresentaram sintomas semelhantes a uma síndrome designada por Leucemia Promielocítica Aguda do Ácido Retinoico ou Síndrome de diferenciação da LPA, caracterizada por febre, dispneia, aumento de peso, infiltração pulmonar e efusões pleurais ou pericárdicas, com ou sem leucocitose. Esta síndrome pode ser fatal. Em pacientes recém-diagnosticados com LPA tratados com trióxido de arsênio e todo ácido trans retinóico (ATRA), a síndrome de diferenciação de LPA foi observada em 19%, incluindo 5 casos graves. O tratamento desta síndrome não se encontra ainda bem estudado, mas têm sido utilizadas doses elevadas de esteroides, quando se suspeita da síndrome de diferenciação da LPA, que parece atenuar os sinais e sintomas.

Assim que surgem os primeiros sinais indicativos da síndrome (febre inexplicável, dispneia e/ou aumento de peso, alterações na ausculta torácica ou anomalias radiográficas), deverão ser imediatamente administradas doses elevadas de esteroides (dexametasona 10 mg por via intravenosa, duas vezes por dia), independentemente da contagem leucocitária e devem ser mantidas durante pelo menos 3 dias, ou mais, até os sinais e sintomas diminuírem. Se clinicamente justificado ou necessário, a terapia diurética concomitante também é recomendada. Na maioria dos pacientes, não é necessário interromper a terapêutica com TRISENOX® durante o tratamento da síndrome de diferenciação da LPA. Assim que os sinais e sintomas diminuírem, o tratamento com TRISENOX® pode ser retomado com 50% da dose anterior durante os primeiros 7 dias. Posteriormente, na ausência de agravamento da toxicidade anterior, TRISENOX® pode ser reiniciado na dosagem completa. Em caso de reaparecimento dos sintomas TRISENOX® deve ser reduzido para a posologia anterior. Para prevenir o desenvolvimento da síndrome de diferenciação LPA durante o tratamento de indução, prednisona (0,5 mg/kg de peso corporal por dia durante o tratamento de indução) pode ser administrada a partir do dia 1 da aplicação de TRISENOX® até o final da terapia de indução em pacientes com LPA. A adição de quimioterapia ao tratamento com esteroides não é recomendada, já que não existe experiência da administração de esteroides e quimioterapia durante o tratamento da síndrome de ativação dos leucócitos devido ao TRISENOX®. A experiência pós-comercialização sugere que uma síndrome similar pode ocorrer

em pacientes com outros tipos de malignidades. A monitoração e o tratamento destes doentes devem ser efetuados conforme descrito anteriormente.

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

O risco de “torsade de pointes” está relacionado com a extensão do prolongamento QT, com a administração concomitante de medicamentos que prolongam o intervalo QT, como é o caso dos antiarrítmicos de classe Ia e III (p.ex. quinidina, amiodarona, sotalol), antipsicóticos (p.ex. tioridazina), antidepressivos (p.ex. amitriptilina), antibióticos macrolídeos (p.ex. eritromicina), anti-histamínicos (p.ex. terfenadina e astemizol), alguns antibióticos quinolonas (p.ex. esparfloxacina) e outros fármacos individuais que aumentam o intervalo QT (p.ex. cisaprida). Também está relacionado a antecedentes de “torsade de pointes”, prolongamento do intervalo QT pré-existente, insuficiência cardíaca congestiva, administração de diuréticos eliminadores do potássio, anfotericina B ou outras situações que possam resultar em hipocalcemia ou hipomagnesemia. Em ensaios clínicos, 40% dos pacientes tratados com TRISENOX® tiveram pelo menos um prolongamento de intervalo QT corrigido (QTc) superior a 500 msec. O prolongamento do QTc foi observado entre 1 e 5 semanas após a infusão de TRISENOX® e depois voltou ao valor inicial ao fim de 8 semanas após a infusão de TRISENOX®. Um paciente (que recebeu múltiplos medicamentos concomitantes, incluindo a anfotericina B) teve “torsade de pointes” assintomática durante a terapêutica de indução de uma recidiva de LPA com trióxido de arsênio. Ela entrou em consolidação sem mais evidências de prolongamento do intervalo QT. Em pacientes com LPA recentemente diagnosticados, 15,6% apresentaram prolongamento do QTc com trióxido de arsênio em combinação com ATRA (vide seção 9). Em um paciente recém-diagnosticado, o tratamento de indução foi encerrado devido ao prolongamento grave do intervalo QTc e anormalidades eletrolíticas no dia 3 do tratamento de indução.

Recomendações de monitoração do ECG e eletrolíticas: Antes de iniciar a terapêutica com TRISENOX® deve ser efetuado um ECG de 12 derivações e avaliar os eletrólitos séricos (potássio, cálcio e magnésio) e a creatinina; as alterações eletrolíticas pré-existentes devem ser corrigidas e, se possível, suspenso os medicamentos que podem prolongar o intervalo QT. Os pacientes com fatores de risco para o prolongamento do QTc ou com fatores de risco para “torsades de pointes” devem ser monitorizados continuamente (ECG). Devem ser implementadas as medidas corretivas para o QTc superior a 500 msec e o QTc deve ser reavaliado com ECGs seriados antes de se considerar a utilização de TRISENOX®. Durante a terapêutica com TRISENOX®, as concentrações de potássio devem estar acima de 4 mEq/L e as concentrações de magnésio mantidas acima de 1,8 mg/dL. Os pacientes que atingem um valor absoluto para o intervalo QT > 500 msec devem ser reavaliados e deve-se tomar ações imediatas para corrigir os fatores de risco concomitantes, se existirem, enquanto se avalia o risco/benefício da continuação versus a suspensão da terapêutica com TRISENOX®. A reposição eletrolítica agressiva de potássio e magnésio deve ser instituída. Em caso de síncope ou de ocorrência de taquicardia ou arritmia, o paciente deve ser hospitalizado e monitorado continuamente, os eletrólitos séricos devem ser avaliados. A terapêutica com TRISENOX® deve ser temporariamente suspensa até o intervalo QTc voltar para abaixo de 460 msec, as alterações eletrolíticas estarem corrigidas e a síncope e os batimentos cardíacos irregulares desaparecerem. Após a recuperação, o tratamento deve ser retomado com 50% da dose diária anterior. Se o prolongamento do QTc não voltar a ocorrer nos 7 dias após o reinício do tratamento com a dose reduzida, o tratamento com TRISENOX® pode ser retomado com 0,11 mg/kg de peso corporal por dia durante uma segunda semana. A dose diária pode ser aumentada para 100% da dose original se nenhum prolongamento ocorrer. Não existem dados quanto ao efeito de TRISENOX® sobre o intervalo QTc durante a infusão. Deverão ser efetuados eletrocardiogramas duas vezes por semana e com maior frequência em pacientes clinicamente instáveis, durante a indução e a consolidação.

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

Hepatotoxicidade (grau 3 ou superior): Em pacientes recentemente diagnosticados com LPA de risco baixo a intermediário, 63,2% desenvolveram efeitos tóxicos hepáticos de grau 3 ou 4 durante o tratamento de indução ou consolidação com trióxido de arsênio em combinação com ATRA (vide seção 9). No entanto, os efeitos tóxicos foram resolvidos com a descontinuação temporária de trióxido de arsênio, ATRA ou ambos. O tratamento com TRISENOX® deve ser descontinuado antes do final programado da terapia, a qualquer momento em que seja observada hepatotoxicidade de grau 3 ou superior nos Critérios de Toxicidade Comuns do *National Cancer Institute*. Assim que a bilirrubina e/ou SGOT e/ou fosfatase alcalina forem reduzidos para menos de 4 vezes o nível superior normal, o tratamento com TRISENOX® deve ser retomado com 50% da dose anterior durante os primeiros 7 dias. Posteriormente, na ausência de agravamento da toxicidade anterior, TRISENOX® deve ser reiniciado na dosagem completa. Em caso de reaparecimento da hepatotoxicidade, TRISENOX® deve ser descontinuado definitivamente.

Hiperleucocitose: O tratamento com TRISENOX® tem sido associado com o desenvolvimento de hiperleucocitose ($>10 \times 10^3/L$) em alguns pacientes com LPA recidivante/refratária. Não parece ter havido uma relação entre as contagens basais de leucócitos e o desenvolvimento de hiperleucocitose, nem foi verificado uma correlação entre as contagens basais de leucócitos e as contagens máximas de leucócitos. A hiperleucocitose nunca foi tratada com quimioterapia adicional e resulta com a continuidade de

TRISENOX®. As contagens de leucócitos durante a consolidação não foram tão elevadas como no tratamento de indução e foram entre $< 10 \times 10^3/L$, exceto no caso de um paciente que apresentou uma contagem de leucócitos de $22 \times 10^3/L$ durante a consolidação. Vinte pacientes (50%) tiveram leucocitose, contudo, em todos os pacientes a contagem de leucócitos estava em declínio ou foi normalizada com a remissão da medula óssea e não foram necessárias quimioterapia citotóxica, nem leucoferese.

