

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TRISENOX 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión

TRISENOX 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

TRISENOX 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión

Cada mililitro de concentrado contiene 1 mg de trióxido de arsénico.

Cada ampolla de 10 ml contiene 10 mg de trióxido de arsénico.

TRISENOX 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión

Cada mililitro de concentrado contiene 2 mg de trióxido de arsénico.

Cada vial de 6 ml contiene 12 mg de trióxido de arsénico.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución acuosa transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- Leucemia promielocítica aguda (LPA) de riesgo bajo a intermedio de nuevo diagnóstico (recuento de leucocitos $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) en combinación con ácido all-*trans*-retinoico (ATRA)
- Leucemia promielocítica aguda (LPA) recidivante/refractaria (el tratamiento previo debe haber incluido un retinoide y quimioterapia)

caracterizada por la presencia de la traslocación t(15;17) y/o por la presencia del gen leucemia promielocítica/receptor alfa del ácido retinoico (PML/RAR-alfa).

No se ha examinado el índice de respuesta de otros subtipos de leucemia aguda mieloblástica al trióxido de arsénico.

4.2 Posología y forma de administración

TRISENOX se administrará bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de las leucemias agudas y deberán seguirse los procedimientos especiales de monitorización descritos en la sección 4.4.

Posología

Se recomienda la misma dosis en adultos y pacientes de edad avanzada.

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

Esquema del tratamiento de inducción

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

Esquema de consolidación

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

Leucemia promielocítica aguda (LPA) recidivante/refractaria

Esquema del tratamiento de inducción

TRISENOX se administrará por vía intravenosa a una dosis fija de 0,15 mg/kg/día, diariamente hasta que se consiga la remisión completa (menos del 5% de blastos presentes en la médula ósea sin presencia de células leucémicas). Si no se produce la remisión completa en 50 días, se debe interrumpir la administración .

Esquema de consolidación

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

Retraso, modificación y reinicio de la administración

El tratamiento con TRISENOX se debe interrumpir temporalmente antes de finalizar la terapia programada, en cualquier momento que se observe una toxicidad grado 3, G3, o superior según los Criterios de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer y se juzgue que es posible que esté relacionada con el tratamiento con TRISENOX. Los pacientes que experimenten dichas reacciones, que se considere que tienen relación con TRISENOX, deben iniciar de nuevo el tratamiento sólo después de la remisión del acontecimiento tóxico o después de la recuperación de los niveles iniciales de la alteración que produjo la interrupción. En estos casos, el tratamiento debe iniciarse al 50% de la dosis diaria anterior. Si no se produce recurrencia del acontecimiento tóxico en el transcurso de 7 días desde la reinstauración del tratamiento a la dosis reducida, la dosis diaria se puede aumentar, gradualmente, hasta el 100% de la dosis original. Los pacientes que experimenten recidiva de la toxicidad deben abandonar el tratamiento.

En caso de anomalías del ECG, de los electrolitos y hepatotoxicidad, ver sección 4.4.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Se recomienda usar con precaución TRISENOX en pacientes con insuficiencia hepática, ya que no hay datos disponibles de los distintos tipos de insuficiencia hepática y pueden aparecer efectos hepatotóxicos durante el tratamiento con TRISENOX (ver secciones 4.4 y 4.8).

Insuficiencia renal

Se recomienda usar con precaución TRISENOX en pacientes con insuficiencia renal, ya que no hay datos disponibles de los distintos tipos de insuficiencia renal.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TRISENOX en niños de edad superior a los 17 años. Los datos actualmente disponibles en niños de edad comprendida entre 5 y 16 años están descritos en la sección 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica. No se dispone de datos en pacientes pediátricos de edad inferior a 5 años.

Forma de administración

TRISENOX se administrará por vía intravenosa en un período de 1-2 horas. La duración de la perfusión se puede ampliar hasta 4 horas si se observan reacciones vasomotoras. No se requiere el uso de un catéter venoso central. Debe hospitalizarse a los pacientes al principio del tratamiento debido a los síntomas de la enfermedad y para asegurar una monitorización adecuada.

Para consultar las instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes con LPA clínicamente inestable tienen un mayor riesgo y necesitarán un control más frecuente de los niveles de electrolitos y de glucemia, al igual que pruebas más frecuentes de los parámetros hematológicos, hepáticos, renales y de coagulación.

Síndrome de activación leucocitaria (síndrome de diferenciación de LPA)

El 27% de los pacientes con LPA, en los casos recidivantes/refractarios, tratados con trióxido de arsénico han mostrado síntomas similares a los observados en un síndrome denominado ácido retinoico-leucemia promielocítica aguda (AR-LPA) o síndrome de diferenciación de LPA, caracterizado por fiebre, disnea, aumento de peso, infiltrados pulmonares y derrames pleurales o pericárdicos, con o sin leucocitosis. Este síndrome puede producir la muerte. En pacientes con LPA de nuevo diagnóstico tratados con trióxido de arsénico y ácido *all-trans*-retinoico (ATRA), el síndrome de diferenciación de LPA fue observado en el 19%, incluyendo 5 casos graves. Al aparecer los primeros signos indicadores del síndrome (fiebre sin explicación, disnea y/o aumento de peso, hallazgos anormales en la auscultación torácica o alteraciones radiológicas), se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con TRISENOX y se debe iniciar inmediatamente el tratamiento con esteroides a dosis altas (10 mg de dexametasona por vía intravenosa, dos veces al día) independientemente del recuento leucocitario y se debe continuar durante al menos 3 días o más, hasta que cedan los signos y los síntomas. Si se justifica/requiere clínicamente, también se recomienda un tratamiento diurético concomitante. La mayoría de los pacientes no requieren interrupción permanente del tratamiento con TRISENOX durante el tratamiento del síndrome de diferenciación de LPA. Tan pronto como los signos y los síntomas hayan remitido, se puede reanudar el tratamiento con TRISENOX al 50% de la dosis previa durante los 7 primeros días. A partir de entonces, si no empeora la toxicidad previa, TRISENOX se podría reanudar a la dosis completa. Si reaparecieran los síntomas, TRISENOX se debe reducir a la dosis previa. Con el fin de evitar el desarrollo del síndrome de diferenciación de LPA durante el tratamiento de inducción, se podrá administrar prednisona (0,5 mg/kg de peso corporal por día durante todo el tratamiento de inducción) desde el primer día de uso de TRISENOX hasta el final del tratamiento de inducción en pacientes con LPA. Se recomienda no añadir quimioterapia al tratamiento con esteroides, ya que no hay experiencia con esteroides y quimioterapia durante el tratamiento del síndrome de activación leucocitaria ocasionado por TRISENOX. La experiencia posterior a la comercialización indica que se puede producir un síndrome parecido en los pacientes con otros tipos de cáncer. La monitorización y el tratamiento de estos pacientes debe llevarse a cabo tal y como se ha descrito anteriormente.

