

## Tiesioginis kreipimasis į sveikatos priežiūros specialistus

2017 m. rugpjūčio 9 d.

**TRISENOX (arseno trioksidas 1 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui) stoka: sutrikusio tiekimo laikotarpiu preparatas bus pakeistas importuojamu injekcijoms skirtu arseno trioksidu 1 mg/ml (PHENASEN)**

Gerbiamas sveikatos priežiūros specialiste,

Teva B.V. bendrovė (vaisto TRISENOX registruotoja), suderinusi su Europos vaistų agentūra ir Valstybine vaistų kontrolės tarnyba prie LR SAM, norėtų jums pateikti toliau išdėstytą informaciją.

### *Santrauka*

- **Numatoma, kad dėl TRISENOX gamybos problemų 2017 m. rugpjūčio viduryje (ar pabaigoje) ES rinkose gali pritrūkti šio preparato. Kilusios gamybos problemos neturi jokios įtakos šiuo metu rinkoje esančių preparatų saugumui ir veiksmingumui.**
- **Siekdama užtikrinti nenutrūkstamą tiekimą, Teva bendrovė nusprendė iš Australijos į ES importuoti lygiavertį arseno trioksido (1 mg/ml) injekcinį preparatą (PHENASEN, kurį gamina „Phebra Pty“, Ltd.).**
- **PHENASEN ir TRISENOX sudėtyje yra ta pati veiklioji medžiaga – arseno trioksidas. Jos bendra koncentracija taip pat yra tokia pati – 10 mg arseno trioksido 10 ml tirpalo. TRISENOX tiekiamas ampulėmis, o PHENASEN tiekiamas buteliukais.**

### *Pagrindinė informacija*

TRISENOX (arseno trioksidas) skiriamas pasiekti remisiją ir stabilizuoti būklę suaugusiems pacientams, sergantiems:

- pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ūmine promielocitine leukemija (ŪPL) (baltųjų kraujo ląstelių kiekis  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), kartu su politransretino rūgštimi (PTRR);
- recidyvuojančia / refrakterine ūmine promielocitine leukemija (ŪPL) (ankstesnis gydymas turėjo būti retinoidais ir chemoterapija), kuri susijusi su t(15; 17) translokacija ir (arba) promielocitinės leukemijos / retino rūgšties alfa receptoriaus (PML/RRR alfa) genu.

Teva bendrovė neseniai pakeitė TRISENOX gamintoją. Šį pakeitimą ES patvirtino 2017 m. gegužės 5 d. Tačiau dirbant su naujuoju gamintoju kilo tam tikrų gamybos problemų. Gamintojas uoliai dirba, kad ištaisytų situaciją. Apžiūrint tam tikras TRISENOX serijas pastebėta, kad preparato tirpalas ampulėse yra

pusiau skaidrus, o ne skaidrus, koks turėtų būti. Šiuo metu atliekamas tyrimas siekiant nustatyti pirminę priežastį bei reikiamus korekcinis ir prevencinius veiksmus. Nė vienos naujojo gamintojo pagamintos serijos gaminiai nebus tiekiami į ES rinką, kol bus gauti priimtini tyrimo rezultatai. Šiuo metu rinkoje esančioms TRISENOX ampulėms gamybos problemos įtakos neturėjo.

Šiuo metu Europos rinkoje esančios TRISENOX ampulės yra gautos iš anksčiau užregistruoto gamintojo. Tačiau vaisto atsargų mažėja ir, nors Teva mėgina jas persikirstyti ES rinkose, manoma, kad 2017 m. rugpjūčio viduryje (ar pabaigoje) atsargos baigsis. Siekdama užtikrinti nenutrūkstamą tiekimą, Teva nusprendė iš Australijos į ES importuoti lygiavertį arseno trioksido (1 mg/ml) injekcinį preparatą (PHENASEN, kurį gamina „Phebra Pty“, Ltd.)

PHENASEN ir TRISENOX sudėtyje yra ta pati veiklioji medžiaga – arseno trioksidas. Jos bendra koncentracija taip pat yra tokia pati – 10 mg arseno trioksido 10 ml tirpalo. Atkreipiame jūsų dėmesį, kad TRISENOX tiekiamas ampulėmis, o PHENASEN tiekiamas buteliukais.