Em pacientes recentemente diagnosticados com ALP de risco baixo a intermediário foi desenvolvida leucocitose durante a terapêutica de indução em 35 de 74 (47%) pacientes (vide seção 9). No entanto, todos os casos foram tratados com sucesso com terapia de hidroxureia.

Em pacientes com ALP recém-diagnosticados e recidivantes/refratários que desenvolvem leucocitose sustentada após o início da terapia, deve ser administrada hidroxureia. A hidroxureia deve ser continuada com uma determinada dose para manter a contagem de leucócitos $\leq 10 \times 10^3/\mu l$ e subsequentemente reduzida.

Recomendação para início de hidroxureia

$> 50 \times 10^3 / \mu l$ 1000 mg quatro vezes ao dia

$> 50 \times 10^3 / \mu l$ 1000 mg quatro vezes ao dia

$> 50 \times 10^3 / \mu l$ 1000 mg quatro vezes ao dia

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

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

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

Uso na população pediátrica: São limitados os dados clínicos relativos à utilização pediátrica de TRISENOX®. Obteve-se uma resposta completa em 5 dos 7 pacientes com idade inferior a 18 anos (idades compreendidas entre 5 e 16 anos) que foram tratados com TRISENOX® na dose recomendada de 0,15 mg/kg/dia. A segurança e eficácia do tratamento com TRISENOX® em crianças abaixo de 4 anos de idade ainda não foi estudada.

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

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas: TRISENOX® não tem ou tem uma influência negligenciável sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

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

Categoria de risco na gravidez: D

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

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Fertilidade e Gravidez

É recomendado realizar testes de gravidez em mulheres com potencial para engravidar antes do início do tratamento com TRISENOX®.

Demonstrou-se que trióxido de arsênio é embriotóxico e teratogênico em estudos com animais. Não existem estudos em mulheres grávidas que utilizaram TRISENOX®. Se este medicamento for utilizado durante a gravidez ou se a paciente engravidar durante a administração deste produto, esta deve ser informada do potencial risco para o feto. Devido ao risco genotóxico dos compostos de arsênio, as mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com TRISENOX® e por 6 meses após o término do tratamento. Os homens devem utilizar métodos contraceptivos eficazes e serem aconselhados a não procriar enquanto estiverem recebendo TRISENOX® e por 3 meses após o término do tratamento.

Não existem estudos em mulheres grávidas que utilizaram TRISENOX®. O trióxido de arsênio demonstrou ser embriotóxico e teratogênico em estudos com animais. Se este medicamento for utilizado durante a gravidez ou se a paciente engravidar durante a administração deste produto, esta deve ser informada do potencial risco para o feto. O arsênio é excretado no leite humano. Dado o potencial de TRISENOX® para reações adversas graves em lactentes, a amamentação deve ser suspensa antes, durante e por duas semanas após a sua administração.

Lactação:

O arsênio é também excretado no leite humano. Dado o potencial de TRISENOX® para reações adversas graves em lactentes (bebês e crianças), o aleitamento deve ser suspenso antes e por duas semanas após a última dose de TRISENOX®.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram formalmente avaliadas as interações farmacocinéticas entre TRISENOX® (trióxido de arsênio) e outros medicamentos terapêuticos. Espera-se uma prolongação do intervalo QT/QTc durante o tratamento com TRISENOX® (trióxido de arsênio) e relatou-se “*torsade de pointes*” e bloqueios cardíacos totais. Nos pacientes que se encontram medicados ou que utilizaram medicamentos que provocam hipocalcemia ou hipomagnesemia, tais como diuréticos ou anfotericina B, o risco de ocorrência de “*torsade de pointes*” poderá ser mais elevado. Deverão tomar-se precauções quando TRISENOX® (trióxido de arsênio) 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. A informação adicional sobre agentes que prolongam o intervalo QT, encontra-se em Advertências e Precauções. A influência de TRISENOX® na eficácia de outros medicamentos antileucêmicos ainda é desconhecida.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

TRISENOX® (trióxido de arsênio) apresenta prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação, devendo ser armazenado em temperatura ambiente (15° a 30°C). Proteger da luz. Não congelar.

Depois de diluído, o produto é química e fisicamente estável durante 24 horas em temperatura ambiente (15° a 30°C) e durante 72 horas em temperatura de refrigeração (2° a 8°C).

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve 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°C e 8°C, a menos que a diluição tenha sido realizada em local em condições assépticas controladas e validadas.

Número de lote e datas de fabricação: vide embalagem.

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

A solução para diluição para infusão de TRISENOX® (trióxido de arsênio) apresenta-se em frascos-ampola de vidro como uma solução clara e incolor, essencialmente livre de partículas.

Não utilize TRISENOX® (trióxido de arsênio) caso detecte partículas suspensas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

TRISENOX® (trióxido de arsênio) deve ser administrado por infusão intravenosa ao longo de 1-2 horas. A infusão pode ser estendida para até 4 horas, caso sejam observadas reações vasomotoras. Não é necessária a colocação de um cateter venoso central.

Os pacientes devem ser hospitalizados no início do tratamento devido aos sintomas da própria doença e para assegurar uma monitorização adequada. O trióxido de arsênio deve ser administrado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de leucemias agudas. A mesma dose é recomendada para adultos e idosos.

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

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

Preparação de TRISENOX®

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

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

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

Posologia:

Leucemia promielocítica aguda (LPA) de risco baixo ou intermediário recém-diagnosticada

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: TRISENOX® deve ser administrado intravenosamente a uma dose de 0,15 mg/kg/dia, 5 dias por semana. O Tratamento deve ser continuado por 4 semanas, num total de 4 ciclos (4 semanas de intervalo entre cada ciclo) em combinação com ácido all-trans-retinóico.

Leucemia promielocítica aguda recidiva/refratária (LPA)

Regime para o tratamento de indução: O trióxido de arsênio deve ser administrado por via intravenosa em uma dose fixa de 0,15 mg/kg/dia dada diariamente até a remissão da medula óssea ser alcançada (menos de 5% de blastos presentes na medula óssea celular sem evidência de células leucêmicas). A dose total de indução não deve exceder 60 doses.

Regime de consolidação: O tratamento de consolidação deve começar 3 a 4 semanas após a conclusão da terapia de indução. O trióxido de arsênio deve ser administrado por via intravenosa na dose de 0,15 mg/kg/dia para 25 doses administradas 5 dias por semana, seguido por 2 dias de interrupção, repetido por 5 semanas.

Atraso, modificação e reinicialização da dose

Ajuste de dose para prolongamento QT

Para QTc maior que 500 msec, retarde o trióxido de arsênio e corrija qualquer hipocalcemia e/ou hipomagnesemia para os níveis-alvo mínimos de 4 mEq/L e 1,8 mg/dL, respectivamente. Retome o trióxido de arsênio assim que os níveis de eletrólitos forem corrigidos e o QTc regredir para menos de 460 msec. Se possível, os medicamentos concomitantes que prolongam o intervalo QT devem ser descontinuados.

Ajuste de dose para reações adversas não hematológicas

Se ocorrer uma reação adversa não hematológica grave (como toxicidade neurológica ou dermatológica), retarde a infusão de trióxido de arsênio até que o evento seja resolvido (\leq Grau 1).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas relacionadas aos Critérios Comuns de Toxicidade (CCT) de graus 3 e 4 ocorreram em 37% dos pacientes com leucemia promielocítica aguda (LPA) recidivante/refratária em ensaios clínicos. As reações notificadas com mais frequência foram hiperglicemia, hipocalcemia, neutropenia e aumento da alanina aminotransferase (ALT). Leucocitose ocorreu em 50% dos pacientes com LPA recidivante/refratária, conforme determinado por avaliações hematológicas, em vez de relatos de eventos adversos

As reações adversas graves foram comuns (1-10%) e esperadas na população em LPA recidivante/refratária. Essas reações adversas graves atribuídas ao trióxido de arsênio incluíram síndrome de diferenciação da LPA (3), leucocitose (3), prolongamento do intervalo QT (4, 1 com torsade de pointes), fibrilação atrial/vibração atrial (1), hiperglicemia (2) e uma variedade de reações adversas graves relacionadas com hemorragia, infecções, dor, diarreia e náusea.