Alteraciones en el electrocardiograma (ECG)

El trióxido de arsénico puede prolongar el intervalo Q-T y producir un bloqueo auriculoventricular completo. La prolongación del intervalo Q-T puede producir arritmia ventricular en “torsades de pointes” que puede producir la muerte. El tratamiento previo con antraciclinas puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo Q-T. El riesgo de taquicardia ventricular en “torsades de pointes” está relacionado con el grado de prolongación del intervalo Q-T, administración concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo Q-T (tales como antiarrítmicos de clase Ia y III, (p. ej. quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida), antipsicóticos (p. ej. tioridazina), antidepresivos (p. ej.

amitriptilina), algunos macrólidos (p. ej. eritromicina), algunos antihistamínicos (p. ej. terfenadina y astemizol), algunos antibióticos derivados de la quinolona (p. ej. esparfloxacino) y otros medicamentos individuales conocidos por aumentar el intervalo Q-T (p. ej. cisaprida), antecedentes de taquicardia ventricular en “torsades de pointes”, prolongación del intervalo Q-T preexistente, insuficiencia cardíaca congestiva, administración de diuréticos que produzcan pérdida de potasio, amfotericina B o enfermedades que puedan producir hipocalcemia o hipomagnesemia. En los estudios clínicos, en los casos recidivantes/refractarios, el 40% de los pacientes tratados con TRISENOX experimentó por lo menos una prolongación del intervalo Q-T corregido (Q-Tc) mayor de 500 ms. Se observó una prolongación del intervalo Q-Tc entre 1 y 5 semanas después de la perfusión de TRISENOX, volviendo al valor basal en un plazo de 8 semanas después de la perfusión de TRISENOX. Una paciente (que recibió múltiples medicamentos concomitantes, entre los que se incluía la amfotericina B) padeció taquicardia ventricular en “torsades de pointes” asintomática durante el tratamiento de inducción con trióxido de arsénico para una recaída de LPA. En pacientes con LPA de nuevo diagnóstico, el 15,6% mostró una prolongación del intervalo Q-Tc con trióxido de arsénico en combinación con ATRA (ver sección 4.8). En un paciente de nuevo diagnóstico, el tratamiento de inducción fue interrumpido por una prolongación del intervalo Q-Tc severa y alteraciones de los electrolitos en el tercer día del tratamiento de inducción.

Recomendaciones de monitorización de electrolitos y ECG

Antes de iniciar el tratamiento con TRISENOX, se realizará un electrocardiograma de 12 derivaciones junto a una analítica de los electrolitos séricos (potasio, calcio y magnesio), así como de la creatinina. Se corregirán las alteraciones preexistentes de los electrolitos y, si es posible, se interrumpirán los medicamentos que prolonguen el intervalo Q-T. Deberá monitorizarse a los pacientes que presenten factores de riesgo de prolongación del intervalo Q-Tc o factores de riesgo de taquicardia ventricular en “torsades de pointes” mediante monitorización cardíaca continua (ECG). Para un intervalo Q-Tc mayor de 500 ms, deben completarse las medidas correctoras y volverse a evaluar el Q-Tc con ECG en serie y, si está disponible, se debe solicitar el consejo de un especialista antes de considerar el uso de TRISENOX. Durante el tratamiento con TRISENOX, las concentraciones de potasio se mantendrán por encima de los 4 mEq/l y las de magnesio, por encima de 1,8 mg/dl. Se volverán a evaluar aquellos pacientes que alcancen un valor del intervalo Q-T absoluto > 500 ms y se emprenderán las acciones inmediatas dirigidas a corregir los factores de riesgo concomitantes, si los hubiera, al mismo tiempo que debe considerarse el riesgo/beneficio de continuar frente a suspender el tratamiento con TRISENOX. En caso de síncope, latidos cardíacos rápidos o irregulares, debe hospitalizarse al paciente y monitorizarse de forma continua, se evaluarán los electrolitos séricos, interrumpiéndose temporalmente el tratamiento con TRISENOX hasta que el intervalo Q-T descienda por debajo de 460 ms, se corrijan las alteraciones de electrolitos y remita el síncope y el latido cardíaco irregular. Después de la recuperación, se debe reanudar el tratamiento al 50% de la dosis diaria previa. Si la prolongación del intervalo Q-Tc no se repite en un plazo de 7 días desde el reinicio del tratamiento con la dosis reducida, el tratamiento con TRISENOX se podrá reanudar en dosis de 0,11 mg/kg de peso corporal al día durante la segunda semana. La dosis diaria se puede aumentar, gradualmente, hasta el 100% de la dosis original si no se produce la prolongación. No hay datos sobre el efecto del trióxido de arsénico sobre el intervalo Q-Tc durante la perfusión. Durante la inducción y la consolidación, se obtendrán electrocardiogramas dos veces por semana y con mayor frecuencia en los pacientes clínicamente inestables.

Hepatotoxicidad (grado 3 o superior)

En pacientes de nuevo diagnóstico de LPA de riesgo bajo a intermedio, el 63,2% desarrolló efectos tóxicos hepáticos de grado 3 o 4 durante el tratamiento de inducción o consolidación con trióxido de arsénico en combinación con ATRA (ver sección 4.8). Sin embargo, los efectos tóxicos desaparecieron tras la interrupción temporal del trióxido de arsénico, de ATRA o de ambos. El tratamiento con TRISENOX se debe interrumpir, antes de finalizar la terapia programada, en cualquier momento que se observe un grado de hepatotoxicidad de grado 3 o superior según los Criterios de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer. Tan pronto como la bilirrubina y/o la AST y/o la fosfatasa alcalina desciendan por debajo de 4 veces su nivel superior normal, el tratamiento con TRISENOX se debe reanudar al 50% de la dosis previa durante los primeros 7 días. A partir de entonces, si no empeora la toxicidad previa, TRISENOX se debe reanudar a la dosis completa. Si la hepatotoxicidad reaparece, TRISENOX se debe interrumpir definitivamente.

Retraso y modificación de la dosis

El tratamiento con TRISENOX se debe interrumpir temporalmente, antes de finalizar la terapia programada, en cualquier momento que se observe un grado de toxicidad G3 o superior según los Criterios de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer y se juzgue que es posible que esté relacionada con el tratamiento con TRISENOX (ver sección 4.2).

Analítica

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

Insuficiencia renal

Se recomienda precaución en el uso de TRISENOX en pacientes con insuficiencia renal ya que no hay datos disponibles de los distintos tipos de insuficiencia renal. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave es insuficiente para determinar si es preciso un ajuste de la dosis. No se ha estudiado el uso de TRISENOX en pacientes sometidos a diálisis.

Insuficiencia hepática

Se recomienda precaución en el uso de TRISENOX en pacientes con insuficiencia hepática, ya que no hay datos disponibles de los distintos tipos de insuficiencia hepática y pueden aparecer efectos hepatotóxicos durante el tratamiento con trióxido de arsénico (ver sección 4.4 sobre hepatotoxicidad y sección 4.8). La experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave es insuficiente para determinar si es preciso un ajuste de la dosis.

Pacientes de edad avanzada

Hay datos clínicos limitados sobre el uso de TRISENOX en pacientes de edad avanzada. Deberán tomarse precauciones en estos pacientes.

Hiperleucocitosis

El tratamiento con trióxido de arsénico ha sido asociado con el desarrollo de hiperleucocitosis ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) en algunos pacientes con LPA recidivante/refractaria. No pareció existir una relación entre los recuentos basales de leucocitos y el desarrollo de hiperleucocitosis, ni una correlación entre el recuento inicial y los recuentos máximos de leucocitos. La hiperleucocitosis no se ha tratado nunca con quimioterapia adicional, y remitió al continuar el tratamiento con TRISENOX. Los recuentos de leucocitos durante la fase de consolidación no fueron tan altos como durante el tratamiento de inducción, siendo $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$, excepto en un paciente que presentó un recuento de leucocitos de $22 \times 10^3/\mu\text{l}$ durante la consolidación. Veinte pacientes (50%) con LPA recidivante/refractaria experimentaron leucocitosis; sin embargo, el recuento leucocitario, en todos estos pacientes, disminuyó o se normalizó antes de la remisión en la médula ósea y no fue necesaria la quimioterapia citotóxica o leucoféresis. En pacientes de nuevo diagnóstico de LPA de riesgo bajo a intermedio, se desarrolló en 35 de 74 pacientes (47%) leucocitosis, durante el tratamiento de inducción (ver sección 4.8). No obstante, todos los casos fueron tratados con éxito mediante tratamiento con hidroxurea.

