

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

TRISENOX 1 mg/ml concentrado para solução para perfusão

TRISENOX 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TRISENOX 1 mg/ml concentrado para solução para perfusão

Cada ml de concentrado contém 1 mg de trióxido de arsénio

Cada ampola de 10 ml contém 10 mg de trióxido de arsénio

TRISENOX 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão

Cada ml de concentrado contém 2 mg de trióxido de arsénio

Cada frasco para injetáveis de 6 ml contém 12 mg de trióxido de arsénio

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril)

Solução aquosa, límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

TRISENOX está indicado na indução da remissão e consolidação em doentes adultos com:

- Leucemia promielocítica aguda (APL) recentemente diagnosticada, de risco baixo a intermédio (contagem de leucócitos $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$), em associação com o ácido *all-trans*-retinoico (ATRA)
- Leucemia promielocítica aguda (APL) recidivante/refratária (o tratamento anterior deverá ter incluído um retinoide e quimioterapia)

caracterizada pela presença da translocação t(15; 17) e/ou pela presença do gene da leucemia promielocítica/recetor alfa do ácido retinoico (PML/RAR-alfa).

A taxa de resposta de outros subtipos de leucemias mielógenas agudas ao trióxido de arsénio não foi analisada.

4.2 Posologia e modo de administração

TRISENOX deve ser administrado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de leucemias agudas, e devem observar-se os procedimentos especiais de monitorização descritos na secção 4.4.

Posologia

Recomenda-se a mesma dose para adultos e idosos.

Leucemia promielocítica aguda (APL) recentemente diagnosticada, de risco baixo a intermédio

Regime para o tratamento de indução

TRISENOX tem de ser administrado por via intravenosa numa dose de 0,15 mg/kg/dia, administrada diariamente, até se atingir a remissão completa. Se a remissão completa da medula óssea não tiver ocorrido até ao dia 60, a administração da dose tem de ser descontinuada.

Regime de consolidação

TRISENOX tem de ser administrado por via intravenosa numa dose de 0,15 mg/kg/dia, 5 dias por semana. O tratamento deve continuar durante 4 semanas, com uma interrupção de 4 semanas, durante um total de 4 ciclos.

Leucemia promielocítica aguda (APL) recidivante/refratária

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 se atingir a remissão completa (menos de 5% de blastos presentes na medula óssea celular sem evidência de células leucémicas). Se a remissão completa não tiver ocorrido até ao dia 50, a administração da dose tem de ser descontinuada.

Regime de consolidação

O tratamento de consolidação deve iniciar-se 3 a 4 semanas após o final da terapêutica de indução. TRISENOX deve ser administrado por via intravenosa numa dose de 0,15 mg/kg/dia, num total de 25 doses, administradas 5 dias por semana, seguido por 2 dias de interrupção, repetido durante 5 semanas.

Atraso, modificação e reinício da dose

O tratamento com TRISENOX tem de ser interrompido temporariamente antes do final programado da terapêutica 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 Cancro) e que seja considerada como estando possivelmente relacionada com o tratamento com TRISENOX. Os doentes que apresentem estas reações consideradas relacionadas com o TRISENOX devem retomar o tratamento só após resolução do episódio tóxico ou após recuperação do seu estado no início da alteração que originou a sua interrupção. Nestes casos, o tratamento tem de ser retomado com 50% da dose diária precedente. Se o episódio tóxico não voltar a ocorrer até 7 dias após o recomeço do tratamento com a dose reduzida, a dose diária pode ser novamente aumentada para os 100% correspondentes à dose original. Os doentes que tiverem uma recorrência da toxicidade têm de suspender o tratamento.

No caso de alterações no ECG, alterações eletrolíticas e hepatotoxicidade, ver secção 4.4.

Populações especiais

Afeção hepática

Dado não existirem dados disponíveis para todos os grupos de afeção hepática e como podem ocorrer efeitos hepatotóxicos durante o tratamento com TRISENOX, recomenda-se precaução na utilização de TRISENOX em doentes com afeção hepática (ver secção 4.4 e 4.8).

Compromisso renal

Dado não existirem dados disponíveis para todos os grupos de compromisso renal, recomenda-se precaução na utilização de TRISENOX em doentes com compromisso renal.

População pediátrica

A segurança e eficácia de TRISENOX em crianças até aos 17 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis para crianças dos 5 aos 16 anos idade encontram-se descritos na secção 5.1, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica. Não existem dados disponíveis para crianças com menos de 5 anos de idade.

Modo de administração

TRISENOX deve ser administrado por via intravenosa ao longo de 1-2 horas. A perfusão poderá prolongar-se por 4 horas, caso sejam observadas reações vasomotoras. Não é necessária a colocação de um cateter venoso central. Os doentes têm de ser hospitalizados no início do tratamento devido a sintomas da doença e para assegurar uma monitorização adequada.

Para instruções acerca da preparação do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes com APL clinicamente instável são doentes especialmente de risco e irão exigir uma monitorização mais frequente dos testes eletrolíticos e dos níveis da glicemia, assim como testes dos parâmetros hematológicos, hepáticos, renais e de coagulação mais frequentes.

Síndrome de ativação dos leucócitos (Síndrome de diferenciação APL)

27% dos doentes com APL, no enquadramento de APL recidivante/refratária, tratados com trióxido de arsénio apresentaram sintomas semelhantes a um síndrome designado por leucemia promielocítica aguda-ácido retinoico (RA-APL) ou síndrome de diferenciação APL, caracterizado por febre, dispneia, aumento de peso, infiltrações pulmonares e efusões pleurais ou pericárdicas, com ou sem leucocitose. Este síndrome pode ser fatal. Em doentes com APL recentemente diagnosticada, tratados com trióxido de arsénio e ácido *all-trans*-retinoico (ATRA), foi observada síndrome de diferenciação APL em 19% incluindo 5 casos graves. Assim que surgem os primeiros sinais indicativos do síndrome (febre inexplicável, dispneia e/ou aumento de peso, anomalias na auscultação torácica ou anomalias radiográficas), o tratamento com TRISENOX tem de ser temporariamente descontinuado e 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 atenuarem. Se clinicamente justificado/necessário, também se recomenda uma terapêutica diurética concomitante. Na maioria dos doentes, não é necessário terminar permanentemente a terapêutica com TRISENOX durante o tratamento do síndrome de diferenciação APL. Assim que os sinais e sintomas tiverem desaparecido, o tratamento com TRISENOX pode ser retomado com 50% da dose precedente durante os primeiros 7 dias. Em seguida, na ausência de agravamento da toxicidade anterior, TRISENOX pode continuar na posologia completa. No caso de reaparecimento de sintomas, TRISENOX deve ser reduzido para a posologia anterior. A fim de prevenir o desenvolvimento da síndrome de diferenciação APL durante o tratamento de indução, pode administrar-se prednisona (0,5 mg/kg de peso corporal por dia durante todo o tratamento de indução) desde o dia 1 da administração de TRISENOX até terminar a terapêutica de indução em doentes com APL. 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 do síndrome de ativação dos leucócitos devido ao TRISENOX. A experiência pós-comercialização sugere que uma síndrome similar pode ocorrer em doentes com outros tipos de malignidades. A monitorização e o tratamento destes doentes devem ser efetuados conforme descrito anteriormente.

Anomalias no eletrocardiograma (ECG)

O trióxido de arsénio pode provocar o prolongamento do intervalo QT e o bloqueio auriculoventricular completo. O prolongamento QT pode levar a uma arritmia ventricular do tipo torsade de pointes, que pode ser fatal. Tratamento anterior com antraciclina pode aumentar o risco de prolongamento QT. O risco de torsade de pointes está relacionado com a extensão do prolongamento QT, com a administração concomitante de medicamentos que prolongam o QT (como é o caso dos antiarrítmicos de classe Ia e III (p.ex. quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida), antipsicóticos (p.ex. tioridazina), antidepressivos (p.ex. amitriptilina), alguns macrólidos (p.ex. eritromicina), alguns anti-histamínicos (p.ex. terfenadina e astemizol), alguns antibióticos quinolonas (p.ex. esparfloxacina) e outros medicamentos individuais que se sabe aumentarem o intervalo QT (p.ex. cisapride)), antecedentes de torsade de pointes, prolongamento do intervalo QT pré-existente, insuficiência cardíaca congestiva, administração de diuréticos espoliadores do potássio, anfotericina B ou outras situações que possam resultar em hipocalcemia ou hipomagnesiemia. Em ensaios clínicos, no enquadramento recidivante/refratário, 40% dos doentes tratados com TRISENOX tiveram pelo menos um prolongamento de intervalo QT corrigido (QTc) superior a 500 mseg. O prolongamento do QTc foi

observado entre 1 e 5 semanas após a perfusão de TRISENOX e depois voltou ao valor inicial ao fim de 8 semanas após a perfusão de TRISENOX. Um doente (a receber múltiplos medicamentos concomitantes, incluindo a anfotericina B) teve torsade de pointes assintomática durante a terapêutica de indução de uma recidiva de APL com trióxido de arsénio. Em doentes com APL recentemente diagnosticada, 15,6% apresentou prolongamento do QTc com o trióxido de arsénio em associação com o ATRA (ver secção 4.8). Num doente recentemente diagnosticado, o tratamento de indução foi terminado devido a prolongamento grave do intervalo QTc e anomalias eletrolíticas no dia 3 do tratamento de indução.