Em geral, os eventos adversos emergentes do tratamento tendem a diminuir com o tempo, em pacientes com LPA recidivante/refratária, talvez explicados pela melhora da doença de base. Os pacientes tendem a tolerar o tratamento de consolidação e manutenção com menos toxicidade do que na indução. Isso se deve provavelmente à confusão dos eventos adversos com os sintomas ocasionados pela doença de base não controlada no início do curso do tratamento, e pelo número de medicamentos concomitantes necessários para controlar os sintomas e a morbidade.

Em um estudo multicêntrico de não inferioridade de fase 3, comparando todo o ácido trans retinóico (ATRA) somado à quimioterapia, com ATRA somado ao trióxido de arsênio em pacientes recém-diagnosticados com LPA de risco baixo a intermediário (Estudo LPA0406; vide seção 3), reações adversas graves incluindo toxicidade hepática, trombocitopenia, neutropenia e prolongamento do intervalo QTc foram observados em pacientes tratados com o trióxido de arsênio.

Listagem de reações adversas

As seguintes reações adversas foram notificadas no estudo LPA0406 em pacientes recentemente diagnosticados e em ensaios clínicos e/ou experiência pós-comercialização em pacientes com LPA recidivante/refratária. As reações adversas estão listadas abaixo como o termo MedDRA escolhido e estão divididos por Classe de Sistema Órgão, bem como pelas frequências observadas durante os ensaios clínicos com TRISENOX® em 52 pacientes com LPA recidivante/refratária.

As reações adversas listadas abaixo são classificadas de acordo com a Classe de Sistema Órgão, e estão classificadas pela frequência segundo as seguintes convenções: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); desconhecida (frequência não pode ser estimada com base nos dados disponíveis).

Infecções e infestações

Comum: Herpes zoster*

Desconhecida: Sepsis*, Pneumonia

Doenças do sangue e do sistema linfático

Comum: Neutropenia febril*, Leucocitose*, Neutropenia*, Pancitopenia, Trombocitopenia*, Anemia

Desconhecida: Leucopenia*, Linfopenia.

Doenças do metabolismo e nutrição

Muito Comum: Hiperglicemia*, Hipocalemia*, Hipomagnesemia

Comum: Hipernatremia*, Cetoacidose*, Hipermagnesemia*

Desconhecida: Desidratação, Retenção de fluidos

Distúrbios psiquiátricos

Desconhecida: Estado confusional*

Doenças do sistema nervoso

Muito comum: Parestesia*, Tontura*, Dor de cabeça

Comum: Convulsão*

Desconhecida: Encefalopatia, encefalopatia de Wernicke

Desordens oculares

Comum: Visão turva*

Distúrbios cardíacos

Muito Comum: Taquicardia*

Comum: Derrame pericárdico*, Extrasístoles ventriculares

Desconhecida: Insuficiência cardíaca, Taquicardia ventricular

Desordens vasculares

Comum: Vasculite*, Hipotensão

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito comum: Síndrome de diferenciação, Dispneia*

Comum: Hipóxia*, Derrame pleural*, Dor pleurítica*, Hemorragia alveolar pulmonar*

Desconhecida: Pneumonite

Problemas gastrointestinais

Muito comum: Diarreia*, Vômito, Náusea*

Comum: Dor abdominal*

Desconhecida: Dor abdominal superior*

Afeções do tecido cutâneo e subcutâneo

Muito comum: Prurido*, Erupção cutânea

Comum: Eritema*, Edema facial*

Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos

Muito comum: Mialgia*

Comum: Artralgia*, Dor óssea*

Desconhecida: Dor nos membros*, Dor nas costas*

Doenças renais e urinárias

Comum: Insuficiência renal*

Distúrbios gerais e condições no local de administração

Muito Comum: Pirexia*, Dor*, Fadiga*, Edema*

Comum: Dor no peito*, Calafrios

Investigações

Muito comum: Aumento da alanina aminotransferase*, Aumento da aspartato aminotransferase*, Intervalo QT prolongado em eletrocardiograma*

Comum: Hiperbilirrubinemia*, Aumento da creatinina sanguínea, Aumento de peso*

Desconhecida: Aumento da gama-glutamilttransferase (GGT)**, Biópsia da medula óssea anormal*, Diminuição do magnésio no sangue*, Aumento da bilirrubina no sangue*

* Reações adversas de grau 3/4 de dados de ensaios clínicos disponíveis (107 pacientes - todos os pacientes no banco de dados clínico, independentemente da indicação em 15 de outubro de 1999).

** No estudo CALGB C9710, 2 casos de grau ≥ 3 aumento de GGT foram relatados entre os 200 pacientes que receberam ciclos de consolidação de TRISENOX® (ciclo 1 e ciclo 2) versus nenhum no grupo de controle.

A trombose (frequência desconhecida) é um evento que pode ser observado em pacientes com LPA, independentemente do regime de tratamento.

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de diferenciação

Durante o tratamento com TRISENOX®, 14 dos 52 pacientes nos estudos de LPA no cenário de recidiva tiveram um ou mais sintomas da síndrome de diferenciação de LPA, caracterizada por febre, dispneia, ganho de peso, infiltrados pulmonares e derrames pleurais ou pericárdicos, com ou sem leucocitose (vide seção 5). Vinte e sete pacientes apresentaram leucocitose (leucócitos $\geq 10 \times 10^3 / \mu\text{l}$) durante a indução, 4 dos quais tinham valores acima de $100.000 / \mu\text{l}$. As contagens de leucócitos basais não se correlacionaram com o desenvolvimento de leucocitose no estudo, e as contagens de leucócitos durante a terapia de consolidação não foram tão altas quanto durante a indução. Nestes estudos, a leucocitose não foi tratada com medicamentos quimioterápicos. Os medicamentos utilizados frequentemente para diminuir a contagem de leucócitos exacerbam as toxicidades associadas à leucocitose, e nenhuma abordagem padrão se mostrou eficaz. Um paciente tratado sob um programa de uso compassivo foi à óbito por infarto cerebral devido a um rápido aumento da leucocitose, após tratamento com medicamentos quimioterápicos para diminuir a contagem de leucócitos. A observação clínica é a abordagem recomendada com intervenção apenas em casos selecionados.

A mortalidade nos estudos clínicos de LPA recidivante/refratária de hemorragia associada à coagulação intravascular disseminada (CID) foi muito comum ($> 10\%$), o que é consistente com a mortalidade precoce relatada na literatura.

Em pacientes recém-diagnosticados com LPA de risco baixo a intermediário, a síndrome de diferenciação foi observada em 19%, incluindo 5 casos graves.

Na experiência pós-comercialização, uma síndrome de diferenciação, como a síndrome do ácido retinóico, também foi relatada para o tratamento de outras doenças malignas além de LPA com TRISENOX®.

Prolongamento do intervalo QT

O trióxido de arsênio pode causar prolongamento do intervalo QT (ver seção 5). O prolongamento do intervalo QT pode levar a uma arritmia ventricular do tipo torsade de pointes, que pode ser fatal. O risco de torsade de pointes está relacionado com a extensão do prolongamento QT, administração concomitante de medicamentos que prolongam o intervalo QT, histórico de torsade de pointes, prolongamento do intervalo QT pré-existente, insuficiência cardíaca congestiva, administração de diuréticos poupadores de potássio ou outras condições que resultam em hipocalcemia ou hipomagnesemia. Um paciente no estudo principal de LPA (recebendo vários medicamentos concomitantes, incluindo anfotericina B) apresentou torsade de pointes assintomática durante a terapia de indução para LPA recidivante com trióxido de arsênio. Ela entrou em consolidação sem mais evidências de prolongamento do intervalo QT.

Quarenta por cento dos pacientes (16 de 40 pacientes) tratados com trióxido de arsênio no estudo principal de LPA apresentaram pelo menos um prolongamento do intervalo corrigido QT (QTc) maior que 500 msec. O prolongamento do QTc foi observado entre 1 e 5 semanas após a infusão de trióxido de arsênio e, então, retornou aos valores basais ao final de 8 semanas após a infusão de trióxido de arsênio.

Em pacientes recém-diagnosticados com LPA de risco baixo a intermediário, o prolongamento do intervalo QTc foi observado em 15,6%. Em um paciente, o tratamento de indução foi interrompido devido ao prolongamento grave do intervalo QTc e anormalidades eletrolíticas no dia 3.