En pacientes de nuevo diagnóstico y con LPA recidivante/refractaria que desarrollen leucocitosis continua tras el inicio del tratamiento se debe administrar hidroxurea. La hidroxurea se debe continuar, a una dosis como para mantener el recuento de leucocitos $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$, y después disminuir la dosis progresivamente.

Tabla 1 Recomendación para el inicio de la hidroxurea

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

Desarrollo de segundas neoplasias primarias

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

Encefalopatía

Se han notificado casos de encefalopatía con el tratamiento con trióxido de arsénico. Se ha comunicado encefalopatía de Wernicke después del tratamiento con trióxido de arsénico en pacientes con déficit de vitamina B1. Se debe controlar estrechamente a los pacientes con riesgo de déficit de vitamina B1 en cuanto a signos y síntomas de encefalopatía después del inicio del tratamiento con trióxido de arsénico. Algunos casos se recuperaron con suplementos de vitamina B1.

Excipiente con efecto conocido

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado valoraciones formales de las interacciones farmacocinéticas entre TRISENOX y otros medicamentos.

Medicamentos que provocan una prolongación del intervalo QT/QTc, hipocalemia o hipomagnesemia
Cabe esperar una prolongación del intervalo Q-T/Q-Tc durante el tratamiento con trióxido de arsénico habiéndose descrito la presencia de taquicardia ventricular en “torsades de pointes” y bloqueo cardíaco completo. El riesgo de taquicardia ventricular en “torsades de pointes” es mayor en los pacientes que reciben o han recibido medicamentos que provocan hipocalemia o hipomagnesemia, como los diuréticos o la amfotericina B. Se aconseja precaución cuando se administra TRISENOX concomitantemente con otros medicamentos que prolonguen el intervalo Q-T/Q-Tc, como antibióticos macrólidos, el antipsicótico tioridazina, o medicamentos que provoquen hipocalemia o hipomagnesemia. En la sección 4.4, se facilita información adicional sobre los medicamentos que prolongan el intervalo Q-T.

Medicamentos que provocan efectos hepatotóxicos

Pueden aparecer efectos hepatotóxicos durante el tratamiento con trióxido de arsénico, se recomienda precaución cuando TRISENOX se administre concomitantemente con otros medicamentos que provoquen efectos hepatotóxicos (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Otros medicamentos antileucémicos

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Debido al riesgo genotóxico de los compuestos de arsénico (ver sección 5.3), las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con TRISENOX y durante 6 meses después del final del mismo.

Los hombres deben usar métodos anticonceptivos efectivos y se les debe aconsejar que no engendren un hijo durante el tratamiento con TRISENOX y durante 3 meses después del final del mismo.

Embarazo

El trióxido de arsénico ha demostrado embriotoxicidad y teratogenicidad en estudios realizados en animales (ver sección 5.3). No hay estudios realizados en mujeres embarazadas que usen TRISENOX.

Por lo tanto, se informará a la paciente sobre los posibles daños en el feto si se usa este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento.

Lactancia

El arsénico se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de que TRISENOX provoque reacciones adversas graves en los bebés y niños lactantes, se debe interrumpir la lactancia antes y a lo largo del tratamiento y durante dos semanas después de la última dosis.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de TRISENOX sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se produjeron reacciones adversas relacionadas de grado 3 y 4 según los Criterios de Toxicidad Común (CTC) en el 37% de los pacientes con LPA recidivante/refractaria en los ensayos clínicos. Los acontecimientos comunicados con más frecuencia fueron hiperglucemia, hipocalemia, neutropenia y aumento de la alanina aminotransferasa (ALT). La leucocitosis se presentó en el 50% de los pacientes con LPA recidivante/refractaria, determinada por pruebas hematológicas.

Las reacciones adversas graves fueron frecuentes (1-10%) y no inesperadas en la población con LPA recidivante/refractaria. Las reacciones adversas graves atribuidas al trióxido de arsénico fueron el síndrome de diferenciación de LPA (3), leucocitosis (3), prolongación del intervalo QT (4, uno con taquicardia ventricular tipo "torsade de pointes"), fibrilación auricular/flúter auricular (1), hiperglucemia (2) y varias reacciones adversas graves relacionadas con hemorragias, infecciones, dolor, diarrea y náuseas.

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

En un ensayo de fase 3, multicéntrico, de no inferioridad que comparaba ácido all-*trans*-retinoico (ATRA) más quimioterapia con ATRA más trióxido de arsénico en pacientes con LPA de riesgo bajo a intermedio de nuevo diagnóstico (ensayo APL0406; ver también la sección 5.1), se observaron reacciones adversas graves como toxicidad hepática, trombocitopenia, neutropenia y prolongación del intervalo QTc, en pacientes tratados con trióxido de arsénico.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han notificado en el ensayo APL0406 en pacientes de nuevo diagnóstico y en ensayos clínicos y/o experiencia poscomercialización en pacientes con LPA recidivante/refractaria. Las reacciones adversas se enumeran a continuación, en la tabla 2, de acuerdo con los términos preferidos de la clasificación de órganos del sistema MedDRA y las frecuencias observadas durante los ensayos clínicos de TRISENOX realizados en 52 pacientes con LPA recidivante/refractaria. Las frecuencias se definen como: (muy frecuentes $\geq 1/10$), (frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$), (poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2

Cualquier grado	Grados ≥ 3
-----------------	-----------------

	Cualquier grado	Grados ≥ 3
Infecciones e infestaciones		
Herpes zóster	Frecuente	Frecuencia no conocida
Sepsis	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Neumonía	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia febril	Frecuente	Frecuente
Leucocitosis	Frecuente	Frecuente
Neutropenia	Frecuente	Frecuente
Pancitopenia	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Frecuente
Anemia	Frecuente	Frecuencia no conocida
Leucopenia	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Linfopenia	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Hiper glucemia	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipocalcemia	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipomagnesemia	Muy frecuente	Frecuente
Hipermagnesemia	Frecuente	Frecuencia no conocida
Hipernatremia	Frecuente	Frecuente
Cetoacidosis	Frecuente	Frecuente
Deshidratación	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Retención de líquidos	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos		
Estado de confusión	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso		
Parestesia	Muy frecuente	Frecuente
Mareos	Muy frecuente	Frecuencia no conocida
Cefalea	Muy frecuente	Frecuencia no conocida
Convulsiones	Frecuente	Frecuencia no conocida
Encefalopatía, encefalopatía de Wernicke	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares		
Visión borrosa	Frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos cardiacos		
Taquicardia	Muy frecuente	Frecuente
Derrame pericárdico	Frecuente	Frecuente
Extrasístoles ventriculares	Frecuente	Frecuencia no conocida
Insuficiencia cardíaca	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Taquicardia ventricular	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares		
Vasculitis	Frecuente	Frecuente
Hipotensión	Frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Síndrome de diferenciación	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Muy frecuente	Frecuente
Hipoxia	Frecuente	Frecuente
Derrame pleural	Frecuente	Frecuente
Dolor pleurítico	Frecuente	Frecuente
Hemorragia pulmonar alveolar	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	Muy frecuente	Frecuente