Recomendações de monitorização do ECG e eletrolíticas

Antes de se iniciar a terapêutica com TRISENOX, deve efetuar-se um ECG de 12 derivações e devem avaliar-se os eletrólitos séricos (potássio, cálcio e magnésio) e a creatinina; as anomalias eletrolíticas pré-existentes devem ser corrigidas e, se possível, deverão suspender-se os medicamentos que se sabe prolongarem o intervalo QT. Os doentes com fatores de risco para o prolongamento do QTc ou com fatores de risco para torsade de pointes devem ser monitorizados por monitorização cardíaca contínua (ECG). Devem ser implementadas as medidas corretivas para o QTc superior a 500 mseg e o QTc deve ser reavaliado com ECGs seriados e, se disponível, consultar-se um especialista, antes de se considerar a utilização de TRISENOX. Durante a terapêutica com TRISENOX, as concentrações de potássio têm de ser mantidas acima de 4 mEq/l e as concentrações de magnésio têm de ser mantidas acima de 1,8 mg/dl. Os doentes que atingem um valor absoluto para o intervalo QT >500 mseg têm de ser reavaliados e têm de ser tomadas 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. Em caso de síncope ou de ocorrência de batimentos cardíacos rápidos ou irregulares, o doente tem de ser hospitalizado e monitorizado continuamente, os eletrólitos séricos têm de ser avaliados, a terapêutica com TRISENOX tem de ser temporariamente suspensa até o intervalo QTc voltar abaixo de 460 mseg, as anomalias 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 precedente. Se o prolongamento do QTc não voltar a ocorrer no período de 7 dias após o reinício do tratamento com a dose reduzida, o tratamento com TRISENOX pode ser retomado numa dose de 0,11 mg/kg de peso corporal por dia durante uma segunda semana. A dose diária pode ser novamente aumentada para 100% da dose original se o prolongamento não voltar a ocorrer. Não existem dados quanto ao efeito do trióxido de arsénio sobre o intervalo QTc durante a perfusão. Deverão efetuar-se eletrocardiogramas duas vezes por semana e com maior frequência nos doentes clinicamente instáveis, durante a indução e a consolidação.

Hepatotoxicidade (grau 3 ou superior)

Em doentes recentemente diagnosticados com APL de risco baixo a intermédio, 63,2% desenvolveram efeitos tóxicos hepáticos de grau 3 ou 4 durante o tratamento de indução ou consolidação com trióxido de arsénio em associação com o ATRA (ver secção 4.8). Contudo, os efeitos tóxicos resolveram-se com a descontinuação temporária do trióxido de arsénio, ATRA ou ambos. O tratamento com TRISENOX tem de ser descontinuado antes do final programado da terapêutica em qualquer momento que se observe hepatotoxicidade de grau 3 ou superior, de acordo com os *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional do Cancro). Assim que a bilirrubina e/ou a SGOT e/ou a fosfatase alcalina diminuírem para valores 4 vezes inferiores ao nível superior de valores normais, o tratamento com TRISENOX pode ser retomado com 50% da dose precedente durante os primeiros 7 dias. Em seguida, na ausência de agravamento da toxicidade anterior, TRISENOX deve continuar na posologia completa. No caso de reaparecimento de hepatotoxicidade, TRISENOX tem de ser descontinuado permanentemente.

Atraso e modificação da dose

O tratamento com TRISENOX tem de ser interrompido temporariamente antes do final programado da terapêutica 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 Cancro) e que seja considerada como estando possivelmente relacionada com o tratamento com TRISENOX. (ver secção 4.2)

Testes laboratoriais

Os níveis eletrolítico e da glicemia, assim como os parâmetros dos testes hematológico, hepático, renal e de coagulação dos doentes têm de ser monitorizados, pelo menos duas vezes por semana e com maior frequência nos doentes clinicamente instáveis, durante a fase de indução e, pelo menos, uma vez por semana, durante a fase de consolidação.

Compromisso renal

Dado não existirem dados disponíveis para todos os grupos de compromisso renal, é aconselhada precaução na utilização de TRISENOX em doentes com compromisso renal. A experiência em doentes com compromisso renal grave é insuficiente para determinar se é necessário ajustar a dose. A utilização de TRISENOX em doentes a fazer diálise não foi estudada.

Afeção hepática

Dado não existirem dados disponíveis para todos os grupos de afeção hepática e como podem ocorrer efeitos hepatotóxicos durante o tratamento com trióxido de arsénio, recomenda-se precaução na utilização de TRISENOX em doentes com afeção hepática (ver secção 4.4 sobre hepatotoxicidade e secção 4.8). A experiência em doentes com afeção hepática grave é insuficiente para determinar se é necessário ajustar a dose.

Idosos

Existem dados clínicos limitados quanto à utilização de TRISENOX na população idosa. É necessário ter precaução com estes doentes.

Hiperleucocitose

O tratamento com trióxido de arsénio tem sido associado ao desenvolvimento de hiperleucocitose ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) em alguns doentes com APL recidivante/refratária. Não parece ter havido uma relação entre as contagens basais de leucócitos (WBC) e o desenvolvimento de hiperleucocitose, nem parece ter-se verificado uma correlação entre as contagens basais de WBC e as contagens máximas de WBC. A hiperleucocitose não foi nunca tratada com quimioterapia adicional e observou-se a sua resolução com a continuação do tratamento com TRISENOX. As contagens de WBC durante a consolidação não foram tão elevadas como durante o tratamento de indução e foram $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$, exceto no caso de um doente que apresentou uma contagem de WBC de $22 \times 10^3/\mu\text{l}$ durante a consolidação. Vinte doentes (50%) com APL recidivante/refratária tiveram leucocitose, contudo, em todos estes doentes a contagem de WBC estava em declínio ou tinha normalizado na altura em que se deu a remissão da medula óssea e não foram necessárias quimioterapia citotóxica, nem leucoferese. Em doentes recentemente diagnosticados com APL de risco baixo a intermédio desenvolveu-se leucocitose durante a terapêutica de indução em 35 de 74 (47%) doentes (ver secção 4.8). Contudo, todos os casos foram tratados com sucesso com terapêutica com hidroxureia.

Deve administrar-se hidroxureia a doentes recentemente diagnosticados com APL recidivante/refratária que desenvolverem leucocitose sustida após o início da terapêutica. A administração de hidroxureia deve continuar numa dose determinada para manter a contagem de leucócitos $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$, e a mesma deverá ser subsequentemente diminuída gradualmente.

Tabela 1 Recomendação para iniciar hidroxureia

Leucócitos	Hidroxureia
$10-50 \times 10^3/\mu\text{l}$	500 mg quatro vezes por dia
$>50 \times 10^3/\mu\text{l}$	1.000 mg quatro vezes por dia

Desenvolvimento de segundas neoplasias malignas primárias

A substância ativa de TRISENOX, o trióxido de arsénio, é um carcinogéneo humano. Monitorizar os doentes para o desenvolvimento de segundas neoplasias malignas primárias.

Encefalopatia

Foram notificados casos de encefalopatia com o tratamento com trióxido de arsénio. Foi notificada a ocorrência de encefalopatia de Wernicke após o tratamento com trióxido de arsénio em doentes com deficiência de vitamina B1. Os doentes em risco de deficiência de vitamina B1 devem ser

cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de encefalopatia após o início do trióxido de arsénio. Alguns casos recuperaram com a complementação de vitamina B1.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram formalmente avaliadas as interações farmacocinéticas entre o TRISENOX e outros medicamentos terapêuticos.

Medicamentos conhecidos por causarem prolongamento do intervalo QTc, hipocaliemia ou hipomagnesiemia

É previsível a ocorrência de um prolongamento QT/QTc durante o tratamento com trióxido de arsénio e têm sido referidos casos de torsade de pointes e bloqueio cardíaco completo. Nos doentes que se encontram medicados ou que estiveram medicados com medicamentos que provocam hipocaliemia ou hipomagnesiemia, tais como diuréticos ou anfotericina B, o risco de ocorrência de torsade de pointes poderá ser mais elevado. Deverão tomar-se precauções quando o TRISENOX é coadministrado com outros medicamentos que reconhecidamente provocam um prolongamento do intervalo QT/QTc, tais como os antibióticos macrólidos, o antipsicótico tioridazina, ou medicamentos que causam hipocaliemia ou hipomagnesiemia. É fornecida informação adicional sobre agentes que prolongam o QT na secção 4.4.

Medicamentos conhecidos por causarem efeitos hepatotóxicos

Como podem ocorrer efeitos hepatotóxicos durante o tratamento com trióxido de arsénio, recomenda-se precaução quando TRISENOX é coadministrado com outros medicamentos conhecidos por causarem efeitos hepatotóxicos (ver secção 4.4 e 4.8).

Outros medicamentos antileucémicos

Não é conhecida a influência do TRISENOX na eficácia de outros medicamentos antileucémicos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção masculina e feminina

Devido ao risco genotóxico dos compostos arsénicos (ver secção 5.3), as mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com TRISENOX e durante 6 meses após a conclusão do tratamento.

Os homens devem utilizar métodos contraceptivos eficazes e ser aconselhados a não conceber uma criança durante o tratamento com TRISENOX e durante 3 meses após a conclusão do tratamento.

Gravidez

Demonstrou-se que o trióxido de arsénio é embriotóxico e teratogénico em estudos com animais (ver secção 5.3). Não existem estudos em mulheres grávidas a utilizar TRISENOX.