Neuropatia periférica

A neuropatia periférica, caracterizada por parestesia/disestesia, é um efeito comum e bem conhecido do arsênio. Apenas 2 pacientes com LPA recidivante/refratária descontinuaram o tratamento precocemente devido a esse evento adverso e um passou a receber TRISENOX® adicional em um protocolo subsequente. Quarenta e quatro por cento dos pacientes com LPA recidivante/refratária apresentaram sintomas que podem estar associados à neuropatia; a maioria foi leve a moderada e foi reversível após a interrupção do tratamento com TRISENOX®.



Hepatotoxicidade (graus 3-4)

Em pacientes recém-diagnosticados com risco baixo a intermediário de LPA, 63,2% desenvolveram efeitos tóxicos hepáticos de grau 3 ou 4 durante o tratamento de indução ou consolidação com TRISENOX® em combinação com ATRA. No entanto, os efeitos tóxicos foram resolvidos com a descontinuação temporária de TRISENOX®, ATRA ou ambos (ver secção 5).

Toxicidade hematológica e gastrointestinal

Em pacientes recém-diagnosticados com LPA de risco baixo a intermediário, toxicidade gastrointestinal, neutropenia de grau 3 ou 4 e trombocitopenia de grau 3 ou 4 ocorreram, no entanto, estes foram 2,2 vezes menos frequentes em pacientes tratados com TRISENOX® em combinação com ATRA em comparação com pacientes tratados com ATRA + quimioterapia.

Lista de reações adversas provenientes de relatos pós-comercialização

Doenças do sangue e do sistema linfático

Desconhecida: Anemia, Pancitopenia, Linfopenia.

Distúrbios cardíacos

Desconhecida: Extrassístoles ventriculares em associação com prolongamento QT, Taquicardia ventricular em associação com prolongamento QT

Distúrbios vasculares

Desconhecida: Hipotensão

Distúrbios gastrointestinais

Desconhecida: Vômito

Distúrbios do sistema nervoso

Desconhecida: Dor de cabeça, Neuropatia periférica, Encefalopatia

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Desconhecida: Síndrome de diferenciação, como a síndrome do ácido retinóico, foi relatada com o uso de trióxido de arsênio para o tratamento de outras doenças malignas que não LPA

Investigações

Desconhecida: Aumento da creatinina sérica, Aumento da gama-glutamilttransferase

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema Vigimed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Caso apareçam sintomas sugestivos de toxicidade aguda grave com arsênio (p.ex. convulsões, fraqueza muscular e confusão), TRISENOX® (trióxido de arsênio) deve ser imediatamente suspenso e a terapia com medicamentos quelantes deve ser considerada. Um protocolo convencional para intoxicação aguda por arsênico inclui dimercaprol administrado na dose de 3 mg/kg por via intramuscular a cada 4 horas até que qualquer toxicidade imediatamente ameaçadora à vida tenha diminuído. Posteriormente, pode ser administrada penicilamina na dose de 250 mg por via oral, até uma frequência máxima de quatro vezes por dia (≤ 1 grama por dia).

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



DIZERES LEGAIS

MS nº: 1.5573.0037

Farm. Resp.: Fernanda de Carvalho Ferreira Manfredini - CRF-SP nº: 61.972

Fabricado por:

Baxter Oncology GmbH
Halle - Alemanha

Importado por:

Teva Farmacêutica Ltda.
Av. Guido Caloi, 1935 - Prédio B - 1º Andar
São Paulo - SP
CNPJ nº 05.333.542/0001-08

Atendimento ao Consumidor:

SAC Teva 0800-777-8382
www.tevabrasil.com.br

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

BU_10

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 10/04/2023



TRISENOX[®]
(trióxido de arsênio)

Teva Farmacêutica Ltda.
Solução para diluição para infusão
2 mg/mL

BULA DO PROFISSIONAL DA SAÚDE

Produto embalado em Sindan

TRISENOX®
trióxido de arsênio
2mg/mL

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição para infusão.

TRISENOX® (trióxido de arsênio) é apresentado em embalagem contendo 10 frascos-ampola de 6 mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de TRISENOX® (trióxido de arsênio) contém:

trióxido de arsênio 2 mg

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TRISENOX® (trióxido de arsênio) é indicado para indução da remissão e consolidação em pacientes adultos com:

- Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) de risco baixo a intermediário (contagem de leucócitos, $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) recentemente diagnosticada, caracterizada pela presença da translocação t(15; 17) e/ou pela presença do gene da leucemia promielocítica/receptor alfa do ácido retinoico (PML/RAR-alfa), em combinação com ácido all-trans-retinoico.
- Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) recidivante/refratária (o tratamento anterior deve ter incluído um retinoide e quimioterapia) caracterizada pela presença da translocação t(15; 17) e/ou pela presença do gene da leucemia promielocítica/receptor alfa do ácido retinoico (PML/RAR-alfa).

A taxa de resposta de outros subtipos de leucemia mieloide aguda ao trióxido de arsênio não foi examinada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Pacientes com LPA de risco baixo a intermediário recentemente diagnosticados:

TRISENOX® (trióxido de arsênio) foi investigado em 77 pacientes recém-diagnosticados com LPA de risco baixo a intermediário, em um estudo clínico de Fase 3 controlado, randomizado e de não inferioridade comparando a eficácia e segurança de TRISENOX® combinado com ácido all-trans-retinoico (ATRA) com ATRA + quimioterapia (por exemplo, idarrubicina e mitoxantrona) (Estudo APL0406). Foram incluídos pacientes com LPA recém-diagnosticado confirmado pela presença da translocação t(15; 17) ou do gene PML-RAR α por RT-PCR ou distribuição de corpos nucleares PML em células leucêmicas. Não há dados disponíveis em pacientes com translocações variantes como t(11; 17) (PLZF/RAR α). Pacientes com arritmias significativas, anormalidades de ECG [síndrome do QT longo congênito, história ou presença de taquiarritmia ventricular ou atrial significativa, bradicardia em repouso clinicamente significativa (<50 batimentos por minuto), QTc > 450 msec na triagem ECG, bloqueio do ramo direito mais hemibloqueio anterior esquerdo, bloqueio bifascicular] ou neuropatia foram excluídos do estudo. Os pacientes no grupo de tratamento com ATRA + TRISENOX® receberam ATRA oral a 45 mg/m² por dia e TRISENOX® IV a 0,15 mg/kg por dia até a remissão completa (RC). Durante a consolidação, ATRA foi administrado na mesma dose por 15 dias a cada 2 semanas, num total de 7 ciclos, e TRISENOX® foi administrado na mesma dose 5 dias por semana, por 4 semanas, num total de 4 ciclos de 8 semanas (4 semanas de intervalo entre cada ciclo). Os pacientes no grupo de tratamento com ATRA + quimioterapia receberam idarrubicina IV a 12 mg/m² nos dias 2, 4, 6 e 8 e ATRA oral a 45 mg/m² diariamente até RC. Durante a consolidação, os pacientes receberam idarrubicina a 5 mg/m² nos dias 1 a 4 e ATRA a 45 mg/m² diariamente por 15 dias, então mitoxantrona IV a 10 mg/m² nos dias 1 a 5 e ATRA novamente a 45 mg/m² diariamente por 15 dias e, finalmente, uma dose única de idarrubicina a 12 mg/m² e ATRA a 45 mg/m² diariamente por 15 dias. Cada curso de consolidação foi iniciado na recuperação hematológica do curso anterior, definido como contagem absoluta de neutrófilos >1,5 × 10⁹/L e plaquetas >100 × 10⁹/L. Os pacientes no grupo de tratamento de ATRA + quimioterapia também receberam tratamento de manutenção por até 2 anos, consistindo em 6-mercaptopurina oral a 50 mg/m² por dia, metotrexato intramuscular a 15 mg/m² por semana e ATRA a 45 mg/m² por dia por 15 dias a cada 3 meses.