	Cualquier grado	Grados ≥ 3
Vómitos	Muy frecuente	Frecuencia no conocida
Náuseas	Muy frecuente	Frecuencia no conocida
Dolor abdominal	Frecuente	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Prurito	Muy frecuente	Frecuencia no conocida
Rash	Muy frecuente	Frecuencia no conocida
Eritema	Frecuente	Frecuente
Edema facial	Frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgia	Muy frecuente	Frecuente
Artralgia	Frecuente	Frecuente
Dolor óseo	Frecuente	Frecuente
Trastornos renales y urinarios		
Insuficiencia renal	Frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Pirexia	Muy frecuente	Frecuente
Dolor	Muy frecuente	Frecuente
Fatiga	Muy frecuente	Frecuencia no conocida
Edema	Muy frecuente	Frecuencia no conocida
Dolor torácico	Frecuente	Frecuente
Escalofríos	Frecuente	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias		
Aumento de la alanina aminotransferasa	Muy frecuente	Frecuente
Aumento de la aspartato aminotransferasa	Muy frecuente	Frecuente
Q-T prolongado en ECG	Muy frecuente	Frecuente
Hiperbilirrubinemia	Frecuente	Frecuente
Aumento de la creatinina en sangre	Frecuente	Frecuencia no conocida
Aumento de peso	Frecuente	Frecuencia no conocida
Aumento de la gamma-glutamilttransferasa*	Frecuencia no conocida*	Frecuencia no conocida*

*En el estudio CALGB C9710, se describieron 2 casos de aumento de la GGT de grado ≥ 3 entre los 200 pacientes que recibieron ciclos de consolidación de TRISENOX (ciclo 1 y ciclo 2) frente a ninguno del grupo de control.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de diferenciación

Durante el tratamiento con TRISENOX, 14 de los 52 pacientes de casos recidivantes estudiados en los ensayos de LPA presentaron uno o más síntomas del síndrome de diferenciación de LPA, caracterizado por fiebre, disnea, aumento de peso, infiltrados pulmonares y derrames pericárdicos o pleurales con o sin leucocitosis (ver sección 4.4). Veintisiete pacientes presentaron leucocitosis (leucocitos $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) durante la inducción, 4 de los cuales tuvieron valores por encima de los 100.000/ μl . Los recuentos basales de leucocitos no se correlacionaron con el desarrollo de la leucocitosis en el estudio y los recuentos de leucocitos durante el tratamiento de consolidación no fueron tan altos como durante la fase de inducción. En estos estudios, la leucocitosis no se trató con medicamentos quimioterápicos. Los medicamentos que se usaron para reducir el recuento de leucocitos aumentaron con frecuencia la toxicidad asociada a la leucocitosis, no demostrándose eficaz ningún planteamiento estándar. Un paciente tratado en un programa de uso compasivo falleció de infarto cerebral debido a la leucocitosis, después del tratamiento con medicamentos quimioterápicos para reducir el recuento de leucocitos. El enfoque recomendado es la observación, interviniendo sólo en casos seleccionados.

La mortalidad en estudios pivotaes de casos recidivantes debida a la coagulación intravascular diseminada (CID) asociada a hemorragias fue muy frecuente (> 10%), resultando congruente con la mortalidad temprana descrita en la literatura.

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

En la experiencia poscomercialización, se ha notificado con TRISENOX también un síndrome de diferenciación, como síndrome del ácido retinoico, en el tratamiento de otras neoplasias distintas de la LPA.

Prolongación del intervalo QT

El trióxido de arsénico puede prolongar el intervalo Q-T (ver sección 4.4), lo que puede producir la aparición de taquicardia ventricular tipo “torsades de pointes”, que puede resultar mortal. El riesgo de taquicardia ventricular en “torsades de pointes” está relacionado con el grado de prolongación del intervalo Q-T, administración concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo Q-T, antecedentes de taquicardia ventricular en “torsades de pointes”, prolongación del intervalo Q-T preexistente, insuficiencia cardíaca congestiva, administración de diuréticos que produzcan pérdida de potasio u otras enfermedades que puedan producir hipocalemia o hipomagnesemia. Una paciente (que recibió múltiples medicamentos concomitantes, entre los que se incluía la amfotericina B) sufrió taquicardia ventricular en “torsades de pointes” asintomática durante el tratamiento de inducción con trióxido de arsénico por recaída de LPA. Esta paciente pudo continuar con la consolidación sin nuevas evidencias de prolongación del intervalo Q-T.

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

Neuropatía periférica

La neuropatía periférica, caracterizada por parestesia/disestesia, es un efecto frecuente y muy conocido del arsénico medioambiental. Sólo dos pacientes con LPA recidivante/refractaria abandonaron precozmente el tratamiento debido a este acontecimiento adverso, y uno recibió nuevamente TRISENOX en un protocolo posterior. El 44% de los pacientes con LPA recidivante/refractaria experimentó síntomas que podían asociarse con neuropatía, la mayoría de carácter leve a moderado, y reversibles cuando se interrumpió el tratamiento con TRISENOX.

Hepatotoxicidad (grado 3-4)

En pacientes de nuevo diagnóstico de LPA de riesgo bajo a intermedio, el 63,2% desarrolló efectos tóxicos hepáticos de grado 3 o 4 durante el tratamiento de inducción o consolidación con TRISENOX en combinación con ATRA. Sin embargo, los efectos tóxicos desaparecieron con la interrupción temporal de TRISENOX, de ATRA o de ambos (ver sección 4.4).

Toxicidad hematológica y gastrointestinal

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación**, incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Si aparecen síntomas que indican una toxicidad grave aguda por arsénico (como convulsiones, debilidad muscular y confusión), se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con TRISENOX y se valorará la administración de una terapia quelante con penicilamina en una dosis diaria de ≤ 1 g al día. La duración del tratamiento con penicilamina se debe evaluar teniendo en cuenta los valores del laboratorio correspondientes al arsénico en orina. Para los pacientes que no puedan tomar medicamentos por vía oral, se puede considerar la administración de dimercaprol a dosis de 3 mg/kg por vía intramuscular cada 4 horas hasta que haya remitido toda toxicidad que ponga en peligro la vida del paciente de forma inminente. A continuación, se puede administrar penicilamina en una dosis diaria de ≤ 1 g al día. En presencia de coagulopatía, se recomienda la administración oral del agente quelante succímero de ácido dimercaptosuccínico (DCI) 10 mg/kg ó 350 mg/m² cada 8 horas durante 5 días y después, cada 12 horas durante 2 semanas. Para los pacientes con sobredosis de arsénico aguda y grave, se debe considerar la diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antineoplásicos, código ATC: L01XX27

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del TRISENOX no se conoce por completo. El trióxido de arsénico produce cambios morfológicos y fragmentación del ácido desoxirribonucleico (ADN) característicos de apoptosis en las células de leucemia promielocítica NB4 humanas *in vitro*. El trióxido de arsénico produce asimismo lesión o degradación de la proteína de fusión Leucemia promielocítica/ Receptor alfa del ácido retinoico (PML/RAR-alfa).