Se este medicamento for utilizado durante a gravidez ou se a doente engravidar durante a administração deste produto, esta deve ser informada do potencial risco para o feto.

Amamentação

O arsénio é excretado no leite humano. Dado o potencial de TRISENOX para reações adversas graves em lactentes, a amamentação deve ser descontinuada antes e durante a sua administração e durante duas semanas após a última dose.

Fertilidade

Não foram realizados estudos clínicos ou estudos não clínicos de fertilidade com TRISENOX.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de TRISENOX sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Ocorreram reações adversas relacionadas de CTC de grau 3 e 4 em 37% dos doentes com APL recidivante/refratária nos ensaios clínicos. As reações mais frequentemente reportadas foram hiperglicemia, hipocaliemia, neutropenia e aumento da alanina aminotransferase (ALT). A leucocitose ocorreu em 50% dos doentes com APL recidivante/refratária, tendo esta sido avaliada por determinações hematológicas.

Na população recidivante/refratária, as reações adversas graves foram comuns (1-10%) e previsíveis. As reações adversas graves atribuídas ao trióxido de arsénio incluíram o síndrome de diferenciação APL (3), leucocitose (3), prolongamento do intervalo QT (4, 1 com torsade de pointes), fibrilhação auricular/flutter auricular (1), hiperglicemia (2) e uma série de reações adversas graves relacionadas com hemorragias, infeções, dor, diarreia e náuseas.

De um modo geral, os efeitos adversos associados ao tratamento apresentam uma tendência para diminuir ao longo do tempo em doentes com APL recidivante/refratária, talvez devido a uma melhoria do processo patológico subjacente. Há uma tendência para os doentes tolerarem os tratamentos de consolidação e manutenção com menor toxicidade em relação ao tratamento de indução. Tal deve-se, provavelmente, aos efeitos adversos múltiplos resultantes de um processo patológico não controlado no início do tratamento e à vasta gama de medicamentos concomitantes necessários para o controlo dos sintomas e da morbilidade.

Num ensaio multicêntrico, de não inferioridade, de fase 3, que comparou o ácido all-*trans*-retinoico (ATRA) mais quimioterapia com ATRA mais trióxido de arsénio em doentes com APL recentemente diagnosticada, de risco baixo a intermédio (Estudo APL0406; ver também a secção 5.1), observaram-se reações adversas graves, incluindo toxicidade hepática, trombocitopenia, neutropenia e prolongamento do intervalo QTc em doentes tratados com trióxido de arsénio.

Lista tabelada de reações adversas

Os efeitos indesejáveis seguintes foram notificados no estudo APL0406 em doentes recentemente diagnosticados e em ensaios clínicos e/ou através da experiência após comercialização em doentes com APL recidivante/refratária. Os efeitos indesejáveis encontram-se listados abaixo na tabela 2, de acordo com a terminologia MedDRA por classe de sistema de órgãos e de acordo com as frequências observadas durante os ensaios clínicos com TRISENOX realizados em 52 doentes com APL recidivante/refratária. As frequências são definidas da seguinte forma: (muito frequentes $\geq 1/10$), (frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$), (pouco frequentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 2

	Todos os graus	Grau ≥ 3
Infeções e infestações		
Herpes Zoster	Frequente	Desconhecido
Sepsis	Desconhecido	Desconhecido
Pneumonia	Desconhecido	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático		
Neutropenia febril	Frequente	Frequente
Leucocitose	Frequente	Frequente
Neutropenia	Frequente	Frequente

	Todos os graus	Grau ≥ 3
Pancitopenia	Frequente	Frequente
Trombocitopenia	Frequente	Frequente
Anemia	Frequente	Desconhecido
Leucopenia	Desconhecido	Desconhecido
Linfopenia	Desconhecido	Desconhecido
Doenças do metabolismo e da nutrição		
Hiperglicemia	Muito frequente	Muito frequente
Hipocaliemia	Muito frequente	Muito frequente
Hipomagnesemia	Muito frequente	Frequente
Hipernatremia	Frequente	Frequente
Cetoacidose	Frequente	Frequente
Hipermagnesemia	Frequente	Desconhecido
Desidratação	Desconhecido	Desconhecido
Retenção de líquidos	Desconhecido	Desconhecido
Perturbações do foro psiquiátrico		
Estado de confusão	Desconhecido	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso		
Parestesias	Muito frequente	Frequente
Tonturas	Muito frequente	Desconhecido
Cefaleias	Muito frequente	Desconhecido
Convulsões	Frequente	Desconhecido
Encefalopatia, encefalopatia de Wernicke	Desconhecido	Desconhecido
Afeções oculares		
Visão turva	Frequente	Desconhecido
Cardiopatias		
Taquicardia	Muito frequente	Frequente
Derrame pericárdico	Frequente	Frequente
Extrassístoles ventriculares	Frequente	Desconhecido
Insuficiência cardíaca	Desconhecido	Desconhecido
Taquicardia ventricular	Desconhecido	Desconhecido
Vasculopatias		
Vasculite	Frequente	Frequente
Hipotensão	Frequente	Desconhecido
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
Síndrome de diferenciação	Muito frequente	Muito frequente
Dispneia	Muito frequente	Frequente
Hipoxia	Frequente	Frequente
Derrame pleural	Frequente	Frequente
Dor pleural	Frequente	Frequente
Hemorragia pulmonar alveolar	Frequente	Frequente
Pneumonia	Desconhecido	Desconhecido
Doenças gastrointestinais		
Diarreia	Muito frequente	Frequente
Vômitos	Muito frequente	Desconhecido
Náuseas	Muito frequente	Desconhecido
Dor abdominal	Frequente	Frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Prurido	Muito frequente	Desconhecido
Erupções cutâneas	Muito frequente	Desconhecido
Eritema	Frequente	Frequente
Edema da face	Frequente	Desconhecido
Afeções ósseas, músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
Mialgias	Muito frequente	Frequente
Artralgias	Frequente	Frequente
Dor óssea	Frequente	Frequente
Doenças renais e urinárias		

	Todos os graus	Grau ≥ 3
Insuficiência renal	Frequente	Desconhecido
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Pirexia	Muito frequente	Frequente
Dor	Muito frequente	Frequente
Fadiga	Muito frequente	Desconhecido
Edema	Muito frequente	Desconhecido
Dor no peito	Frequente	Frequente
Arrepios	Frequente	Desconhecido
Exames complementares de diagnóstico		
Alanina aminotransferase aumentada	Muito frequente	Frequente
Aspartato amino transferase aumentada	Muito frequente	Frequente
QT prolongado no eletrocardiograma	Muito frequente	Frequente
Hiperbilirrubinemia	Frequente	Frequente
Creatinina sanguínea aumentada	Frequente	Desconhecido
Aumento de peso	Frequente	Desconhecido
Gama-glutamilttransferase aumentada*	Desconhecido*	Desconhecido*

* Segundo o estudo CALGB C9710, foram notificados 2 casos de GGT aumentada de Grau ≥ 3 entre os 200 doentes tratados com ciclos de consolidação de TRISENOX (ciclo 1 e ciclo 2) versus nenhum doente no grupo de controlo.

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de diferenciação

Durante o tratamento com TRISENOX, 14 dos 52 doentes nos estudos realizados na APL no enquadramento recidivante apresentaram um ou mais sintomas de síndrome de diferenciação, caracterizados por febre, dispneia, aumento de peso, infiltrações pulmonares e derrames pleurais ou pericárdicos, com ou sem leucocitose (ver secção 4.4). Vinte e sete doentes apresentaram leucocitose ($WBC \geq 10 \times 10^3/\mu l$) durante a indução, 4 dos quais com valores superiores a 100.000/ μl . Os valores iniciais para as contagens de leucócitos (WBC) não apresentaram uma correlação com o desenvolvimento de leucocitose no estudo e as contagens de WBC durante a terapêutica de consolidação não foram tão elevadas como durante a indução. Nestes estudos, a leucocitose não foi tratada com medicamentos quimioterapêuticos. Os medicamentos utilizados para diminuir as contagens de leucócitos exacerbam, frequentemente, as toxicidades associadas à leucocitose e nenhuma abordagem convencional se revelou eficaz. Um doente tratado num programa de uso de compaixão morreu por enfarte cerebral devido a leucocitose, após um tratamento com medicamentos quimioterapêuticos utilizados para diminuir as contagens de WBC. A observação é a abordagem recomendada, sendo a intervenção reservada apenas para casos selecionados.

Nos estudos principais no enquadramento recidivante, a mortalidade devida a hemorragia associada à coagulação intravascular disseminada (DIC) foi muito frequente (>de 10%), o que é consistente com a mortalidade precoce referida na literatura.

Em doentes recentemente diagnosticados com APL de risco baixo a intermédio observou-se síndrome de diferenciação em 19% incluindo 5 casos graves.

Na experiência pós-comercialização, também foi notificada uma síndrome de diferenciação, como a síndrome do ácido retinoico, para o tratamento de outras neoplasias malignas além da APL com TRISENOX.