Os principais resultados de eficácia estão resumidos na tabela a seguir:

<i>Endpoint</i>	ATRA + TRISENOX® (n = 77) [%]	ATRA + Quimioterapia (n = 79) [%]	Intervalo de confiança (IC)	Valor de <i>p</i>
Sobrevivência livre de eventos em 2 anos (SLE)	97	86	95% de IC para a diferença, 2-22 %	$p < 0,001$ para não inferioridade $p = 0,02$ para superioridade ATRA + TRISENOX
Remissão Hematológica Completa (RHC)	100	95		$p = 0,12$
Sobrevida Global em 2 anos (SG)	99	91		$p = 0,02$
Sobrevida livre de doença em 2 anos (SLD)	97	90		$p = 0,11$
Incidência cumulativa de recidiva em 2 anos (ICR)	1	6		$p = 0,24$

LPA = Leucemia Promielocítica Aguda; ATRA = ácido all-*trans*-retinoico

LPA recidivante/refratária

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

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

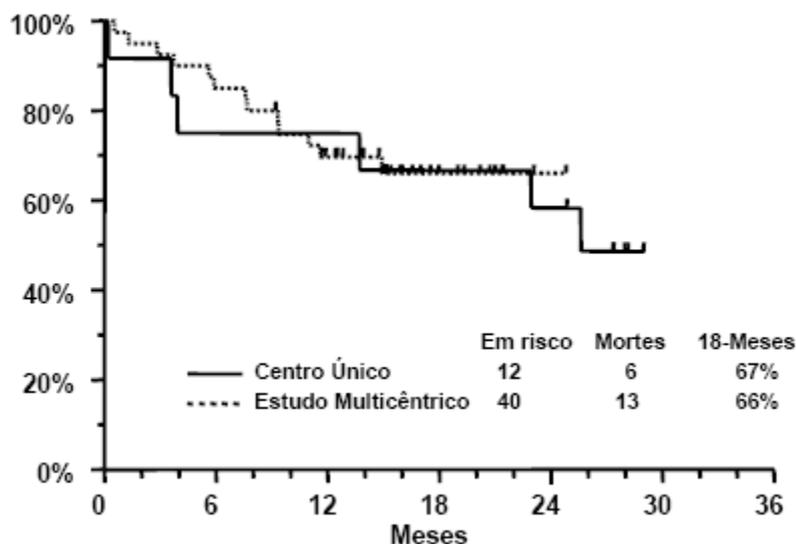
Os pacientes do estudo realizado em um único centro recidivaram após 1-6 regimes terapêuticos prévios e 2 pacientes recidivaram após um transplante de células tronco. A média de idade dos pacientes foi de 33 anos (idades compreendidas entre os 9 e os 75 anos), incluindo 2 pacientes pediátricos (< 18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

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

Os resultados estão resumidos na tabela a seguir.

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

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



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

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo Farmacoterapêutico: Outros agentes neoplásicos
Código ATC: L01XX27

Propriedades Farmacodinâmicas

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

Propriedades Farmacocinéticas

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

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

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

Distribuição

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

Metabolismo

Os metabólitos pentavalentes [ácido monometilarsônico (MMAV) e ácido dimetilarsínico (DMAV)] aparecem lentamente no plasma (aproximadamente 10 a 24 horas após a primeira administração do trióxido de arsênio) e, devido a uma longa meia-vida, acumulam-se mais no organismo após doses múltiplas que o arsênio trivalente. Os metabólitos pentavalentes encontram-se em baixos níveis no plasma. A extensão do acúmulo destes metabólitos é dose-dependente. Este acúmulo varia de aproximadamente 1,4 a 8 vezes após doses múltiplas em comparação com a administração de dose única.

Eliminação

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

TRISENOX® (trióxido de arsênio) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer componente da sua fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Síndrome de ativação dos leucócitos (Síndrome de diferenciação da LPA): Vinte e sete por cento dos pacientes com LPA tratados com TRISENOX® (trióxido de arsênio) apresentaram sintomas semelhantes a uma síndrome designada por Leucemia Promielocítica Aguda do Ácido Retinoico ou Síndrome de diferenciação da LPA, caracterizada por febre, dispneia, aumento de peso, infiltração pulmonar e efusões pleurais ou pericárdicas, com ou sem leucocitose. Esta síndrome pode ser fatal. Em pacientes recém-diagnosticados com LPA tratados com trióxido de arsênio e todo ácido trans retinóico (ATRA), a síndrome de diferenciação de LPA foi observada em 19%, incluindo 5 casos graves. O tratamento desta síndrome não se encontra ainda bem estudado, mas têm sido utilizadas doses elevadas de esteroides, quando se suspeita da síndrome de diferenciação da LPA, que parece atenuar os sinais e sintomas.

Assim que surgem os primeiros sinais indicativos da síndrome (febre inexplicável, dispneia e/ou aumento de peso, alterações na ausculta torácica ou anomalias radiográficas), deverão ser imediatamente administradas doses elevadas de esteroides (dexametasona 10 mg por via intravenosa, duas vezes por dia), independentemente da contagem leucocitária e devem ser mantidas durante pelo menos 3 dias, ou mais, até os sinais e sintomas diminuírem. Se clinicamente justificado ou necessário, a terapia diurética concomitante também é recomendada. Na maioria dos pacientes, não é necessário interromper a terapêutica com TRISENOX® durante o tratamento da síndrome de diferenciação da LPA. Assim que os sinais e sintomas diminuírem, o tratamento com TRISENOX® pode ser retomado com 50% da dose anterior durante os primeiros 7 dias. Posteriormente, na ausência de agravamento da toxicidade anterior, TRISENOX® pode ser reiniciado na dosagem completa. Em caso de reaparecimento dos sintomas TRISENOX® deve ser reduzido para a posologia anterior. Para prevenir o desenvolvimento da síndrome de diferenciação LPA durante o tratamento de indução, prednisona (0,5 mg/kg de peso corporal por dia durante o tratamento de indução) pode ser administrada a partir do dia 1 da aplicação de TRISENOX® até o final da terapia de indução em pacientes com LPA. A adição de quimioterapia ao tratamento com esteroides não é recomendada, já que não existe experiência da administração de esteroides e quimioterapia durante o tratamento da síndrome de ativação dos leucócitos devido ao TRISENOX®. A experiência pós-comercialização sugere que uma síndrome similar pode ocorrer

em pacientes com outros tipos de malignidades. A monitoração e o tratamento destes doentes devem ser efetuados conforme descrito anteriormente.

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

O risco de “torsade de pointes” está relacionado com a extensão do prolongamento QT, com a administração concomitante de medicamentos que prolongam o intervalo QT, como é o caso dos antiarrítmicos de classe Ia e III (p.ex. quinidina, amiodarona, sotalol), antipsicóticos (p.ex. tioridazina), antidepressivos (p.ex. amitriptilina), antibióticos macrolídeos (p.ex. eritromicina), anti-histamínicos (p.ex. terfenadina e astemizol), alguns antibióticos quinolonas (p.ex. esparfloxacina) e outros fármacos individuais que aumentam o intervalo QT (p.ex. cisaprida). Também está relacionado a antecedentes de “torsade de pointes”, prolongamento do intervalo QT pré-existente, insuficiência cardíaca congestiva, administração de diuréticos eliminadores do potássio, anfotericina B ou outras situações que possam resultar em hipocalcemia ou hipomagnesemia. Em ensaios clínicos, 40% dos pacientes tratados com TRISENOX® tiveram pelo menos um prolongamento de intervalo QT corrigido (QTc) superior a 500 msec. O prolongamento do QTc foi observado entre 1 e 5 semanas após a infusão de TRISENOX® e depois voltou ao valor inicial ao fim de 8 semanas após a infusão de TRISENOX®. Um paciente (que recebeu múltiplos medicamentos concomitantes, incluindo a anfotericina B) teve “torsade de pointes” assintomática durante a terapêutica de indução de uma recidiva de LPA com trióxido de arsênio. Ela entrou em consolidação sem mais evidências de prolongamento do intervalo QT. Em pacientes com LPA recentemente diagnosticados, 15,6% apresentaram prolongamento do QTc com trióxido de arsênio em combinação com ATRA (vide seção 9). Em um paciente recém-diagnosticado, o tratamento de indução foi encerrado devido ao prolongamento grave do intervalo QTc e anormalidades eletrolíticas no dia 3 do tratamento de indução.