Eficacia clínica y seguridad

Pacientes de nuevo diagnóstico de LPA de no alto riesgo

Se ha investigado TRISENOX en 77 pacientes de nuevo diagnóstico de LPA de riesgo bajo a intermedio en un ensayo clínico de fase 3, de no inferioridad, aleatorizado y controlado que comparaba la eficacia y seguridad de TRISENOX combinado con ácido all-*trans*-retinoico (ATRA) con la de ATRA+ quimioterapia (p. ej. idarubicina y mitoxantrona) (estudio APL0406). Fueron incluidos pacientes con LPA de nuevo diagnóstico confirmado por la presencia de la translocación t(15;17) o de PML/RAR-alfa mediante RT-PCR o distribución nuclear PML micro moteada en células leucémicas. No hay datos disponibles de pacientes con variantes de translocaciones como t(11;17) (PLZF/RAR-alfa). Los pacientes con arritmias significativas, anomalías electrocardiográficas (síndrome de QT largo congénito, antecedentes o presencia de taquiarritmia ventricular o auricular significativa, bradicardia en reposo clínicamente significativa (<50 latidos por minuto), Q-Tc >450 ms en el ECG de cribado, bloqueo de rama derecha con hemibloqueo anterior de rama izquierda, bloqueo bifascicular) o neuropatía fueron excluidos del estudio. Los pacientes del grupo de tratamiento con ATRA+ TRISENOX recibieron por vía oral 45 mg/m² de ATRA al día y 0,15 mg/kg al día TRISENOX por vía intravenosa hasta la remisión completa. Durante la consolidación, se administró ATRA a la misma dosis en periodos alternos de 2 semanas con tratamiento y 2 semanas sin él, durante 7 ciclos en total, y se administró TRISENOX a la misma dosis 5 días a la semana, alternando 4 semanas con tratamiento y 4 semanas sin él, durante 4 ciclos en total. Los pacientes del grupo de tratamiento con ATRA+quimioterapia recibieron 12 mg/m² de idarubicina por vía intravenosa los días 2, 4, 6 y 8 y 45 mg/m² de ATRA por vía oral al día hasta la remisión completa. Durante la consolidación, los pacientes recibieron 5 mg/m² de idarubicina, los días 1 a 4, y 45 mg/m² ATRA al día, durante 15 días, seguidos de mitoxantrona por vía intravenosa 10 mg/m² los días 1 a 5 y nuevamente 45 mg/m² ATRA al día durante 15 días y, finalmente, una dosis única de idarubicina de 12 mg/m² y ATRA a una dosis de 45 mg/m² al día durante 15 días. Cada ciclo de consolidación fue iniciado en la recuperación hematológica del ciclo anterior definida como recuento absoluto de

neutrófilos $>1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $>100 \times 10^9/l$. Los pacientes del grupo de tratamiento con ATRA+quimioterapia también recibieron tratamiento de mantenimiento de hasta 2 años, constituido por 6-mercaptopurina por vía oral, 50 mg/m^2 al día, metotrexato intramuscular, 15 mg/m^2 a la semana y ATRA, 45 mg/m^2 al día, durante 15 días cada 3 meses.

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

Tabla 3

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

LPA = leucemia promielocítica aguda; ATRA = ácido all-*trans*-retinoico

LPA recidivante/refractaria

Se ha estudiado TRISENOX en 52 pacientes con LPA tratados previamente con un régimen de antraciclinas y retinoides en dos estudios abiertos de un solo grupo y no comparativos. Uno era un estudio clínico realizado por un solo investigador (n=12) y el otro, era un estudio multicéntrico realizado en nueve hospitales (n= 40). Los pacientes del primer estudio recibieron una dosis media de $0,16 \text{ mg/kg/día}$ de TRISENOX (rango $0,06$ a $0,20 \text{ mg/kg/día}$), mientras que en el estudio multicéntrico los pacientes recibieron una dosis fija de $0,15 \text{ mg/kg/día}$. El TRISENOX se administró por vía intravenosa durante 1 ó 2 horas, hasta que la médula ósea quedara libre de células leucémicas hasta un máximo de 60 días. Los pacientes con remisión completa recibieron una terapia de consolidación con TRISENOX durante otras 25 dosis en un período de 5 semanas. La terapia de consolidación comenzó 6 semanas (rango, 3-8) después de la inducción en el estudio unicéntrico, y 4 semanas (rango, 3-6) después de la inducción en el estudio multicéntrico. Se definió la remisión completa (RC) como la ausencia de células leucémicas visibles en la médula ósea y la recuperación periférica de plaquetas y leucocitos.

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

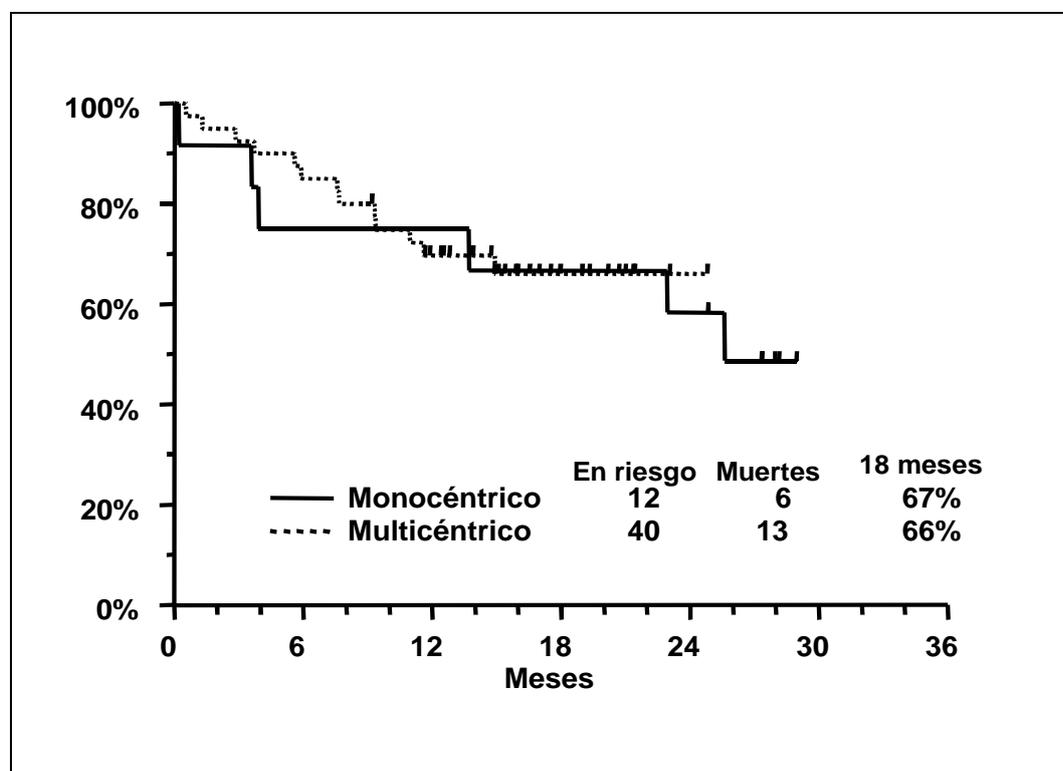
Los resultados se resumen en la siguiente tabla 4.

Tabla 4

	Ensayo unicéntrico N=12	Ensayo multicéntrico N=40
Dosis de TRISENOX, mg/kg/day (mediana, rango)	0,16 (0,06 – 0,20)	0,15
Remisión completa	11 (92%)	34 (85%)
Tiempo hasta la remisión en médula ósea (mediana)	32 días	35 días
Tiempo hasta remisión completa (mediana)	54 días	59 días
Supervivencia a 18 meses	67%	66%

El estudio unicéntrico incluyó 2 pacientes pediátricos (< 18 años), que lograron una remisión completa. El ensayo multicéntrico incluyó 5 pacientes pediátricos (< 18 años), 3 de los cuales alcanzaron una remisión completa. No se administró el tratamiento a ningún niño menor de 5 años de edad.