Prolongamento do intervalo QT

O trióxido de arsénio pode provocar um prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.4). O prolongamento do intervalo QT pode originar arritmia ventricular do tipo torsade de pointes, que pode ser fatal. O risco de torsade de pointes encontra-se relacionado com a extensão do prolongamento QT, com a administração concomitante de medicamentos que prolongam o QT, antecedentes de torsade de pointes, prolongamento pré-existente do intervalo QT, insuficiência cardíaca congestiva, administração de diuréticos espoliadores de potássio ou outras situações que originam hipocaliemia ou

hipomagnesiemia. Durante a terapêutica de indução, observou-se numa doente (medicada com múltiplos medicamentos concomitantes, incluindo a anfotericina B), um episódio de torsade de pointes assintomático e de resolução espontânea. Esta doente passou para a terapêutica de consolidação sem qualquer evidência adicional de prolongamento QT.

Em doentes recentemente diagnosticados com APL de risco baixo a intermédio, observou-se prolongamento do QTc em 15,6%. Num doente, o tratamento de indução foi interrompido devido a prolongamento do intervalo QTc e anomalias eletrolíticas graves no dia 3.

Neuropatia periférica

A neuropatia periférica, caracterizada por parestesia/disestesia, é um efeito comum e bem conhecido do arsénio ambiental. Apenas 2 doentes com APL recidivante/refratária suspenderam precocemente o tratamento devido a este efeito adverso e um destes doentes foi submetido a uma terapêutica adicional com TRISENOX num protocolo subsequente. Quarenta e quatro por cento dos doentes com APL recidivante/refratária tiveram sintomas que puderam ser associados com a neuropatia, a maior parte foram ligeiros a moderados e foram reversíveis após a interrupção do tratamento com TRISENOX.

Hepatotoxicidade (grau 3-4)

Em doentes recentemente diagnosticados com APL de risco baixo a intermédio, 63,2% desenvolveram efeitos tóxicos hepáticos de grau 3 ou 4 durante o tratamento de indução ou consolidação com TRISENOX em associação com ATRA. Contudo, os efeitos tóxicos resolveram-se com a descontinuação temporária de TRISENOX, ATRA ou ambos (ver secção 4.4).

Toxicidade hematológica e gastrointestinal

Em doentes recentemente diagnosticados com APL de risco baixo a intermédio, ocorreram toxicidade gastrointestinal, neutropenia de grau 3-4 e trombocitopenia de grau 3 ou 4, contudo estes foram 2,2 vezes menos frequentes em doentes tratados com TRISENOX em associação com ATRA em comparação com doentes tratados com ATRA + quimioterapia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Caso surjam sintomas sugestivos de uma toxicidade aguda grave ao arsénio (p.ex. convulsões, fraqueza muscular e confusão), TRISENOX deve ser imediatamente suspenso e pode considerar-se a instituição de uma terapêutica com agentes quelantes com penicilamina numa dose diária ≤ 1 g por dia. A duração do tratamento com penicilamina deve ser avaliada tendo em consideração os valores laboratoriais de arsénio na urina. Em doentes que não possam tomar medicamentos por via oral pode considerar-se a administração intramuscular de uma dose de 3 mg/kg de dimercaprol, de 4 em 4 horas, até ao desaparecimento de qualquer toxicidade com risco de vida imediato. Em seguida, poderá administrar-se penicilamina numa dose diária de ≤ 1 g por dia. Em presença de coagulopatia, recomenda-se a administração oral do agente quelante, succímero do ácido dimercaptosuccínico (DCI), 10 mg/kg ou 350 mg/m², de 8 em 8 horas, durante 5 dias e de 12 em 12 horas, durante 2 semanas. Em doentes com uma sobredosagem aguda grave de arsénio deve considerar-se a diálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármacoterapêutico: Outros agentes neoplásicos, código ATC: L01XX27

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação de TRISENOX não se encontra totalmente estabelecido. O trióxido de arsénio provoca, *in vitro*, alterações morfológicas e fragmentação do ácido desoxirribonucleico (ADN) características da apoptose das células de leucemia promielocítica humana NB4. O trióxido de arsénio também provoca danos ou a degradação da proteína de fusão PML/RAR-alfa.

Eficácia e segurança clínicas

Doentes recentemente diagnosticados com APL não de alto risco

TRISENOX foi investigado em 77 doentes recentemente diagnosticados com APL de risco baixo a intermédio, num estudo clínico de fase 3 de não inferioridade, controlado, aleatorizado, que comparou a eficácia e a segurança de TRISENOX associado ao ácido all-*trans*-retinoico (ATRA) com as de ATRA+quimioterapia (p. ex., idarrubicina e mitoxantrona) (Estudo APL0406). Foram incluídos doentes com APL recentemente diagnosticada, confirmada pela presença de t(15; 17) ou de PML-RAR α por RT-PCR ou pela distribuição de PML tipo micro *speckles* em células leucémicas. Não existem dados disponíveis em doentes com translocações de variantes do tipo t(11;17) (PLZF/RAR α). Os doentes com arritmias significativas, anomalias eletrocardiográficas (ECG) (síndrome de QT longo congénita, antecedentes ou presença de taquiarritmia auricular ou ventricular significativa, bradicardia em repouso clinicamente significativa (<50 batimentos por minuto), QTc >450 ms no ECG de rastreio, bloqueio do ramo direito mais hemibloqueio anterior esquerdo, bloqueio bifascicular) ou com neuropatia foram excluídos do estudo. Administrou-se aos doentes no grupo de tratamento de ATRA+ TRISENOX, ATRA por via oral, na dose de 45 mg/m² dia e TRISENOX por via IV na dose de 0,15 mg/kg por dia até à remissão completa (CR). Durante a consolidação, o ATRA foi administrado na mesma dose durante períodos de 2 semanas, com 2 semanas de interrupção, durante um total de 7 ciclos, tendo TRISENOX sido administrado na mesma dose 5 dias por semana, durante 4 semanas com 4 semanas de interrupção, durante um total de 4 ciclos. Administrou-se aos doentes no grupo de tratamento de ATRA+ quimioterapia, idarrubicina por via IV na dose de 12 mg/m² nos dias 2, 4, 6 e 8 e ATRA por via oral na dose de 45 mg/m² por dia até à CR. Durante a consolidação, administrou-se aos doentes idarrubicina na dose de 5 mg/m² nos dias 1 a 4 e ATRA na dose de 45 mg/m² por dia durante 15 dias, seguido de mitoxantrona IV na dose de 10 mg/m² nos dias 1 a 5 e o ATRA novamente na dose de 45 mg/m² por dia durante 15 dias e, finalmente, uma dose única de idarrubicina de 12 mg/m² e ATRA na dose de 45 mg/m² por dia durante 15 dias. Cada ciclo de consolidação foi iniciado após a recuperação hematológica do tratamento anterior definida como uma contagem absoluta de neutrófilos >1,5×10⁹/l e de plaquetas >100×10⁹/l. Também se administrou aos doentes de grupo de tratamento de ATRA+quimioterapia um tratamento de manutenção durante um período até 2 anos, que consistiu em 6-mercaptopurina por via oral na dose de 50 mg/m² por dia, metotrexato por via intramuscular na dose de 15 mg/m² por semana e ATRA na dose de 45 mg/m² por dia durante 15 dias em intervalos de 3 meses.

Os resultados principais de eficácia estão resumidos abaixo na tabela 3:

Tabela 3

Critério de avaliação	ATRA + TRISENOX (n = 77) [%]	ATRA + Quimioterapia (n = 79) [%]	Intervalo de confiança (IC)	Valor de p
Sobrevida sem acontecimentos (EFS) ao fim de 2 anos	97	86	IC 95% para a diferença, 2-22 pontos percentuais	p<0,001 para a não inferioridade p = 0,02 para a superioridade de ATRA+TRISENOX
Remissão hematológica completa (HCR)	100	95		p = 0,12

Sobrevida global (OS) ao fim de 2 anos	99	91		p = 0,02
Sobrevida sem doença (DFS) ao fim de 2 anos	97	90		p = 0,11
Incidência cumulativa de recidivas (CIR) ao fim de 2 anos	1	6		p = 0,24

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

APL recidivante/refratária

TRISENOX foi estudado em 52 doentes com APL, previamente tratados com uma antraciclina e um regime retinoide, em dois estudos não comparativos, abertos e unilaterais. Num dos casos tratou-se de um estudo clínico efetuado apenas com um investigador (n=12) e no outro, tratou-se de um estudo multicêntrico, que englobou 9 instituições (n=40). No primeiro estudo, os doentes 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 doentes receberam uma dose fixa de 0,15 mg/kg/dia. TRISENOX foi administrado por via intravenosa ao longo de 1 a 2 horas, até à inexistência de células leucémicas na medula óssea, num máximo de 60 dias. Os doentes que apresentaram uma 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 teve início 6 semanas (intervalo entre 3 e 8) após a indução no estudo realizado apenas num centro e 4 semanas (intervalo entre 3 e 6) no estudo multicêntrico. A remissão completa (CR) foi definida pela ausência de células leucémicas visíveis na medula óssea e pela recuperação periférica das plaquetas e dos glóbulos brancos.

Os doentes do estudo realizado apenas num centro recidivaram após 1-6 regimes terapêuticos prévios e 2 doentes recidivaram após um transplante de células estaminais. Os doentes no estudo multicêntrico recidivaram após 1-4 regimes terapêuticos prévios e 5 doentes recidivaram após um transplante de células estaminais. No estudo realizado apenas num centro, a média de idades dos doentes era de 33 anos (idades compreendidas entre os 9 e os 75 anos). No estudo multicêntrico, a média de idades dos doentes era de 40 anos (idades compreendidas entre os 5 e os 73 anos).