Recomendações de monitoração do ECG e eletrolíticas: Antes de iniciar a terapêutica com TRISENOX® deve ser efetuado um ECG de 12 derivações e avaliar os eletrólitos séricos (potássio, cálcio e magnésio) e a creatinina; as alterações eletrolíticas pré-existentes devem ser corrigidas e, se possível, suspenso os medicamentos que podem prolongar o intervalo QT. Os pacientes com fatores de risco para o prolongamento do QTc ou com fatores de risco para “torsades de pointes” devem ser monitorizados continuamente (ECG). Devem ser implementadas as medidas corretivas para o QTc superior a 500 msec e o QTc deve ser reavaliado com ECGs seriados antes de se considerar a utilização de TRISENOX®. Durante a terapêutica com TRISENOX®, as concentrações de potássio devem estar acima de 4 mEq/L e as concentrações de magnésio mantidas acima de 1,8 mg/dL. Os pacientes que atingem um valor absoluto para o intervalo QT > 500 msec devem ser reavaliados e deve-se tomar ações imediatas para corrigir os fatores de risco concomitantes, se existirem, enquanto se avalia o risco/benefício da continuação versus a suspensão da terapêutica com TRISENOX®. A reposição eletrolítica agressiva de potássio e magnésio deve ser instituída. Em caso de síncope ou de ocorrência de taquicardia ou arritmia, o paciente deve ser hospitalizado e monitorado continuamente, os eletrólitos séricos devem ser avaliados. A terapêutica com TRISENOX® deve ser temporariamente suspensa até o intervalo QTc voltar para abaixo de 460 msec, as alterações eletrolíticas estarem corrigidas e a síncope e os batimentos cardíacos irregulares desaparecerem. Após a recuperação, o tratamento deve ser retomado com 50% da dose diária anterior. Se o prolongamento do QTc não voltar a ocorrer nos 7 dias após o reinício do tratamento com a dose reduzida, o tratamento com TRISENOX® pode ser retomado com 0,11 mg/kg de peso corporal por dia durante uma segunda semana. A dose diária pode ser aumentada para 100% da dose original se nenhum prolongamento ocorrer. Não existem dados quanto ao efeito de TRISENOX® sobre o intervalo QTc durante a infusão. Deverão ser efetuados eletrocardiogramas duas vezes por semana e com maior frequência em pacientes clinicamente instáveis, durante a indução e a consolidação.

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

Hepatotoxicidade (grau 3 ou superior): Em pacientes recentemente diagnosticados com LPA de risco baixo a intermediário, 63,2% desenvolveram efeitos tóxicos hepáticos de grau 3 ou 4 durante o tratamento de indução ou consolidação com trióxido de arsênio em combinação com ATRA (vide seção 9). No entanto, os efeitos tóxicos foram resolvidos com a descontinuação temporária de trióxido de arsênio, ATRA ou ambos. O tratamento com TRISENOX® deve ser descontinuado antes do final programado da terapia, a qualquer momento em que seja observada hepatotoxicidade de grau 3 ou superior nos Critérios de Toxicidade Comuns do *National Cancer Institute*. Assim que a bilirrubina e/ou SGOT e/ou fosfatase alcalina forem reduzidos para menos de 4 vezes o nível superior normal, o tratamento com TRISENOX® deve ser retomado com 50% da dose anterior durante os primeiros 7 dias. Posteriormente, na ausência de agravamento da toxicidade anterior, TRISENOX® deve ser reiniciado na dosagem completa. Em caso de reaparecimento da hepatotoxicidade, TRISENOX® deve ser descontinuado definitivamente.

Hiperleucocitose: O tratamento com TRISENOX® tem sido associado com o desenvolvimento de hiperleucocitose ($>10 \times 10^3/L$) em alguns pacientes com LPA recidivante/refratária. Não parece ter havido uma relação entre as contagens basais de leucócitos e o desenvolvimento de hiperleucocitose, nem foi verificado uma correlação entre as contagens basais de leucócitos e as contagens máximas de leucócitos. A hiperleucocitose nunca foi tratada com quimioterapia adicional e resulta com a continuidade de

TRISENOX®. As contagens de leucócitos durante a consolidação não foram tão elevadas como no tratamento de indução e foram entre $< 10 \times 10^3/L$, exceto no caso de um paciente que apresentou uma contagem de leucócitos de $22 \times 10^3/L$ durante a consolidação. Vinte pacientes (50%) tiveram leucocitose, contudo, em todos os pacientes a contagem de leucócitos estava em declínio ou foi normalizada com a remissão da medula óssea e não foram necessárias quimioterapia citotóxica, nem leucoferese.

Em pacientes recentemente diagnosticados com ALP de risco baixo a intermediário foi desenvolvida leucocitose durante a terapêutica de indução em 35 de 74 (47%) pacientes (vide seção 9). No entanto, todos os casos foram tratados com sucesso com terapia de hidroxureia.

Em pacientes com ALP recém-diagnosticados e recidivantes/refratários que desenvolvem leucocitose sustentada após o início da terapia, deve ser administrada hidroxureia. A hidroxureia deve ser continuada com uma determinada dose para manter a contagem de leucócitos $\leq 10 \times 10^3/\mu l$ e subsequentemente reduzida.

Recomendação para início de hidroxureia

$> 50 \times 10^3 / \mu l$ 1000 mg quatro vezes ao dia

$> 50 \times 10^3 / \mu l$ 1000 mg quatro vezes ao dia

$> 50 \times 10^3 / \mu l$ 1000 mg quatro vezes ao dia

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

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

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

Uso na população pediátrica: São limitados os dados clínicos relativos à utilização pediátrica de TRISENOX®. Obteve-se uma resposta completa em 5 dos 7 pacientes com idade inferior a 18 anos (idades compreendidas entre 5 e 16 anos) que foram tratados com TRISENOX® na dose recomendada de 0,15 mg/kg/dia. A segurança e eficácia do tratamento com TRISENOX® em crianças abaixo de 4 anos de idade ainda não foi estudada.

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

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas: TRISENOX® não tem ou tem uma influência negligenciável sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

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

Categoria de risco na gravidez: D

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

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Fertilidade e Gravidez

É recomendado realizar testes de gravidez em mulheres com potencial para engravidar antes do início do tratamento com TRISENOX®.

Demonstrou-se que trióxido de arsênio é embriotóxico e teratogênico em estudos com animais. Não existem estudos em mulheres grávidas que utilizaram TRISENOX®. Se este medicamento for utilizado durante a gravidez ou se a paciente engravidar durante a administração deste produto, esta deve ser informada do potencial risco para o feto. Devido ao risco genotóxico dos compostos de arsênio, as mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com TRISENOX® e por 6 meses após o término do tratamento. Os homens devem utilizar métodos contraceptivos eficazes e serem aconselhados a não procriar enquanto estiverem recebendo TRISENOX® e por 3 meses após o término do tratamento.

Não existem estudos em mulheres grávidas que utilizaram TRISENOX®. O trióxido de arsênio demonstrou ser embriotóxico e teratogênico em estudos com animais. Se este medicamento for utilizado durante a gravidez ou se a paciente engravidar durante a administração deste produto, esta deve ser informada do potencial risco para o feto. O arsênio é excretado no leite humano. Dado o potencial de TRISENOX® para reações adversas graves em lactentes, a amamentação deve ser suspensa antes, durante e por duas semanas após a sua administração.

Lactação:

O arsênio é também excretado no leite humano. Dado o potencial de TRISENOX® para reações adversas graves em lactentes (bebês e crianças), o aleitamento deve ser suspenso antes e por duas semanas após a última dose de TRISENOX®.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram formalmente avaliadas as interações farmacocinéticas entre TRISENOX® (trióxido de arsênio) e outros medicamentos terapêuticos. Espera-se uma prolongação do intervalo QT/QTc durante o tratamento com TRISENOX® (trióxido de arsênio) e relatou-se “*torsade de pointes*” e bloqueios cardíacos totais. Nos pacientes que se encontram medicados ou que utilizaram medicamentos que provocam hipocalcemia ou hipomagnesemia, tais como diuréticos ou anfotericina B, o risco de ocorrência de “*torsade de pointes*” poderá ser mais elevado. Deverão tomar-se precauções quando TRISENOX® (trióxido de arsênio) 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. A informação adicional sobre agentes que prolongam o intervalo QT, encontra-se em Advertências e Precauções. A influência de TRISENOX® na eficácia de outros medicamentos antileucêmicos ainda é desconhecida.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

TRISENOX® (trióxido de arsênio) apresenta prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação, devendo ser armazenado em temperatura ambiente (15° a 30°C). Proteger da luz. Não congelar.

Depois de diluído, o produto é química e fisicamente estável durante 24 horas em temperatura ambiente (15° a 30°C) e durante 72 horas em temperatura de refrigeração (2° a 8°C).

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve 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°C e 8°C, a menos que a diluição tenha sido realizada em local em condições assépticas controladas e validadas.

Número de lote e datas de fabricação: vide embalagem.

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

A solução para diluição para infusão de TRISENOX® (trióxido de arsênio) apresenta-se em frascos-ampola de vidro como uma solução clara e incolor, essencialmente livre de partículas.

Não utilize TRISENOX® (trióxido de arsênio) caso detecte partículas suspensas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

TRISENOX® (trióxido de arsênio) deve ser administrado por infusão intravenosa ao longo de 1-2 horas. A infusão pode ser estendida para até 4 horas, caso sejam observadas reações vasomotoras. Não é necessária a colocação de um cateter venoso central.

Os pacientes devem ser hospitalizados no início do tratamento devido aos sintomas da própria doença e para assegurar uma monitorização adequada. O trióxido de arsênio deve ser administrado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de leucemias agudas. A mesma dose é recomendada para adultos e idosos.