En el tratamiento de seguimiento después de la fase de consolidación, 7 pacientes en el estudio unicéntrico y 18 pacientes en el estudio multicéntrico recibieron un nuevo tratamiento de mantenimiento con TRISENOX. Se realizó trasplante de células madre en tres pacientes del estudio unicéntrico y en 15 pacientes del estudio multicéntrico, después de completar el tratamiento con TRISENOX. La mediana de duración de la remisión completa según Kaplan-Meier en el estudio unicéntrico fue de 14 meses y no se alcanzó en el estudio multicéntrico. En el último seguimiento, 6 de los 12 pacientes en el estudio unicéntrico seguían vivos con una mediana de tiempo de seguimiento de 28 meses (rango, de 25 a 29). En el estudio multicéntrico, 27 de los 40 pacientes seguían vivos con una mediana de tiempo de seguimiento de 16 meses (rango, de 9 a 25). A continuación, se muestran las estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia a los 18 meses en cada estudio.



En la siguiente tabla 5, se muestra la confirmación citogenética de conversión a un genotipo normal y la detección de la conversión de PML/RAR α a la normalidad mediante la reacción en cadena de la polimerasa - transcriptasa reversa (RT-PCR).

Citogenética después de la terapia con TRISENOX

Tabla 5

	Ensayo piloto unicéntrico N con remisión completa = 11	Ensayo multicéntrico N con remisión completa = 34
Citogenética convencional [t(15;17)]		
Ausencia	8 (73%)	31 (91%)
Presencia	1 (9%)	0%
No evaluable	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR para PML/RAR α		
Negativo	8 (73%)	27 (79%)
Positivo	3 (27%)	4 (12%)
No evaluable	0	3 (9%)

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

Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada. Cinco de los 7 pacientes menores de 18 años de edad (rango de 5 a 16 años) tratados con TRISENOX a la dosis recomendada de 0,15 mg/kg/día alcanzaron una remisión completa (ver sección 4.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Cuando se disuelve el trióxido de arsénico inorgánico liofilizado, se forma inmediatamente el producto de hidrólisis ácido arsenioso (As^{III}). El As^{III} constituye la especie farmacológicamente activa del trióxido de arsénico.

Distribución

El volumen de distribución (V_d) del As^{III} es amplio (>400 l) lo que indica una distribución significativa en los tejidos con una insignificante tasa de unión a proteínas. El V_d es también dependiente del peso, aumentando al aumentar el peso corporal. El arsénico total se acumula principalmente en hígado, riñón y corazón y en menor medida en pulmón, cabello y uñas.

Biotransformación

El metabolismo del trióxido de arsénico implica la oxidación del ácido arsenioso (As^{III}), especie activa del trióxido de arsénico, a ácido arsenico (As^V), así como la metilación oxidativa a ácido monometilarsénico (MMA^V) y dimetilarsénico (DMA^V) mediada por las metiltransferasas, que tiene lugar principalmente en el hígado. Los metabolitos pentavalentes, MMA^V y DMA^V, son de aparición lenta en plasma (aproximadamente 10-24 horas tras la primera administración de trióxido de arsénico), aunque debido a su semivida más prolongada, su acumulación tras administración múltiple es mayor que la de As^{III}. El grado de acumulación de estos metabolitos depende de la pauta de dosificación. La acumulación fue aproximadamente de 1,4 a 8 veces superior tras la administración múltiple, en comparación con la administración de dosis única. El As^V se encuentra presente en el plasma únicamente en niveles relativamente reducidos.

Los estudios enzimáticos *in vitro* realizados con microsomas hepáticos humanos, revelaron que el trióxido de arsénico no tiene actividad inhibitora de los sustratos de las principales enzimas del

citocromo P450 como 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1,3A4/5, 4A9/11. No es de esperar que las sustancias que son sustratos para estas enzimas P450 interactúen con TRISENOX.

Eliminación

Aproximadamente el 15% de la dosis de TRISENOX administrada se excreta en la orina como As^{III} inalterado. Los metabolitos metilados de As^{III} (MMA^V , DMA^V) se excretan principalmente por la orina. La concentración plasmática de As^{III} disminuye desde el pico de concentración plasmática siguiendo un patrón bifásico, con una semivida media de eliminación terminal de 10 a 14 horas. El aclaramiento total de As^{III} a lo largo del intervalo de dosis únicas de 7-32 mg (administradas como 0,15 mg/kg) es de 49 l/h y el aclaramiento renal es de 9 l/h. En el intervalo de dosis estudiado, el aclaramiento no es dependiente del peso del individuo o la dosis administrada. Los valores medios estimados de semivida de eliminación terminal de los metabolitos MMA^V y DMA^V son de 32 horas y 70 horas, respectivamente.

Insuficiencia renal

El aclaramiento plasmático de As^{III} no se vio alterado en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50-80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina de 30-49 ml/min). El aclaramiento plasmático de As^{III} en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) fue un 40% inferior al de los pacientes con la función renal normal (ver sección 4.4).

La exposición sistémica a MMA^V y DMA^V tiende a ser mayor en pacientes con insuficiencia renal; se desconoce la consecuencia clínica de esto aun cuando no se observó un aumento de la toxicidad.

Insuficiencia hepática

Los datos farmacocinéticos de pacientes con carcinoma hepatocelular que presentan insuficiencia hepática leve a moderada evidencian que As^{III} o As^V no se acumulan tras las perfusiones de dos veces por semana. No se observó ninguna tendencia clara a un aumento de la exposición sistémica a As^{III} , As^V , MMA^V o DMA^V con la disminución de la función hepática, en la evaluación de la AUC normalizada por dosis (por mg de dosis).

Linealidad/No linealidad

La exposición sistémica (AUC) parece ser lineal a lo largo de todo el intervalo de dosis únicas de 7 a 32 mg (administradas como 0,15 mg/kg). La disminución del pico de concentración plasmática de As^{III} se produce siguiendo un patrón bifásico y se caracteriza por una fase inicial de distribución rápida seguida de una fase terminal de eliminación lenta. Tras la administración de 0,15 mg/kg en una pauta de una vez al día (n=6) o bien de dos veces a la semana (n=3), se observó que el grado de acumulación de As^{III} fue aproximadamente el doble del observado tras la perfusión única. El grado de acumulación fue ligeramente superior al esperado considerando los resultados de dosis únicas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios limitados de toxicidad reproductiva del trióxido de arsénico en animales indican embriotoxicidad y teratogenicidad (defectos en el tubo neural, anoftalmia y microftalmia) en administración de 1-10 veces la dosis clínica recomendada (mg/m^2). No se han realizado estudios de fertilidad con TRISENOX. Los compuestos arsénicos inducen aberraciones cromosómicas y transformaciones morfológicas de las células de mamíferos *in vitro* e *in vivo*. No se han realizado estudios formales sobre la carcinogenicidad del trióxido de arsénico, sin embargo, el trióxido de arsénico y otros compuestos de arsénico inorgánicos son reconocidos como carcinógenos en los seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidróxido sódico

Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

TRISENOX 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión
4 años

TRISENOX 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión
4 años

Después de diluir en soluciones intravenosas, TRISENOX es química y físicamente estable durante 24 horas a 15-30 °C y durante 72 horas refrigerado (2-8 °C). Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones y tiempos de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a 2-8 °C, al menos que la dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas validadas y controladas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

TRISENOX 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Ampolla de vidrio de borosilicato de tipo I que contiene 10 ml de concentrado.

Cada envase contiene 10 ampollas.

TRISENOX 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión
6 ml de concentrado en un vial de vidrio transparente de borosilicato de tipo I, recubierto con una funda protectora de plástico, con un tapón de goma de clorobutilo (tapón recubierto con FluroTec) y una cápsula de cierre de aluminio con un disco de plástico sobrepuesto.