Os resultados encontram-se resumidos na tabela 4 abaixo:

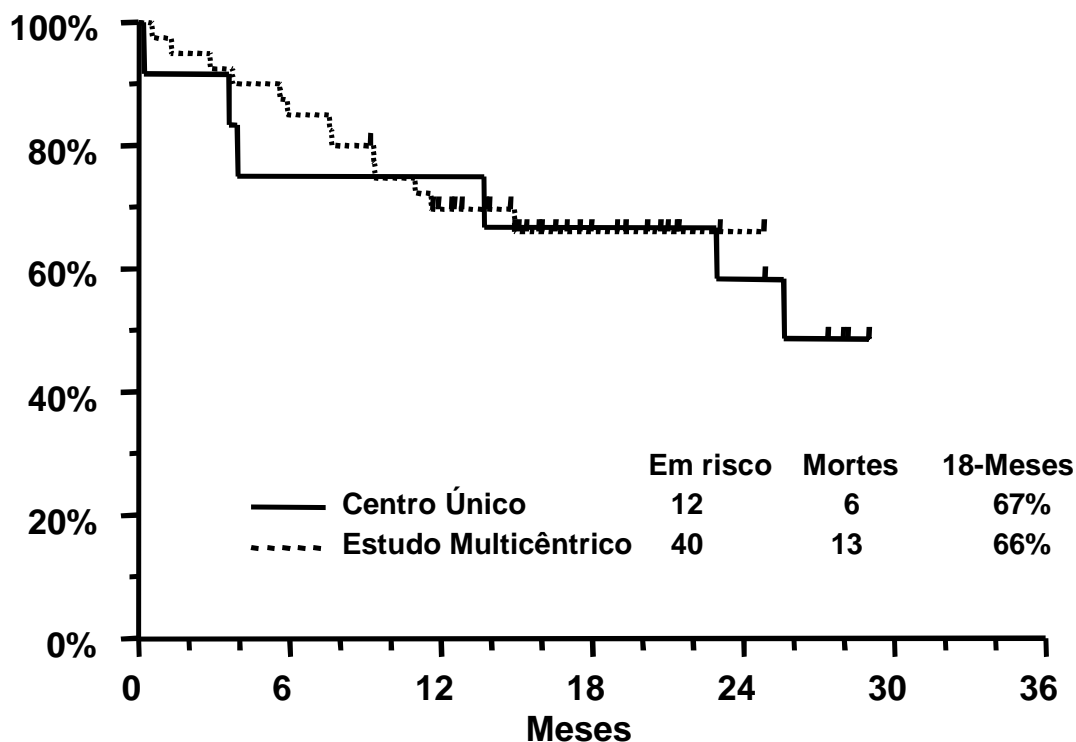
Tabela 4

	Ensaio de centro único N=12	Ensaio multicêntrico N=40
Dose de TRISENOX,mg/kg/dia (mediana, intervalo)	0,16 (0,06 – 0,20)	0,15
Remissão completa (CR)	11 (92%)	34 (85%)
Tempo para a remissão da medula óssea (mediana)	32 dias	35 dias
Tempo para CR (mediana)	54 dias	59 dias
Sobrevida ao fim de 18 Meses	67%	66%

O estudo realizado apenas num centro incluiu 2 doentes pediátricos (<de 18 anos de idade), tendo-se observado uma CR em ambos. O estudo multicêntrico incluiu 5 doentes pediátricos (<de 18 anos de idade), tendo-se observado uma CR em 3 destes doentes. Não foram tratadas crianças com menos de 5 anos de idade.

Num tratamento de seguimento (*follow-up*) dos doentes após consolidação, 7 doentes do estudo de um único centro e 18 doentes do estudo multicêntrico receberam uma terapêutica de manutenção adicional com TRISENOX. Três doentes do estudo de um único centro e 15 doentes do estudo multicêntrico foram submetidos a transplantes de células estaminais após terem completado o tratamento com TRISENOX. A média de Kaplan-Meier para a duração da CR no estudo de um único centro é de 14

meses e ainda não foi atingida no estudo multicêntrico. No último *follow-up*, 6 de 12 doentes do estudo de um único centro estavam vivos, com um tempo médio de *follow-up* de 28 meses (intervalo de 25 a 29). No estudo multicêntrico, 27 de 40 doentes encontravam-se vivos, com um tempo médio de *follow-up* de 16 meses (intervalo de 9 a 25). 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 (*Polymerase Chain Reaction – Reverse Transcriptase*) (RT-PCR), são apresentadas na tabela 5 abaixo.

Citogenética após a terapêutica com TRISENOX

Tabela 5

	Ensaio piloto de centro único N com CR = 11	Ensaio multicêntrico N com CR = 34
Citogenética Convencional [t(15;17)]		
Ausente	8 (73%)	31 (91%)
Presente	1 (9%)	0%
Não avaliável	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR para PML/-RAR α		
Negativa	8 (73%)	27 (79%)
Positiva	3 (27%)	4 (12%)
Não avaliável	0	3 (9%)

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

População pediátrica

A experiência em crianças é limitada. Dos 7 doentes com menos de 18 anos de idade (intervalo de 5 a 16 anos) tratados com TRISENOX na dose recomendada de 0,15 mg/kg/dia, 5 doentes apresentaram uma resposta completa (ver secção 4.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A forma inorgânica e liofilizada de trióxido de arsénio, quando colocada em solução, forma imediatamente o produto de hidrólise ácido arsénico (As^{III}). As^{III} é a espécie farmacologicamente ativa de trióxido de arsénio.

Distribuição

O volume de distribuição (V_d) para As^{III} é grande (>400 l) indicando distribuição significativa para os tecidos com ligação de proteínas insignificante. V_d está também dependente do peso, aumentando com o aumento do peso corporal. O arsénio total acumula-se principalmente no fígado, rim e coração, e em menor grau, no pulmão, cabelo e unhas.

Biotransformação

O metabolismo do trióxido de arsénio implica a oxidação de ácido arsénico (As^{III}), a espécie ativa de trióxido de arsénio, para ácido arsénico (As^V), bem como metilação oxidativa para ácido monometilarsónico (MMA^V) e ácido dimetilarsónico (DMA^V) por metiltransferases, principalmente no fígado. Os metabolitos pentavalentes, MMA^V e DMA^V , são lentos a aparecer no plasma (cerca de 10 a 24 horas após a primeira administração de trióxido de arsénio), mas devido à sua semivida maior, acumulam-se mais após múltipla dosagem do que As^{III} . A extensão da acumulação destes metabolitos está dependente do regime de dosagem. A acumulação aproximada variou entre 1,4 a 8 vezes, após administração de doses múltiplas comparativamente com administração de dose simples. As^V está presente no plasma apenas em níveis relativamente baixos.

Os estudos enzimáticos realizados *in vitro* com microsomas hepáticos humanos revelaram que o trióxido de arsénio não tem uma atividade inibidora a nível dos substratos das principais enzimas do citocromo P450, tais como 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Não são de esperar interações entre substâncias que são substratos destas enzimas P450 e o TRISENOX.

Eliminação

Cerca de 15% da dose de TRISENOX administrada é excretada na urina na forma de As^{III} inalterada. Os metabolitos metilados de As^{III} (MMA^V , DMA^V) são excretados principalmente na urina. A concentração plasmática de As^{III} desce da concentração plasmática de pico de uma maneira bifásica com uma semivida de eliminação terminal média de 10 a 14 horas. A depuração total de As^{III} no intervalo de dose única de 7 a 32 mg (administrado como 0,15 mg/kg) é de 49 L/h e a depuração renal é de 9 L/h. A depuração não está dependente do peso do indivíduo ou da dose administrada no intervalo de doses estudado. As semividas de eliminação terminal estimada média dos metabolitos MMA^V e DMA^V são 32 horas e 70 horas, respetivamente.

Compromisso renal

A depuração plasmática de As^{III} não foi alterada em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina de 50-80 ml/min) ou compromisso renal moderado (depuração da creatinina de 30-49 ml/min). A depuração plasmática de As^{III} em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min) foi 40% mais baixa quando comparada com doentes com função renal normal (ver secção 4.4).

A exposição sistémica a MMA^V e DMA^V teve tendência a ser maior em doentes com compromisso renal; a consequência clínica de tal é desconhecida mas não foi detetado aumento da toxicidade.

Afeção hepática

Os dados farmacocinéticos de doentes com carcinoma hepatocelular com afeção hepática ligeira a moderada indicam não haver acumulação de As^{III} ou de As^V após perfusões duas vezes por semana. Conforme avaliado por AUC normalizado por dose (por mg dose) não foi observada uma tendência clara para um aumento na exposição sistémica a As^{III} , As^V , MMA^V ou DMA^V em função da redução do nível da função hepática.

Linearidade/não-linearidade

No intervalo de dose única total de 7 a 32 mg (administrado como 0,15 mg/kg), a exposição sistémica (AUC) parece ser linear. O declínio da concentração plasmática de pico de As^{III} ocorre de uma maneira bifásica e é caracterizado por uma fase de distribuição rápida inicial seguida de uma fase de eliminação terminal mais lenta. Após administração a 0,15 mg/kg num regime diário (n=6) ou duas vezes por semana (n=3), foi observada uma acumulação de cerca do dobro de As^{III} , comparativamente com uma perfusão simples. Esta acumulação foi ligeiramente superior à esperada com base em resultados de dose única.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos limitados de toxicidade da reprodução com trióxido de arsénio em animais indicam haver embriotoxicidade e teratogenicidade (deficiências do tubo neural, anoftalmia e microftalmia) com a administração de 1-10 vezes a dose clínica recomendada (mg/m^2). Não foram efetuados estudos de fertilidade com TRISENOX. Os compostos de arsénio induzem aberrações cromossomais e transformações morfológicas das células de mamíferos, *in vitro* e *in vivo*. Não se realizaram estudos formais de carcinogenicidade com o trióxido de arsénio. Contudo, o trióxido de arsénio e outros compostos inorgânicos de arsénio são reconhecidos como carcinogéneos humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hidróxido de sódio

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Água para injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

TRISENOX 1 mg/ml concentrado para solução para perfusão

4 anos.