### **Bendrovės kontaktiniai duomenys**

Jei kiltų daugiau klausimų dėl preparato atsargų arba TRISENOX užsakymo, prašom kreiptis į Teva vietinį atstovą UAB „Sicor Biotech“ tel. (8 5) 2660203 arba [info@teva.lt](mailto:info@teva.lt)

### **Kvietimas teikti klausimus**

Sveikatos priežiūros specialistai arba pacientai turėtų kreiptis į Teva vietinį atstovą UAB „Sicor Biotech“, jeigu kiltų klausimų dėl:

- pranešimo apie kokybės problemas ir bet kokį TRISENOX gydomiems pacientams pasireiškusį nepageidaujamą poveikį;
- šiame laiške pateiktos informacijos arba saugaus ir veiksmingo TRISENOX vartojimo.

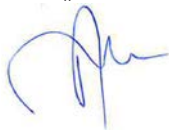
### **Raginimas pranešti apie nepageidaujamas reakcijas**

Prašom ir toliau pranešti apie įtariamas vaisto sukeltas nepageidaujamas reakcijas, įskaitant vaisto vartojimo klaidas. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, užpildę interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/> esančią formą, ir atsiųsti ją paštu Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos, Žirmūnų g. 139A, LT 09120 Vilnius, faksu 8 800 20131 arba el. paštu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt)

### **Priedai**

TRISENOX ir PHENASEN (arseno trioksidas) injekciniai preparatai: informacija apie preparatų skirtumus.

Pagarbiai  
Armands Bisters, MD  
Medicinos vadovas Baltijos šalims  
UAB „Sicor Biotech“



**Priedas**

Amsterdamas, 2017 m. rugpjūčio 9 d.

**SVARBI INFORMACIJA APIE VAISTĄ****TRISENOX ir PHENASEN (arseno trioksidas)  
1 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui:  
informacija apie preparatų skirtumus****INFORMACIJA APIE PREPARATĄ: PHENASEN**

10 ml preparato yra 10 mg veikliosios medžiagos arseno trioksido. Sudėtyje taip pat yra natrio hidroksido ir injekcinio vandens. Vandeniio chlorido rūgšties pridedama koreguoti pH. Tai sterilus tirpalas, skirtas naudoti vieną kartą, jame nėra priešmikrobinių konservantų. PHENASEN pH intervalas yra 5,0–8,5. Prieš vartojant PHENASEN reikia praskiesti. PHENASEN (arseno trioksido tirpalas injekcijoms, 10 mg/10 ml) tiekiamas 10 ml buteliukais, dėžutėje yra 10 buteliukų. Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**TERAPINĖS INDIKACIJOS**

- Sukelti remisiją ir stabilizuoti būklę ūmine promielocitine leukemija (ŪPL) sergantiems ligoniams, kuriems nepadėjo chemoterapinis gydymas retinoidais ir antraciklinais arba po šio gydymo pasireiškė ligos atkrytis ir kurių ŪPL yra susijusi su t(15; 17) translokacija ir (arba) PML/RRR alfa genu.
- Sukelti remisiją ir stabilizuoti būklę anksčiau negydytiems ūmine promielocitine leukemija (ŪPL) sergantiems ligoniams, skiriant kartu su politransretino rūgštimi (PTRR) ir (arba) chemoterapija, kai ŪPL yra susijusi su t(15; 17) translokacija ir (arba) PML/RRR alfa genu (**indikacija neapsiriboja mažos ar vidutinės rizikos ŪLP sergančiais pacientais**).

**DOZAVIMAS IR SKYRIMAS****Vartojimo metodas**

0,15 mg/kg per parą praskiedžiama 100–250 ml 5 % gliukozės injekcinio tirpalo arba 0,9 % natrio chlorido injekcinio tirpalo ir sulašinama į veną per dvi valandas.

Praskiestą tirpalą reikia suvartoti kiek įmanoma greičiau. Tai sterilus tirpalas, skirtas naudoti vieną kartą, jame nėra priešmikrobinių konservantų. Jei paruoštą tirpalą būtina laikyti, jis gali būti laikomas ne ilgiau kaip 24 val. šaldytuve 2–8 °C temperatūros sąlygomis, o paskui išmetamas.

**Dozavimas**

Pacientai, kuriems pirmą kartą diagnozuota ŪPL, skirstomi į:

**Didelės rizikos ŪPL sergančius pacientus** – ATO kartu su PTRR + chemoterapija (šios indikacijos TRISENOX preparato charakteristikų santraukoje nėra).