Cada envase contiene 10 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación de TRISENOX

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

TRISENOX se diluirá con 100 a 250 ml de solución inyectable de glucosa de 50 mg/ml (5%) o solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%), inmediatamente después de extraerlo de la ampolla o del vial.

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

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

Procedimiento para la eliminación correcta

TRISENOX es para un solo uso y cualquier porción no usada de cada ampolla o de cada vial se desechará de la forma adecuada. No guarde ninguna porción no utilizada para su administración posterior.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TRISENOX 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión
EU/1/02/204/001

TRISENOX 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión
EU/1/02/204/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 05/marzo/2002
Fecha de la última renovación: 05/marzo/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Almac Pharma Services Limited
Almac House,
20 Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5QD
Reino Unido

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate,
Dundalk, Co. Louth,
A91 P9KD,
Irlanda

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem,
Países Bajos

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str-3,
89079 Ulm,
Alemania

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
B-dul Ion Mihalache nr 11, sector 1,
Cod 011171, Bucharest,
Rumanía

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

TRISENOX 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión
trióxido de arsénico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada mililitro de concentrado contiene 1 mg de trióxido de arsénico.
Cada ampolla de 10 ml contiene 10 mg de trióxido de arsénico.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidróxido sódico, ácido clorhídrico, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
10 ampollas
10 mg/10 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras dilución
Para un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico: manipular con precaución

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Lea el prospecto para ver la caducidad del producto diluido

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/204/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

AMPOLLA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

TRISENOX 1 mg/ml concentrado estéril
trióxido de arsénico
Vía IV tras dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 mg/10 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA EL VIAL DE 2 mg/ML

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TRISENOX 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión
trióxido de arsénico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada mililitro de concentrado contiene 2 mg de trióxido de arsénico.
Cada vial de 6 ml contiene 12 mg de trióxido de arsénico.

NUEVA CONCENTRACIÓN

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidróxido sódico, ácido clorhídrico, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

10 viales
12 mg/6 ml



5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras dilución
Para un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico: manipular con precaución

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Lea el prospecto para ver la caducidad del producto diluido

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/204/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL DE 2 mg/ML

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

TRISENOX 2 mg/ml concentrado estéril
trióxido de arsénico
Vía IV tras dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

12 mg/6 ml

6. OTROS

NUEVA CONCENTRACIÓN

Citotóxico

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

TRISENOX 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión trióxido de arsénico

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que se le administre este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es TRISENOX y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que se le administre TRISENOX
3. Cómo se administra TRISENOX
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TRISENOX
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es TRISENOX y para qué se utiliza

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

2. Qué necesita saber antes de que se le administre TRISENOX

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

No debe recibir TRISENOX

Si es alérgico al trióxido de arsénico o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Debe consultar a su médico o enfermero antes de que se le administre TRISENOX, si

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

Su médico tomará las siguientes precauciones:

- Se realizarán pruebas para analizar la cantidad de potasio, magnesio, calcio y creatinina en sangre antes de la primera dosis de TRISENOX.
- Se le debe realizar un electrocardiograma o ECG antes de la primera dosis.
- Los análisis de sangre (potasio, calcio, magnesio y función hepática) se repetirán mientras siga con el tratamiento con TRISENOX.
- Adicionalmente se le practicará un electrocardiograma dos veces por semana.
- Si tiene riesgo de un cierto tipo de anomalía del ritmo cardíaco (p. ej. taquicardia ventricular en “torsades de pointes” o prolongación del intervalo QT), se le controlará el corazón continuamente.
- Su médico puede, hacer un seguimiento de su salud durante y después del tratamiento, ya que trióxido de arsénico, principio activo de TRISENOX, puede causar otros cánceres. Debe

notificar cualquier síntoma o circunstancia, nuevo o excepcional, siempre que visite a su médico.

- Seguimiento de las funciones cognitivas y de movilidad si tiene riesgo de déficit de vitamina B1.

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y TRISENOX

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

En particular, informe a su médico

- si toma algún medicamento que pueda causar un cambio en el ritmo cardíaco, entre los que se incluyen:
 - algunos tipos de antiarrítmicos (medicamentos utilizados para corregir los latidos cardíacos irregulares, p. ej. quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
 - medicamentos para tratar la psicosis (pérdida de contacto con la realidad; p. ej. la tioridazina)
 - medicamentos para tratar la depresión (p. ej. amitriptilina)
 - algunos tipos de medicamentos para tratar las infecciones bacterianas (p. ej. eritromicina y esparfloxacino)
 - algunos medicamentos para tratar las alergias como la alergia al polen, llamados antihistamínicos (p. ej. terfenadina y astemizol)
 - cualquier medicamento que produzca una disminución del nivel de magnesio o de potasio en la sangre (p. ej. amfotericina B)
 - cisaprida (medicamento utilizado para paliar ciertos problemas de estómago).

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

- Si está tomando o ha tomado recientemente cualquier medicamento que pueda afectar al hígado. Si tiene dudas, muestra el frasco o envase a su médico.

Uso de TRISENOX con alimentos y bebidas

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

Embarazo

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

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

Si puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con TRISENOX y durante 6 meses después del final del mismo.

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

Los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos y se les debe aconsejar que no engendren un hijo durante el tratamiento con TRISENOX y durante 3 meses después del final del mismo.

Lactancia

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

El arsénico de TRISENOX pasa a la leche materna.

Como TRISENOX puede dañar a los lactantes, evite la lactancia mientras esté en tratamiento con TRISENOX y hasta dos semanas después de la última dosis de TRISENOX.

Conducción y uso de máquinas

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

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

TRISENOX contiene sodio

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

3. Cómo se administra TRISENOX

Duración y frecuencia del tratamiento

Pacientes con leucemia promielocítica aguda de nuevo diagnóstico

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

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

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

Forma y vía de administración

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

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

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

Si su médico o enfermero le administra más TRISENOX del que debe

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

- dificultad para respirar
- tos
- dolor torácico
- fiebre

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

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

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

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

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

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

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

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

- infección pulmonar, infección de la sangre
- inflamación de los pulmones con dolor torácico y dificultad respiratoria, insuficiencia cardíaca,
- deshidratación, confusión
- enfermedad cerebral (encefalopatía, encefalopatía de Wernicke) con diversas manifestaciones, incluyendo dificultades para usar los brazos y las piernas, trastornos del habla y confusión

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de TRISENOX

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de la ampolla y en la caja.

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

No utilice este medicamento si observa partículas extrañas o si la solución está decolorada.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de TRISENOX

- El principio activo es trióxido de arsénico. Cada mililitro de concentrado contiene 1 mg de trióxido de arsénico. Cada ampolla de 10 ml contiene 10 mg de trióxido de arsénico.
- Los demás componentes son hidróxido sódico, ácido clorhídrico y agua para inyección. Ver sección 2 “TRISENOX contiene sodio”.

Aspecto del producto y contenido del envase

- TRISENOX es un concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril). TRISENOX se suministra en ampollas de vidrio en forma de solución concentrada, transparente, incolora y acuosa.
- Cada caja contiene 10 ampollas de vidrio de un solo uso.

Titular de la autorización de comercialización

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Países Bajos

Responsable de la fabricación

Almac Pharma Services Limited, Almac House, 20 Seagoe Industrial Estate, Craigavon, BT63 5QD, Reino Unido

Almac Pharma Services (Ireland) Limited; Finnabair Industrial Estate, Dundalk, Co. Louth, A91 P9KD, Irlanda

Teva Pharmaceuticals Europe B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Países Bajos

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>
También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

DEBE SEGUIRSE Estrictamente una técnica aséptica durante la manipulación de TRISENOX ya que no tiene conservantes.