TRISENOX 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão

4 anos.

Após diluição em soluções intravenosas, TRISENOX é química e fisicamente estável durante 24 horas, entre 15-30 °C e durante 72 horas a temperaturas de refrigeração (2-8 °C). De um ponto de vista microbiológico, o produto tem de ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante a utilização, antes da administração, são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não deverão ser superiores a 24 horas entre 2-8 °C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições controladas e assepticamente validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

TRISENOX 1 mg/ml concentrado para solução para perfusão

Ampola de vidro de borosilicato de tipo I contendo 10 ml de concentrado.

Cada embalagem contém 10 ampolas.

TRISENOX 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão

Frasco para injetáveis incolor de vidro de borosilicato de tipo I contendo 6 ml de concentrado, revestido com uma manga de plástico protetora, fechado com uma rolha de borracha clorobutílica (tampão revestido com FluroTec) e cápsula de fecho tipo flip-off de alumínio.

Cada embalagem contém 6 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação de TRISENOX

A técnica asséptica deve ser estritamente respeitada durante o manuseamento de TRISENOX, já que não estão presentes quaisquer conservantes.

TRISENOX deve ser diluído com 100 a 250 ml de uma solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5%) ou de uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), imediatamente após ser retirado da ampola ou do frasco para injetáveis.

TRISENOX não pode ser misturado com, ou concomitantemente administrado na mesma linha intravenosa, com outros medicamentos.

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

Procedimento para a eliminação adequada

TRISENOX é apenas para utilização única e quaisquer porções não utilizadas de cada ampola ou de cada frasco para injetáveis devem ser adequadamente eliminadas. Não guarde porções não utilizadas para futuras administrações.

Qualquer medicamento não utilizado, qualquer material que entre em contacto com o produto ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

TRISENOX 1 mg/ml concentrado para solução para perfusão

EU/1/02/204/001

TRISENOX 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão
EU/1/02/204/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 05 março 2002

Data da última renovação: 05 março 2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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 Baixos

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TRISENOX 1 mg/ml concentrado para solução para perfusão
trióxido de arsénio

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de concentrado contém 1 mg de trióxido de arsénio.
Cada ampola de 10 ml contém 10 mg de trióxido de arsénio.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

10 ampolas

10 mg/10 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa após diluição

Doses únicas

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico: manusear com precaução

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Leia o folheto para ver o prazo de validade do produto diluído

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/204/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

AMPOLA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

TRISENOX 1 mg/ml concentrado estéril
trióxido de arsénio
Via IV após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Doses únicas

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 mg/10 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE 2 MG/ML****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TRISENOX 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão
trióxido de arsénio

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de concentrado contém 2 mg de trióxido de arsénio.
Cada frasco para injetáveis de 6 ml contém 12 mg de trióxido de arsénio.

NOVA CONCENTRAÇÃO

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

10 frascos para injetáveis
12 mg/6 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intravenosa após diluição
Doses únicas
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico: manusear com precaução

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Leia o folheto para ver o prazo de validade do produto diluído

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/204/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS DE 2 MG/ML

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

TRISENOX 2 mg/ml concentrado estéril
trióxido de arsénio
Via IV após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Doses únicas

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

12 mg/6 ml

6. OUTROS

NOVA CONCENTRAÇÃO

Citotóxico

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

TRISENOX 1 mg/ml concentrado para solução para perfusão trióxido de arsénio

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a receber este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é TRISENOX e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber TRISENOX
3. Como TRISENOX é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar TRISENOX
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é TRISENOX e para que é utilizado

TRISENOX é utilizado em doentes adultos com leucemia promielocítica aguda (APL) recentemente diagnosticada, de risco baixo a intermédio, e em doentes adultos cuja doença não respondeu a outras terapêuticas. A APL constitui um tipo de leucemia mieloide única, uma doença na qual ocorrem glóbulos brancos anormais e hemorragia anormal e nódos negros.

2. O que precisa de saber antes de receber TRISENOX

TRISENOX deve ser dado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de leucemias agudas.

Não pode receber TRISENOX

se tem alergia ao trióxido de arsénio ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Tem de falar com o seu médico ou enfermeiro antes de receber TRISENOX

- se tem uma perturbação da função dos rins.
- se tem problemas do fígado.

O seu médico tomará as seguintes precauções:

- Serão realizadas análises para verificar a quantidade de potássio, magnésio, cálcio e creatinina no sangue antes da sua primeira dose de TRISENOX.
- Deve também efetuar um registo elétrico do coração (eletrocardiograma, ECG) antes da sua primeira dose.
- As análises sanguíneas (potássio, cálcio, magnésio e função do fígado) devem ser repetidas durante o seu tratamento com TRISENOX.
- Para além disso, fará eletrocardiogramas duas vezes por semana.
- Se correr o risco de ter um certo tipo de ritmo do coração anormal (p.ex. torsade de pointes ou prolongamento QTc), o seu coração será monitorizado continuamente.
- O seu médico poderá controlar a sua saúde durante e depois do tratamento, dado que o trióxido de arsénio, a substância ativa presente em TRISENOX, pode causar outros cancros. Deve

comunicar quaisquer sintomas e circunstâncias novos ou excepcionais sempre que vir o seu médico.

- Se estiver em risco de deficiência de vitamina B1, faça o acompanhamento da sua função cognitiva e motora.

Crianças e adolescentes

TRISENOX não é recomendado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e TRISENOX

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Em especial, informe o seu médico

- se estiver a tomar algum dos vários tipos de medicamentos que podem causar uma alteração no seu ritmo do coração. Estes incluem:
 - determinados tipos de antiarrítmicos (medicamentos utilizados para corrigir batimentos irregulares do coração, por exemplo, quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
 - medicamentos para tratar psicoses (perda de contato com a realidade, por exemplo, tioridazina)
 - medicamentos para a depressão (por exemplo, amitriptilina)
 - alguns tipos de medicamentos para tratar infeções bacterianas, chamados antibióticos (por exemplo, eritromicina e esparfloxacina)
 - alguns medicamentos para tratar alergias como a febre do feno, chamados anti-histamínicos (por exemplo, terfenadina e astemizol)
 - quaisquer medicamentos que provoquem uma baixa de magnésio ou potássio no seu sangue (por exemplo, anfotericina B)
 - cisapride (um medicamento utilizado para aliviar determinados problemas de estômago).O efeito destes medicamentos na sua frequência cardíaca pode ser agravado pelo TRISENOX. Deverá ter o cuidado de informar o seu médico sobre todos os medicamentos que está a tomar.
- se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente quaisquer medicamentos que possam afetar o seu fígado. Caso tenha dúvidas, mostre o frasco ou a embalagem ao seu médico.

TRISENOX com alimentos e bebidas

Não há restrições de alimentos ou de bebidas enquanto estiver a receber TRISENOX.

Gravidez

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

TRISENOX pode causar lesões no feto quando utilizado por mulheres grávidas.

Se tem potencial para engravidar, tem de utilizar um contraceptivo eficaz durante o tratamento com TRISENOX e durante 6 meses após a conclusão do tratamento.

Se está grávida ou ficar grávida durante o tratamento com TRISENOX, deve aconselhar-se com o seu médico.

Os homens têm também de utilizar um contraceptivo eficaz e ser aconselhados a não conceber uma criança durante o tratamento com TRISENOX e durante 3 meses após a conclusão do tratamento.

Amamentação

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

O arsénio presente em TRISENOX passa para o leite materno. Dado que TRISENOX pode ser prejudicial para os bebés amamentados, não amamente enquanto estiver a receber TRISENOX e durante duas semanas após a última dose.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É de se esperar que TRISENOX tenha uma influência nula ou desprezável sobre a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Se sentir desconforto ou se não se sentir bem após uma injeção de TRISENOX, deve esperar que os sintomas desapareçam antes de conduzir ou utilizar máquinas.

TRISENOX contém sódio

TRISENOX contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como TRISENOX é administrado

Duração e frequência do tratamento

Doentes com leucemia promielocítica aguda recentemente diagnosticada

O seu médico irá dar-lhe TRISENOX uma vez todos os dias na forma de uma perfusão. No seu primeiro ciclo de tratamento poderá ser tratado todos os dias até a um máximo de 60 dias, ou até o seu médico determinar que a sua doença está melhor. Se a sua doença responder ao TRISENOX, ser-lhe-ão dados 4 ciclos adicionais de tratamento. Cada ciclo consiste em 20 doses, dadas 5 dias por semana (seguidos de uma interrupção de 2 dias), durante 4 semanas seguido de uma interrupção de 4 semanas. O seu médico irá decidir exatamente durante quanto tempo deverá continuar a terapêutica com TRISENOX.