**Mažos ir vidutinės rizikos ŪPL sergančius pacientus** – ATO kartu su PTRR.

- Pradinis gydymas: 0,15 mg/kg per parą nuo pirmos dienos iki visiškos hematologinės remisijos, ilgiausiai 60 dienų. Jeigu hematologinės remisijos pasiekti nepavyksta, po 60 dienų gydymą reikia nutraukti (schema ir dozė tokia pati, kokia nurodyta TRISENOX preparato charakteristikų santraukoje).
- Būklės stabilizavimas: 0,15 mg/kg per parą 5 dienas per savaitę. Vaistą reikia vartoti 4 savaites, paskui 4 savaites nevartoti; iš viso skiriami 4 gydymo ciklai (schema ir dozė tokia pati, kokia nurodyta TRISENOX preparato charakteristikų santraukoje).

**Recidyvuojanti / refrakterinė ūminė promielocitinė leukemija (ŪPL)**

- Pradinis gydymas: pradėdant gydyti kasdien skiriama 0,15 mg/kg per parą ir gydymas tęsiamas, kol pasiekama remisija kaulų čiulpuose. Jeigu per 60 dienų remisija kaulų čiulpuose nepasiekama, gydymą reikia nutraukti (ši schema kiek skiriasi nuo nurodytos TRISENOX preparato charakteristikų santraukoje, o dozė yra tokia pati).
- Būklę stabilizuojantis gydymas: papildomą būklę stabilizuojantį gydymą galima pradėti praėjus 3–4 savaitėms po pradinio gydymo ciklo pabaigos. Dozė yra tokia pati, kokia skiriama pradiniam gydymui, tačiau per 5 savaites skiriamos 25 paros dozės (schema ir dozė tokia pati, kokia nurodyta TRISENOX preparato charakteristikų santraukoje).

#### **INFORMACIJA APIE PREPARATĄ: TRISENOX**

TRISENOX (1 mg/ml) koncentratas infuziniam tirpalui. 1 ml TRISENOX yra 1 mg arseno trioksido. Talpyklės pobūdis ir jos turinys: I tipo borosilikatinio stiklo ampulė, kurioje yra 10 ml koncentrato. Vienoje pakuotėje yra 10 ampulių. Pagalbinių medžiagų sąrašas: natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis (kaip pH reguliatorius), injekcinis vanduo. Specialieji laikymo nurodymai: negalima užšaldyti.

#### **TERAPINĖS INDIKACIJOS**

Skiriamas sukelti remisiją ir stabilizuoti būklę suaugusiems pacientams, sergantiems:

- pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ūminė promielocitinė leukemija (ŪPL) (baltųjų kraujo ląstelių kiekis  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), kartu su politransretino rūgštimi (PTRR);
- recidyvuojančia / refrakterine ūminė promielocitinė leukemija (ŪPL) (ankstesnis gydymas turėjo būti retinoidais ir chemoterapija), susijusia su t(15; 17) translokacija ir (arba) promielocitinės leukemijos / retino rūgšties alfa receptoriaus (PML/RRR alfa) genu.

Kitų potipių ūminės mielogeninės leukemijos sėkmingo gydymo arseno trioksidu dažnis netirtas.

## DOZAVIMAS IR SKYRIMAS

### Vartojimo būdas

TRISENOX ištraukus iš ampulės reikia tuoj pat praskiesti 100–250 ml gliukozės 50 mg/ml (5 %) injekcinio tirpalo arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Vaistas yra vienkartinio vartojimo, nesuvarotą kiekvienos ampulės tirpalo likutį reikia išmesti laikantis nustatytų reikalavimų. Nesuvaroto tirpalo negali saugoti ir naudoti vėlesnėms infuzijoms.

Praskiesto intraveniniu tirpalu TRISENOX cheminės ir fizinės savybės nekinta 24 valandas esant 15 °C – 30 °C temperatūrai ir 48 valandas esant 2 °C – 8 °C temperatūrai (laikant šaldytuve). Dėl mikrobiologinių priešasčių preparatą privalu vartoti nedelsiant. Priešingu atveju už tinkamą vartoti saugojimo laiką ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai saugojimo laikas neturi būti ilgesnis kaip 24 valandos esant 2 °C – 8 °C temperatūrai, išskyrus atvejus, kai koncentratas yra skiedžiamas laikantis nustatytų aseptikos reikalavimų.

### Dozavimas

Pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ūminė promielocitinė leukemija (ŪPL):

- Pradinio gydymo schema: 0,15 mg/kg TRISENOX dozė švirkščiami į veną kartą per parą kasdien, kol pasiekama visiška remisija. Jei per 60 dienų visiška remisija nepasiekama, gydymą reikia nutraukti.
- Būklę stabilizuojančio gydymo schema: 0,15 mg/kg TRISENOX dozė švirkščiami į veną kartą per parą 5 dienas per savaitę. