

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ARSENIN® (trióxido de arsénico)
Forma farmacéutica:	Solución para infusión IV
Fortaleza:	1 mg/mL
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro con 10 mL. Estuche por 10 bulbos de vidrio incoloro con 10 mL cada uno. Estuche por 25 bulbos de vidrio incoloro con 10 mL cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	EMPRESA LABORATORIOS AICA, LA HABANA, CUBA.
Fabricante, país:	EMPRESA LABORATORIOS AICA. UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) CITOSTÁTICOS, LA HABANA, CUBA.
Número de Registro Sanitario:	M-16-247-L01
Fecha de Inscripción:	20 de diciembre de 2016
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Trióxido de arsénico	1,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento para la inducción de la remisión y consolidación en pacientes con leucemia aguda promielocítica que se caracteriza por la presencia de la translocación t(15:17) y/o expresión del gen PML/RAR α , refractarias a la quimioterapia con antraciclinas y ácido retinoico, o que han recaído después de este tratamiento.

No se ha estudiado el trióxido de arsénico en otros subtipos de leucemia mielogénica aguda.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al trióxido de arsénico o a otros compuestos que contengan arsénico.

Precauciones:

Pediatría: En pacientes menores de 18 años de edad (entre 5 y 16 años) se recomienda una dosis de 0,15 mg/kg al día. Su seguridad y eficacia en niños menores de 5 años no ha sido establecida.

Pacientes con disfunción renal o hepática: Se tendrá precaución en pacientes con disfunción renal tratados con trióxidos de arsénico, ya que la principal vía de eliminación del arsénico es por excreción renal.

Cardiología: El trióxido de arsénico puede causar prolongación del intervalo QT y bloqueo atrioventricular completo. La prolongación QT puede dar lugar a una arritmia ventricular del tipo torsade de pointes que puede ser fatal.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Sustancia de uso delicado que debe ser administrada bajo estricta vigilancia médica. Este medicamento está libre de preservos.

Antes de iniciar la terapia con trióxido de arsénico deberá realizarse una valoración de los electrolitos en el suero (potasio, calcio y magnesio) y de creatinina y un monitoreo electrocardiográfico. Si existieran deficiencias electrolíticas éstas deberán ser corregidas y si es posible discontinuar el empleo de drogas que prolonguen el intervalo QT.

Además monitorear los perfiles hematológicos y de coagulación al menos dos veces a la semana.

Durante la terapia con trióxido de arsénico la concentración de potasio debe mantenerse por encima de 4 mEq/dL y la concentración de magnesio debe mantenerse por encima de 1,8 mg/dL. Los pacientes con un valor de intervalo QT absoluto mayor de 500 mseg deberán valorarse de nuevo y corregir los factores concomitantes de riesgo, valorando la relación riesgo/beneficio de continuar la terapia o suspenderla. Si se desarrollan síncope o latidos cardíacos irregulares el paciente deberá ser hospitalizado para monitoreo y revaloración de los electrolitos. La terapia deberá ser discontinuada temporalmente hasta que el intervalo QT sea menor de 460 mseg, los desórdenes electrolíticos se corrijan y cesen los latidos cardíacos irregulares y el síncope.

Efectos indeseables:

La mayoría de los pacientes experimentan toxicidad relacionada con el uso del medicamento. Las reacciones adversas más comunes son leucocitosis, desórdenes gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarreas y dolor abdominal), fatigas, edemas, hiperglicemia, disnea, tos, rash, prurito, dolor de cabeza y vértigo. Estos efectos adversos desaparecen al interrumpir la terapia.

Otros efectos pueden ser dolor en el pecho, hiperemia de las vísceras, estomatitis, disfunción renal, proteinuria, hiperqueratosis palmar o plantar, hiperpigmentación del tronco y las extremidades, neuropatía, prolongación del intervalo QT, fiebre, falta de aire, hiperleucocitosis, ganancia músculo esquelética, anorexia, constipación, hipocaliemia, hipomagnesemia, hiperglicemia, convulsiones, parestesia, hipoxia, dermatitis, taquicardia, palpitaciones, mialgia, anemia, leucopenia moderada con o sin eosinofilia, hipotensión, ansiedad, depresión, visión borrosa, irritación, hemorragia vaginal e insomnio. Puede producir toxicidad en el hígado, causando infiltración, necrosis central y cirrosis.

A grandes dosis aumenta la permeabilidad capilar; pudiendo ocurrir la transudación del plasma y una pérdida significativa del volumen intravascular. Más tarde se pueden producir daños miocárdicos e hipotensión. Los desórdenes en el electrocardiograma pueden persistir varios meses después de una intoxicación aguda.

Posología y método de administración:

El trióxido de arsénico debe ser diluido inmediatamente después de abrir el bulbo en 100 ó 250 mL de dextrosa al 5% o cloruro de sodio al 0,9%.

Cada bulbo es de dosis única y no contiene preservos, de ahí que las porciones que no se utilizan deben desecharse. No deberá mezclarse con otros medicamentos.

La administración es por infusión intravenosa de 1 a 2 horas. La duración de la infusión puede extenderse hasta 4 horas si se observan reacciones vasomotoras agudas.

No se requiere del empleo de catéter venoso central.

Después de diluido el trióxido de arsénico es química y físicamente estable cuando se almacena durante 24 horas a temperatura ambiente y 48 horas bajo refrigeración.

La administración debe ser intravenosa a una dosis de 0,15 mg/kg al día hasta la remisión de la médula ósea. La inducción total no debe sobrepasar de 60 dosis por tratamiento.

La consolidación del tratamiento debe comenzar de 3 a 6 semanas después de completada la terapia de inducción. Debe administrarse intravenosamente a una dosis de 0,15 mg/kg al día por 25 dosis durante un período de 5 semanas.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han realizado valoraciones entre la interacción de la droga con otros agentes. Sin embargo, se debe tener cuidado con el uso concomitante con otros medicamentos que puedan incrementar el intervalo QT (ej. algunos antiarrítmicos o tioridazina) o conduzcan a desórdenes electrolíticos (diuréticos o anfotericina B).

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: Categoría de riesgo D.

Lactancia: El arsénico se excreta a través de la leche materna. Debido a las reacciones adversas que pueda provocar sobre el recién nacido se suspenderá la lactancia si fuera estrictamente necesaria la utilización en mujeres en período de lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves: Si aparecen los síntomas de toxicidad aguda (ej. convulsiones, debilidad muscular y confusión) debe discontinuarse el tratamiento y aplicar terapia de quelación. El tratamiento para la intoxicación aguda por arsénico incluye la administración de dimercaprol a una dosis de 3 mg/kg intramuscular cada 4 horas hasta que la toxicidad desaparezca. Con posterioridad se administrará una dosis de 250 mg de penicilamina por vía oral hasta una frecuencia máxima de 4 veces al día.

Propiedades farmacodinámicas:

El mecanismo de acción del trióxido de arsénico no está completamente dilucidado. El trióxido de arsénico produce "in vitro" cambios morfológicos y fragmentación del ADN característicos de la apoptosis en las células NB-4 de leucemia promielocítica humana. También causa daños o degradación de la proteína híbrida PML-RAR α .

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La farmacocinética del trióxido de arsénico no está completamente caracterizada.

Metabolismo: En el metabolismo está involucrado la reducción del arsénico pentavalente al arsénico trivalente mediante la enzima arsenato reductasa y la metilación del arsénico trivalente a ácido monometilarsénico y de ácido monometilarsénico a ácido dimetilarsénico mediante la enzima metiltransferasa. El sitio principal donde ocurren las reacciones de metilación es en el hígado. El arsénico se almacena principalmente en el hígado, riñón, corazón, pulmones, pelos, uñas y en pequeñas cantidades en músculos y tejidos nerviosos.

Excreción: El arsénico trivalente es mayormente metilado en los humanos y su excreción es a través de la orina y pequeñas cantidades se excretan a través de las heces fecales, pulmones, piel y leche materna y atraviesa la barrera placentaria.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Cada bulbo es de dosis única y no contiene preservativo, de ahí que las porciones que no se utilizan deben desecharse.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de agosto de 2017.