Doentes com leucemia promielocítica aguda, cuja doença não respondeu a outras terapêuticas

O seu médico dar-lhe-á TRISENOX uma vez por dia na forma de uma perfusão. No seu primeiro ciclo de tratamento, pode ser tratado todos os dias até 50 dias no máximo ou até o seu médico determinar que a sua doença está melhor. Se a sua doença responder a TRISENOX, ser-lhe-á administrado um segundo ciclo de tratamento de 25 doses, dadas durante 5 dias por semana (seguido de uma interrupção de 2 dias) durante 5 semanas. O seu médico decidirá exatamente durante quanto tempo deverá continuar a terapêutica com TRISENOX.

Modo e via de administração

TRISENOX necessita de ser diluído com uma solução que contém glucose ou uma solução que contém cloreto de sódio.

TRISENOX é normalmente administrado por um médico ou enfermeiro. A administração faz-se por gota-a-gota (perfusão) numa veia durante 1-2 horas, mas a perfusão poderá durar mais tempo se ocorrerem efeitos indesejáveis como o rubor e tonturas.

TRISENOX não deve ser misturado com outros medicamentos ou perfundido através do mesmo tubo com outros medicamentos.

Se o seu médico ou enfermeiro lhe administrar mais TRISENOX do que deveria

Poderá sentir convulsões, fraqueza muscular e confusão. No caso de isto acontecer, o tratamento com TRISENOX deve ser imediatamente suspenso e o seu médico tratará a sobredosagem de arsénio.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se sentir os seguintes efeitos indesejáveis, pois estes podem ser sinais de uma doença grave chamada “síndrome de diferenciação” que pode ser fatal:

- dificuldade em respirar
- tosse
- dor no peito
- febre

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se sentir um ou mais dos seguintes efeitos indesejáveis, pois estes podem ser sinais de reação alérgica:

- dificuldade em respirar
- febre
- aumento súbito de peso
- retenção de água
- desmaios
- palpitações (fortes batimentos do coração que consegue sentir no peito)

Durante o tratamento com TRISENOX, poderá sentir algumas das seguintes reações:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- fadiga (cansaço), dor, febre, dor de cabeça
- náuseas, vômitos, diarreia
- tonturas, dores musculares, entorpecimento ou formigueiros
- erupção na pele ou comichão
- aumento do açúcar no sangue, edema (inchaço devido ao excesso de líquido)
- falta de ar, ritmo do coração acelerado, alterações no traçado do ECG do coração
- diminuição do potássio ou do magnésio no sangue, alterações nos testes da função hepática incluindo a presença de bilirrubina ou de gama-glutamilttransferase em excesso no sangue

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- diminuição da contagem de células sanguíneas (plaquetas, glóbulos vermelhos e/ou brancos), aumento dos glóbulos brancos
- arrepios, aumento de peso
- febre devido a uma infecção e baixos níveis de glóbulos brancos, infecção por herpes zoster
- dor no peito, hemorragia no pulmão, hipoxia (baixo nível de oxigénio), acumulação de líquido em redor do coração ou do pulmão, diminuição da pressão arterial, alteração do ritmo do coração
- desmaios, dor nas articulações ou nos ossos, inflamação dos vasos sanguíneos
- aumento do sódio ou do magnésio, cetonas no sangue e urina (cetoacidose), alterações nos testes da função renal, insuficiência renal
- dores de estômago (abdominais)
- vermelhidão da pele, cara inchada, visão desfocada

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- infecção pulmonar, infecção no sangue
- inflamação dos pulmões que pode causar dores no peito e falta de ar, insuficiência cardíaca
- desidratação, confusão
- Doença cerebral (encefalopatia, encefalopatia de Wernicke) com varias manifestações, incluindo dificuldade em utilizar os braços e as pernas, perturbações da fala e confusão

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar TRISENOX

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da ampola e na embalagem exterior.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Após a diluição, se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação e condições antes da utilização são da responsabilidade do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro e normalmente não deverão ser superiores a 24 horas, a 2 – 8 °C, a menos que a diluição tenha ocorrido em ambiente estéril.

Este medicamento não pode ser utilizado no caso de verificar partículas suspensas ou se a solução apresentar descoloração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de TRISENOX

- A substância ativa é o trióxido de arsénio. Cada ml de concentrado contém 1 mg de trióxido de arsénio. Cada ampola de 10 ml contém 10 mg de trióxido de arsénio.
- Os outros componentes são hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis. Ver secção 2 “TRISENOX contém sódio”.

Qual o aspeto de TRISENOX e conteúdo da embalagem

- TRISENOX é um concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril). TRISENOX é fornecido em ampolas de vidro, na forma de uma solução aquosa concentrada estéril, límpida, incolor.
- Cada embalagem exterior contém 10 ampolas de vidro de utilização única.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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 Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos : <http://www.ema.europa.eu>.

Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

<-----
A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

A TÉCNICA ASSÉPTICA DEVE SER ESTRITAMENTE RESPEITADA DURANTE A MANIPULAÇÃO DE TRISENOX, JÁ QUE NÃO ESTÃO PRESENTES QUAISQUER CONSERVANTES.

Diluição de TRISENOX

TRISENOX requer diluição antes de ser administrado.

O pessoal deve receber formação no manuseamento e diluição de trióxido de arsénio e deve utilizar vestuário protetor adequado.

Abertura da ampola: segure na ampola de TRISENOX com a ponta de cor a apontar para cima e à sua frente. Agite ou toque na ampola para que líquido eventualmente presente na ponta da ampola passe para o corpo desta. Com o polegar, prima agora a ponta de cor e quebre a ampola, segurando firmemente no corpo desta com a outra mão.

Diluição: introduza cuidadosamente a agulha de uma seringa na ampola e recolha todo o seu conteúdo. TRISENOX tem então de ser diluído imediatamente com 100 a 250 ml de uma solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5%) ou de uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

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

Utilização de TRISENOX

Apenas para utilização única. TRISENOX não pode ser misturado com, ou concomitantemente administrado na mesma linha intravenosa, com outros medicamentos.

TRISENOX deve ser administrado por via intravenosa ao longo de 1-2 horas. A duração da perfusão poderá prolongar-se por 4 horas, caso sejam observadas reações vasomotoras. Não é necessária a colocação de um cateter venoso central.

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

Após diluição em soluções intravenosas, TRISENOX é química e fisicamente estável durante 24 horas, entre 15-30 °C e durante 72 horas a temperaturas de refrigeração (2-8 °C). De um ponto de vista microbiológico, o produto tem de ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante a utilização, antes da administração, são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não deverão ser superiores a 24 horas entre 2-8 °C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições controladas e assepticamente validadas.

Procedimento para a eliminação adequada

Qualquer produto não utilizado, qualquer material que entre em contacto com o produto e os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o doente

TRISENOX 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão trióxido de arsénio

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a receber este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é TRISENOX e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber TRISENOX
3. Como TRISENOX é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar TRISENOX
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é TRISENOX e para que é utilizado

TRISENOX é utilizado em doentes adultos com leucemia promielocítica aguda (APL) recentemente diagnosticada, de risco baixo a intermédio, e em doentes adultos cuja doença não respondeu a outras terapêuticas. A APL constitui um tipo de leucemia mieloide única, uma doença na qual ocorrem glóbulos brancos anormais e hemorragia anormal e nódos negros.

2. O que precisa de saber antes de receber TRISENOX

TRISENOX deve ser dado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de leucemias agudas.

Não pode receber TRISENOX

se tem alergia ao trióxido de arsénio ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Tem de falar com o seu médico ou enfermeiro antes de receber TRISENOX

- se tem uma perturbação da função dos rins.
- se tem problemas do fígado.

O seu médico tomará as seguintes precauções:

- Serão realizadas análises para verificar a quantidade de potássio, magnésio, cálcio e creatinina no sangue antes da sua primeira dose de TRISENOX.
- Deve também efetuar um registo elétrico do coração (eletrocardiograma, ECG) antes da sua primeira dose.
- As análises sanguíneas (potássio, cálcio, magnésio e função do fígado) devem ser repetidas durante o seu tratamento com TRISENOX.
- Para além disso, fará eletrocardiogramas duas vezes por semana.
- Se correr o risco de ter um certo tipo de ritmo do coração anormal (p.ex. torsade de pointes ou prolongamento QTc), o seu coração será monitorizado continuamente.

- O seu médico poderá controlar a sua saúde durante e depois do tratamento, dado que o trióxido de arsénio, a substância ativa presente em TRISENOX, pode causar outros cancros. Deve comunicar quaisquer sintomas e circunstâncias novos ou excecionais sempre que vir o seu médico.
- Se estiver em risco de deficiência de vitamina B1, faça o acompanhamento da sua função cognitiva e motora.

Crianças e adolescentes

TRISENOX não é recomendado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e TRISENOX

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Em especial, informe o seu médico

- se estiver a tomar algum dos vários tipos de medicamentos que podem causar uma alteração no seu ritmo do coração. Estes incluem:
 - determinados tipos de antiarrítmicos (medicamentos utilizados para corrigir batimentos irregulares do coração, por exemplo, quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
 - medicamentos para tratar psicoses (perda de contato com a realidade, por exemplo, tioridazina)
 - medicamentos para a depressão (por exemplo, amitriptilina)
 - alguns tipos de medicamentos para tratar infeções bacterianas, chamados antibióticos (por exemplo, eritromicina e esparfloxacina)
 - alguns medicamentos para tratar alergias como a febre do feno, chamados anti-histamínicos (por exemplo, terfenadina e astemizol)
 - quaisquer medicamentos que provoquem uma baixa de magnésio ou potássio no seu sangue (por exemplo, anfotericina B)
 - cisapride (um medicamento utilizado para aliviar determinados problemas de estômago).
- O efeito destes medicamentos na sua frequência cardíaca pode ser agravado pelo TRISENOX. Deverá ter o cuidado de informar o seu médico sobre todos os medicamentos que está a tomar.
- se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente quaisquer medicamentos que possam afetar o seu fígado. Caso tenha dúvidas, mostre o frasco ou a embalagem ao seu médico.

TRISENOX com alimentos e bebidas

Não há restrições de alimentos ou de bebidas enquanto estiver a receber TRISENOX.

Gravidez

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

TRISENOX pode causar lesões no feto quando utilizado por mulheres grávidas.

Se tem potencial para engravidar, tem de utilizar um contraceptivo eficaz durante o tratamento com TRISENOX e durante 6 meses após a conclusão do tratamento.

Se está grávida ou ficar grávida durante o tratamento com TRISENOX, deve aconselhar-se com o seu médico.

Os homens têm também de utilizar um contraceptivo eficaz e ser aconselhados a não conceber uma criança durante o tratamento com TRISENOX e durante 3 meses após a conclusão do tratamento.

Amamentação

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

O arsénio presente em TRISENOX passa para o leite materno. Dado que TRISENOX pode ser prejudicial para os bebés amamentados, não amamente enquanto estiver a receber TRISENOX e durante duas semanas após a última dose.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É de se esperar que TRISENOX tenha uma influência nula ou desprezável sobre a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Se sentir desconforto ou se não se sentir bem após uma injeção de TRISENOX, deve esperar que os sintomas desapareçam antes de conduzir ou utilizar máquinas.

TRISENOX contém sódio

TRISENOX contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como TRISENOX é administrado

Duração e frequência do tratamento

Doentes com leucemia promielocítica aguda recentemente diagnosticada

O seu médico irá dar-lhe TRISENOX uma vez todos os dias na forma de uma perfusão. No seu primeiro ciclo de tratamento poderá ser tratado todos os dias até a um máximo de 60 dias, ou até o seu médico determinar que a sua doença está melhor. Se a sua doença responder ao TRISENOX, ser-lhe-ão dados 4 ciclos adicionais de tratamento. Cada ciclo consiste em 20 doses, dadas 5 dias por semana (seguidos de uma interrupção de 2 dias), durante 4 semanas seguido de uma interrupção de 4 semanas. O seu médico irá decidir exatamente durante quanto tempo deverá continuar a terapêutica com TRISENOX.

Doentes com leucemia promielocítica aguda, cuja doença não respondeu a outras terapêuticas

O seu médico dar-lhe-á TRISENOX uma vez por dia na forma de uma perfusão. No seu primeiro ciclo de tratamento, pode ser tratado todos os dias até 50 dias no máximo ou até o seu médico determinar que a sua doença está melhor. Se a sua doença responder a TRISENOX, ser-lhe-á administrado uma segundo ciclo de tratamento de 25 doses, dadas durante 5 dias por semana (seguido de uma interrupção de 2 dias) durante 5 semanas. O seu médico decidirá exatamente durante quanto tempo deverá continuar a terapêutica com TRISENOX.

Modo e via de administração

TRISENOX necessita de ser diluído com uma solução que contém glucose ou uma solução que contém cloreto de sódio.

TRISENOX é normalmente administrado por um médico ou enfermeiro. A administração faz-se por gota-a-gota (perfusão) numa veia durante 1-2 horas, mas a perfusão poderá durar mais tempo se ocorrerem efeitos indesejáveis como o rubor e tonturas.

TRISENOX não deve ser misturado com outros medicamentos ou perfundido através do mesmo tubo com outros medicamentos.

Se o seu médico ou enfermeiro lhe administrar mais TRISENOX do que deveria

Poderá sentir convulsões, fraqueza muscular e confusão. No caso de isto acontecer, o tratamento com TRISENOX deve ser imediatamente suspenso e o seu médico tratará a sobredosagem de arsénio.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se sentir os seguintes efeitos indesejáveis, pois estes podem ser sinais de uma doença grave chamada “síndrome de diferenciação” que pode ser fatal:

- dificuldade em respirar
- tosse
- dor no peito
- febre

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se sentir um ou mais dos seguintes efeitos indesejáveis, pois estes podem ser sinais de reação alérgica:

- dificuldade em respirar
- febre
- aumento súbito de peso
- retenção de água
- desmaios
- palpitações (fortes batimentos do coração que consegue sentir no peito)

Durante o tratamento com TRISENOX, poderá sentir algumas das seguintes reações:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- fadiga (cansaço), dor, febre, dor de cabeça
- náuseas, vômitos, diarreia
- tonturas, dores musculares, entorpecimento ou formigueiros
- erupção na pele ou comichão
- aumento do açúcar no sangue, edema (inchaço devido ao excesso de líquido)
- falta de ar, ritmo do coração acelerado, alterações no traçado do ECG do coração
- diminuição do potássio ou do magnésio no sangue, alterações nos testes da função hepática incluindo a presença de bilirrubina ou de gama-glutamilttransferase em excesso no sangue

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- diminuição da contagem de células sanguíneas (plaquetas, glóbulos vermelhos e/ou brancos), aumento dos glóbulos brancos
- arrepios, aumento de peso
- febre devido a uma infecção e baixos níveis de glóbulos brancos, infecção por herpes zoster
- dor no peito, hemorragia no pulmão, hipoxia (baixo nível de oxigênio), acumulação de líquido em redor do coração ou do pulmão, diminuição da pressão arterial, alteração do ritmo do coração
- desmaios, dor nas articulações ou nos ossos, inflamação dos vasos sanguíneos
- aumento do sódio ou do magnésio, cetonas no sangue e urina (cetoacidose), alterações nos testes da função renal, insuficiência renal
- dores de estômago (abdominais)
- vermelhidão da pele, cara inchada, visão desfocada

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- infecção pulmonar, infecção no sangue
- inflamação dos pulmões que pode causar dores no peito e falta de ar, insuficiência cardíaca
- desidratação, confusão
- Doença cerebral (encefalopatia, encefalopatia de Wernicke) com varias manifestações, incluindo dificuldade em utilizar os braços e as pernas, perturbações da fala e confusão

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar TRISENOX

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem exterior.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Após a diluição, se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação e condições antes da utilização são da responsabilidade do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro e normalmente não deverão ser superiores a 24 horas, a 2 – 8 °C, a menos que a diluição tenha ocorrido em ambiente estéril.

Este medicamento não pode ser utilizado no caso de verificar partículas suspensas ou se a solução apresentar descoloração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de TRISENOX

- A substância ativa é o trióxido de arsénio. Cada ml de concentrado contém 2 mg de trióxido de arsénio. Cada frasco para injetáveis de 6 ml contém 12 mg de trióxido de arsénio.
- Os outros componentes são hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis. Ver secção 2 “TRISENOX contém sódio”.

Qual o aspeto de TRISENOX e conteúdo da embalagem

- TRISENOX é um concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril). TRISENOX é fornecido em frascos para injetáveis de vidro, revestidos com uma manga de plástico protetora, na forma de uma solução aquosa concentrada estéril, límpida, incolor.
- Cada embalagem exterior contém 10 frascos para injetáveis de vidro de utilização única.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos : <http://www.ema.europa.eu>.

Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

<-----

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

A TÉCNICA ASSÉPTICA DEVE SER ESTRITAMENTE RESPEITADA DURANTE A MANIPULAÇÃO DE TRISENOX, JÁ QUE NÃO ESTÃO PRESENTES QUAISQUER CONSERVANTES.

Diluição de TRISENOX

TRISENOX requer diluição antes de ser administrado.

O pessoal deve receber formação no manuseamento e diluição de trióxido de arsénio e deve utilizar vestuário protetor adequado.

ATENÇÃO: NOVA CONCENTRAÇÃO (2 mg/ml)

Diluição: introduza cuidadosamente a agulha de uma seringa no frasco para injetáveis e recolha o volume necessário. TRISENOX tem então de ser diluído imediatamente com 100 a 250 ml o de uma solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5%) ou de uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

As porções não utilizadas de cada frasco para injetáveis devem ser adequadamente eliminadas. Não guarde porções não utilizadas para futuras administrações.

Utilização de TRISENOX

Apenas para utilização única. TRISENOX não pode ser misturado com, ou concomitantemente administrado na mesma linha intravenosa, com outros medicamentos.

TRISENOX deve ser administrado por via intravenosa ao longo de 1-2 horas. A duração da perfusão poderá prolongar-se por 4 horas, caso sejam observadas reações vasomotoras. Não é necessária a colocação de um cateter venoso central.

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

Após diluição em soluções intravenosas, TRISENOX é química e fisicamente estável durante 24 horas, entre 15-30 °C e durante 72 horas a temperaturas de refrigeração (2-8 °C). De um ponto de vista microbiológico, o produto tem de ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante a utilização, antes da administração, são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não deverão ser superiores a 24 horas entre 2-8 °C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições controladas e asépticamente validadas.

Procedimento para a eliminação adequada

Qualquer produto não utilizado, qualquer material que entre em contacto com o produto e os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.