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

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

Preparação de TRISENOX®

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

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

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

Posologia:

Leucemia promielocítica aguda (LPA) de risco baixo ou intermediário recém-diagnosticada

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: TRISENOX® deve ser administrado intravenosamente a uma dose de 0,15 mg/kg/dia, 5 dias por semana. O Tratamento deve ser continuado por 4 semanas, num total de 4 ciclos (4 semanas de intervalo entre cada ciclo) em combinação com ácido all-trans-retinóico.

Leucemia promielocítica aguda recidiva/refratária (LPA)

Regime para o tratamento de indução: O trióxido de arsênio deve ser administrado por via intravenosa em uma dose fixa de 0,15 mg/kg/dia dada diariamente até a remissão da medula óssea ser alcançada (menos de 5% de blastos presentes na medula óssea celular sem evidência de células leucêmicas). A dose total de indução não deve exceder 60 doses.

Regime de consolidação: O tratamento de consolidação deve começar 3 a 4 semanas após a conclusão da terapia de indução. O trióxido de arsênio deve ser administrado por via intravenosa na dose de 0,15 mg/kg/dia para 25 doses administradas 5 dias por semana, seguido por 2 dias de interrupção, repetido por 5 semanas.

Atraso, modificação e reinicialização da dose

Ajuste de dose para prolongamento QT

Para QTc maior que 500 mseg, retarde o trióxido de arsênio e corrija qualquer hipocalcemia e/ou hipomagnesemia para os níveis-alvo mínimos de 4 mEq/L e 1,8 mg/dL, respectivamente. Retome o trióxido de arsênio assim que os níveis de eletrólitos forem corrigidos e o QTc regredir para menos de 460 mseg. Se possível, os medicamentos concomitantes que prolongam o intervalo QT devem ser descontinuados.

Ajuste de dose para reações adversas não hematológicas

Se ocorrer uma reação adversa não hematológica grave (como toxicidade neurológica ou dermatológica), retarde a infusão de trióxido de arsênio até que o evento seja resolvido (\leq Grau 1).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas relacionadas aos Critérios Comuns de Toxicidade (CCT) de graus 3 e 4 ocorreram em 37% dos pacientes com leucemia promielocítica aguda (LPA) recidivante/refratária em ensaios clínicos. As reações notificadas com mais frequência foram hiperglicemia, hipocalcemia, neutropenia e aumento da alanina aminotransferase (ALT). Leucocitose ocorreu em 50% dos pacientes com LPA recidivante/refratária, conforme determinado por avaliações hematológicas, em vez de relatos de eventos adversos

As reações adversas graves foram comuns (1-10%) e esperadas na população em LPA recidivante/refratária. Essas reações adversas graves atribuídas ao trióxido de arsênio incluíram síndrome de diferenciação da LPA (3), leucocitose (3), prolongamento do intervalo QT (4, 1 com torsade de pointes), fibrilação atrial/vibração atrial (1), hiperglicemia (2) e uma variedade de reações adversas graves relacionadas com hemorragia, infecções, dor, diarreia e náusea.

Em geral, os eventos adversos emergentes do tratamento tendem a diminuir com o tempo, em pacientes com LPA recidivante/refratária, talvez explicados pela melhora da doença de base. Os pacientes tendem a tolerar o tratamento de consolidação e manutenção com menos toxicidade do que na indução. Isso se deve provavelmente à confusão dos eventos adversos com os sintomas ocasionados pela doença de base não controlada no início do curso do tratamento, e pelo número de medicamentos concomitantes necessários para controlar os sintomas e a morbidade.

Em um estudo multicêntrico de não inferioridade de fase 3, comparando todo o ácido trans retinóico (ATRA) somado à quimioterapia, com ATRA somado ao trióxido de arsênio em pacientes recém-diagnosticados com LPA de risco baixo a intermediário (Estudo LPA0406; vide seção 3), reações adversas graves incluindo toxicidade hepática, trombocitopenia, neutropenia e prolongamento do intervalo QTc foram observados em pacientes tratados com o trióxido de arsênio.

Listagem de reações adversas

As seguintes reações adversas foram notificadas no estudo LPA0406 em pacientes recentemente diagnosticados e em ensaios clínicos e/ou experiência pós-comercialização em pacientes com LPA recidivante/refratária. As reações adversas estão listadas abaixo como o termo MedDRA escolhido e estão divididos por Classe de Sistema Órgão, bem como pelas frequências observadas durante os ensaios clínicos com TRISENOX® em 52 pacientes com LPA recidivante/refratária.

As reações adversas listadas abaixo são classificadas de acordo com a Classe de Sistema Órgão, e estão classificadas pela frequência segundo as seguintes convenções: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); desconhecida (frequência não pode ser estimada com base nos dados disponíveis).

Infecções e infestações

Comum: Herpes zoster*

Desconhecida: Sepsis*, Pneumonia

Doenças do sangue e do sistema linfático

Comum: Neutropenia febril*, Leucocitose*, Neutropenia*, Pancitopenia, Trombocitopenia*, Anemia

Desconhecida: Leucopenia*, Linfopenia.

Doenças do metabolismo e nutrição

Muito Comum: Hiperglicemia*, Hipocalcemia*, Hipomagnesemia

Comum: Hipernatremia*, Cetoacidose*, Hipermagnesemia*

Desconhecida: Desidratação, Retenção de fluidos

Distúrbios psiquiátricos

Desconhecida: Estado confusional*

Doenças do sistema nervoso

Muito comum: Parestesia*, Tontura*, Dor de cabeça

Comum: Convulsão*

Desconhecida: Encefalopatia, encefalopatia de Wernicke

Desordens oculares

Comum: Visão turva*

Distúrbios cardíacos

Muito Comum: Taquicardia*

Comum: Derrame pericárdico*, Extrasístoles ventriculares

Desconhecida: Insuficiência cardíaca, Taquicardia ventricular

Desordens vasculares

Comum: Vasculite*, Hipotensão

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito comum: Síndrome de diferenciação, Dispneia*

Comum: Hipóxia*, Derrame pleural*, Dor pleurítica*, Hemorragia alveolar pulmonar*

Desconhecida: Pneumonite

Problemas gastrointestinais

Muito comum: Diarreia*, Vômito, Náusea*

Comum: Dor abdominal*

Desconhecida: Dor abdominal superior*

Afeções do tecido cutâneo e subcutâneo

Muito comum: Prurido*, Erupção cutânea

Comum: Eritema*, Edema facial*

Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos

Muito comum: Mialgia*

Comum: Artralgia*, Dor óssea*

Desconhecida: Dor nos membros*, Dor nas costas*

Doenças renais e urinárias

Comum: Insuficiência renal*

Distúrbios gerais e condições no local de administração

Muito Comum: Pirexia*, Dor*, Fadiga*, Edema*

Comum: Dor no peito*, Calafrios

Investigações

Muito comum: Aumento da alanina aminotransferase*, Aumento da aspartato aminotransferase*, Intervalo QT prolongado em eletrocardiograma*

Comum: Hiperbilirrubinemia*, Aumento da creatinina sanguínea, Aumento de peso*

Desconhecida: Aumento da gama-glutamilttransferase (GGT)**, Biópsia da medula óssea anormal*, Diminuição do magnésio no sangue*, Aumento da bilirrubina no sangue*

* Reações adversas de grau 3/4 de dados de ensaios clínicos disponíveis (107 pacientes - todos os pacientes no banco de dados clínico, independentemente da indicação em 15 de outubro de 1999).

** No estudo CALGB C9710, 2 casos de grau ≥ 3 aumento de GGT foram relatados entre os 200 pacientes que receberam ciclos de consolidação de TRISENOX® (ciclo 1 e ciclo 2) versus nenhum no grupo de controle.

A trombose (frequência desconhecida) é um evento que pode ser observado em pacientes com LPA, independentemente do regime de tratamento.