Dilución de TRISENOX

TRISENOX debe diluirse antes de la administración.

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

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

Dilución: Inserte con cuidado la aguja de una jeringa en la ampolla y extraiga todo el contenido. TRISENOX debe diluirse inmediatamente después con 100 a 250 ml de solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5%) o solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).

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

Uso de TRISENOX

TRISENOX es para un solo uso. No debe mezclarse ni administrarse concomitantemente por la misma vía intravenosa con otros medicamentos.

TRISENOX se inyectará por vía intravenosa durante 1-2 horas, pero la duración de la perfusión se puede prolongar hasta 4 horas si se observan reacciones vasomotoras. No se requiere un catéter venoso central.

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

Después de diluir en soluciones intravenosas, TRISENOX es química y físicamente estable durante 24 horas a 15-30°C y durante 72 horas refrigerado (2-8°C). Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones y tiempos de almacenamiento antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a 2-8°C, a menos que la dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas validadas y controladas.

Procedimiento para la eliminación correcta

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

Prospecto: información para el paciente

TRISENOX 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión trióxido de arsénico

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que se le administre este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es TRISENOX y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que se le administre TRISENOX
3. Cómo se administra TRISENOX
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TRISENOX
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es TRISENOX y para qué se utiliza

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

2. Qué necesita saber antes de que se le administre TRISENOX

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

No debe recibir TRISENOX

Si es alérgico al trióxido de arsénico o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Debe consultar a su médico o enfermero antes de que se le administre TRISENOX, si

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

Su médico tomará las siguientes precauciones:

- Se realizarán pruebas para analizar la cantidad de potasio, magnesio, calcio y creatinina en sangre antes de la primera dosis de TRISENOX.
- Se le debe realizar un electrocardiograma o ECG antes de la primera dosis.
- Los análisis de sangre (potasio, calcio, magnesio y función hepática) se repetirán mientras siga con el tratamiento con TRISENOX.
- Adicionalmente se le practicará un electrocardiograma dos veces por semana.
- Si tiene riesgo de un cierto tipo de anomalía del ritmo cardíaco (p. ej. taquicardia ventricular en “torsades de pointes” o prolongación del intervalo QT), se le controlará el corazón continuamente.
- Su médico puede, hacer un seguimiento de su salud durante y después del tratamiento, ya que trióxido de arsénico, principio activo de TRISENOX, puede causar otros cánceres. Debe

notificar cualquier síntoma o circunstancia, nuevo o excepcional, siempre que visite a su médico.

- Seguimiento de las funciones cognitivas y de movilidad si tiene riesgo de déficit de vitamina B1.

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y TRISENOX

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

En particular, informe a su médico

- si toma algún medicamento que pueda causar un cambio en el ritmo cardíaco, entre los que se incluyen:
 - algunos tipos de antiarrítmicos (medicamentos utilizados para corregir los latidos cardíacos irregulares, p. ej. quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
 - medicamentos para tratar la psicosis (pérdida de contacto con la realidad; p. ej. la tioridazina)
 - medicamentos para tratar la depresión (p. ej. amitriptilina)
 - algunos tipos de medicamentos para tratar las infecciones bacterianas (p. ej. eritromicina y esparfloxacino)
 - algunos medicamentos para tratar las alergias como la alergia al polen, llamados antihistamínicos (p. ej. terfenadina y astemizol)
 - cualquier medicamento que produzca una disminución del nivel de magnesio o de potasio en la sangre (p. ej. amfotericina B)
 - cisaprida (medicamento utilizado para paliar ciertos problemas de estómago).

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

- Si está tomando o ha tomado recientemente cualquier medicamento que pueda afectar al hígado. Si tiene dudas, muestra el frasco o envase a su médico.

Uso de TRISENOX con alimentos y bebidas

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

Embarazo

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

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

Si puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con TRISENOX y durante 6 meses después del final del mismo.

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

Los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos y se les debe aconsejar que no engendren un hijo durante el tratamiento con TRISENOX y durante 3 meses después del final del mismo.

Lactancia

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

El arsénico de TRISENOX pasa a la leche materna.

Como TRISENOX puede dañar a los lactantes, evite la lactancia mientras esté en tratamiento con TRISENOX y hasta dos semanas después de la última dosis de TRISENOX.

Conducción y uso de máquinas

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

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

TRISENOX contiene sodio

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

3. Cómo se administra TRISENOX

Duración y frecuencia del tratamiento

Pacientes con leucemia promielocítica aguda de nuevo diagnóstico

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

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

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

Forma y vía de administración

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

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

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

Si su médico o enfermero le administra más TRISENOX del que debe

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

- dificultad para respirar
- tos
- dolor torácico
- fiebre

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

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

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

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

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

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

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

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

- infección pulmonar, infección de la sangre
- inflamación de los pulmones con dolor torácico y dificultad respiratoria, insuficiencia cardíaca,
- deshidratación, confusión
- enfermedad cerebral (encefalopatía, encefalopatía de Wernicke) con diversas manifestaciones, incluyendo dificultades para usar los brazos y las piernas, trastornos del habla y confusión

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de TRISENOX

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en la caja.

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

No utilice este medicamento si observa partículas extrañas o si la solución está decolorada.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de TRISENOX

- El principio activo es trióxido de arsénico. Cada mililitro de concentrado contiene 2 mg de trióxido de arsénico. Cada vial de 6 ml contiene 12 mg de trióxido de arsénico.
- Los demás componentes son hidróxido sódico, ácido clorhídrico y agua para inyección. Ver sección 2 “TRISENOX contiene sodio”.

Aspecto del producto y contenido del envase

- TRISENOX es un concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril). TRISENOX se suministra en viales de vidrio, recubiertos con una funda protectora de plástico, en forma de solución concentrada, transparente, incolora y acuosa.
- Cada caja contiene 10 viales de vidrio de un solo uso.

Titular de la autorización de comercialización

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Países Bajos

Responsable de la fabricación

Teva Pharmaceuticals Europe B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Países Bajos

Merckle GmbH, Graf-Arco-Str-3, 89079 Ulm, Alemania

S.C. Sindan-Pharma S.R.L., B-dul Ion Mihalache nr 11, sector 1, Cod 011171, Bucharest, Rumanía

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>
También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

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

Dilución de TRISENOX

TRISENOX debe diluirse antes de la administración.

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

ATENCIÓN, NUEVA CONCENTRACIÓN (2 mg/ml)

Dilución: Inserte con cuidado la aguja de una jeringa en el vial y extraiga el volumen necesario. TRISENOX debe diluirse inmediatamente después con 100 a 250 ml de solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5%) o solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).

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

Uso de TRISENOX

TRISENOX es para un solo uso. No debe mezclarse ni administrarse concomitantemente por la misma vía intravenosa con otros medicamentos.

TRISENOX se inyectará por vía intravenosa durante 1-2 horas, pero la duración de la perfusión se puede prolongar hasta 4 horas si se observan reacciones vasomotoras. No se requiere un catéter venoso central.

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

Después de diluir en soluciones intravenosas, TRISENOX es química y físicamente estable durante 24 horas a 15-30°C y durante 72 horas refrigerado (2-8°C). Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones y tiempos de almacenamiento antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a 2-8°C, a menos que la dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas validadas y controladas.

Procedimiento para la eliminación correcta

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