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de diferenciação

Durante o tratamento com TRISENOX®, 14 dos 52 pacientes nos estudos de LPA no cenário de recidiva tiveram um ou mais sintomas da síndrome de diferenciação de LPA, caracterizada por febre, dispneia, ganho de peso, infiltrados pulmonares e derrames pleurais ou pericárdicos, com ou sem leucocitose (vide seção 5). Vinte e sete pacientes apresentaram leucocitose (leucócitos $\geq 10 \times 10^3 / \mu\text{l}$) durante a indução, 4 dos quais tinham valores acima de $100.000 / \mu\text{l}$. As contagens de leucócitos basais não se correlacionaram com o desenvolvimento de leucocitose no estudo, e as contagens de leucócitos durante a terapia de consolidação não foram tão altas quanto durante a indução. Nestes estudos, a leucocitose não foi tratada com medicamentos quimioterápicos. Os medicamentos utilizados frequentemente para diminuir a contagem de leucócitos exacerbam as toxicidades associadas à leucocitose, e nenhuma abordagem padrão se mostrou eficaz. Um paciente tratado sob um programa de uso compassivo foi à óbito por infarto cerebral devido a um rápido aumento da leucocitose, após tratamento com medicamentos quimioterápicos para diminuir a contagem de leucócitos. A observação clínica é a abordagem recomendada com intervenção apenas em casos selecionados.

A mortalidade nos estudos clínicos de LPA recidivante/refratária de hemorragia associada à coagulação intravascular disseminada (CID) foi muito comum ($> 10\%$), o que é consistente com a mortalidade precoce relatada na literatura.

Em pacientes recém-diagnosticados com LPA de risco baixo a intermediário, a síndrome de diferenciação foi observada em 19%, incluindo 5 casos graves.

Na experiência pós-comercialização, uma síndrome de diferenciação, como a síndrome do ácido retinóico, também foi relatada para o tratamento de outras doenças malignas além de LPA com TRISENOX®.

Prolongamento do intervalo QT

O trióxido de arsênio pode causar prolongamento do intervalo QT (ver seção 5). O prolongamento do intervalo QT pode levar a uma arritmia ventricular do tipo torsade de pointes, que pode ser fatal. O risco de torsade de pointes está relacionado com a extensão do prolongamento QT, administração concomitante de medicamentos que prolongam o intervalo QT, histórico de torsade de pointes, prolongamento do intervalo QT pré-existente, insuficiência cardíaca congestiva, administração de diuréticos poupadores de potássio ou outras condições que resultam em hipocalcemia ou hipomagnesemia. Um paciente no estudo principal de LPA (recebendo vários medicamentos concomitantes, incluindo anfotericina B) apresentou torsade de pointes assintomática durante a terapia de indução para LPA recidivante com trióxido de arsênio. Ela entrou em consolidação sem mais evidências de prolongamento do intervalo QT.

Quarenta por cento dos pacientes (16 de 40 pacientes) tratados com trióxido de arsênio no estudo principal de LPA apresentaram pelo menos um prolongamento do intervalo corrigido QT (QTc) maior que 500 mseg. O prolongamento do QTc foi observado entre 1 e 5 semanas após a infusão de trióxido de arsênio e, então, retornou aos valores basais ao final de 8 semanas após a infusão de trióxido de arsênio.

Em pacientes recém-diagnosticados com LPA de risco baixo a intermediário, o prolongamento do intervalo QTc foi observado em 15,6%. Em um paciente, o tratamento de indução foi interrompido devido ao prolongamento grave do intervalo QTc e anormalidades eletrolíticas no dia 3.

Neuropatia periférica

A neuropatia periférica, caracterizada por parestesia/disestesia, é um efeito comum e bem conhecido do arsênio. Apenas 2 pacientes com LPA recidivante/refratária descontinuaram o tratamento precocemente devido a esse evento adverso e um passou a receber TRISENOX® adicional em um protocolo subsequente. Quarenta e quatro por cento dos pacientes com LPA recidivante/refratária apresentaram sintomas que podem estar associados à neuropatia; a maioria foi leve a moderada e foi reversível após a interrupção do tratamento com TRISENOX®.



Hepatotoxicidade (graus 3-4)

Em pacientes recém-diagnosticados com risco baixo a intermediário de LPA, 63,2% desenvolveram efeitos tóxicos hepáticos de grau 3 ou 4 durante o tratamento de indução ou consolidação com TRISENOX® em combinação com ATRA. No entanto, os efeitos tóxicos foram resolvidos com a descontinuação temporária de TRISENOX®, ATRA ou ambos (ver secção 5).

Toxicidade hematológica e gastrointestinal

Em pacientes recém-diagnosticados com LPA de risco baixo a intermediário, toxicidade gastrointestinal, neutropenia de grau 3 ou 4 e trombocitopenia de grau 3 ou 4 ocorreram, no entanto, estes foram 2,2 vezes menos frequentes em pacientes tratados com TRISENOX® em combinação com ATRA em comparação com pacientes tratados com ATRA + quimioterapia.

Lista de reações adversas provenientes de relatos pós-comercialização

Doenças do sangue e do sistema linfático

Desconhecida: Anemia, Pancitopenia, Linfopenia.

Distúrbios cardíacos

Desconhecida: Extrassístoles ventriculares em associação com prolongamento QT, Taquicardia ventricular em associação com prolongamento QT

Distúrbios vasculares

Desconhecida: Hipotensão

Distúrbios gastrointestinais

Desconhecida: Vômito

Distúrbios do sistema nervoso

Desconhecida: Dor de cabeça, Neuropatia periférica, Encefalopatia

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Desconhecida: Síndrome de diferenciação, como a síndrome do ácido retinóico, foi relatada com o uso de trióxido de arsênio para o tratamento de outras doenças malignas que não LPA

Investigações

Desconhecida: Aumento da creatinina sérica, Aumento da gama-glutamilttransferase

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema Vigimed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Caso apareçam sintomas sugestivos de toxicidade aguda grave com arsênio (p.ex. convulsões, fraqueza muscular e confusão), TRISENOX® (trióxido de arsênio) deve ser imediatamente suspenso e a terapia com medicamentos quelantes deve ser considerada. Um protocolo convencional para intoxicação aguda por arsênico inclui dimercaprol administrado na dose de 3 mg/kg por via intramuscular a cada 4 horas até que qualquer toxicidade imediatamente ameaçadora à vida tenha diminuído. Posteriormente, pode ser administrada penicilamina na dose de 250 mg por via oral, até uma frequência máxima de quatro vezes por dia (\leq 1 grama por dia).

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



DIZERES LEGAIS

MS nº: 1.5573.0037

Farm. Resp.: Fernanda de Carvalho Ferreira Manfredini - CRF-SP nº: 61.972

Fabricado por:

Baxter Oncology GmbH
Halle - Alemanha

Embalado por:

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
Bucareste- Romênia

Importado por:

Teva Farmacêutica Ltda.
Av. Guido Caloi, 1935 - Prédio B - 1º Andar
São Paulo - SP
CNPJ nº 05.333.542/0001-08

Atendimento ao Consumidor:

SAC Teva 0800-777-8382
www.tevabrasil.com.br

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

BU_11

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 10/04/2023



Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

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 expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02-jan-2018	0000512186	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP / VPS	1 MG/ML SOL INJ IV CT 10 AMP VD TRANS X 10 ML
12-dez-2018	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP / VPS	1 MG/ML SOL INJ IV CT 10 AMP VD TRANS X 10 ML
16-dez-2019	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	APRESENTAÇÕES 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	1 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 10 AMP VD TRANS X 10 ML
16-dez-2019	3469504194	Notificação de Alteração	-	-	-	-	APRESENTAÇÕES	VPS	1 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 10 AMP VD TRANS X 10 ML



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 expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		de Texto de Bula – RDC 60/12					7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS		
12/04/2021	1399674216	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VP / VPS	1 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 10 AMP VD TRANS X 10 ML
31/05/2022	4236701227	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP / VPS	1 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 10 AMP VD TRANS X 10 ML
07/10/2022	4795536228	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/01/2020	0339708/20- 4 0339651/20-7 0339732/20-7	11041 RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTO ESTÉRIL	26/07/2021	Inclusão da bula da apresentação de 2 mg	VP / VPS	1 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 10 AMP VD TRANS X 10 ML 2 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 10 FA VD TRANS x 6 ML



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 expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
					11062 RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE NOVO TIPO DE EMBALAGEM PRIMÁRIA DO MEDICAMENTO 11116 RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO				
12/05/2023	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/10/2021	4111438/21-8	11121- RDC 73/2016- NOVO- Inclusão de nova indicação terapêutica	10/04/2023	VP 1.PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO	VP /	2 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 10 FA VD TRANS x 6 ML
			04/04/2023	0336916/23-1	11011- RDC 73/2016- NOVO- Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	04/04/2023	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VPS	



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 expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VP S)	Apresentações relacionadas
							9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA? DIZERES LEGAIS VPS 1.INDICAÇÕES 2.RESULTADO DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5.ADVERTENCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO 8. POSOLOGIA E MODEDE USAR 9.REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE DIZERES LEGAIS		



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 expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VP S)	Apresentações relacionadas
							RETIRADA DA BULA DE 1 MG		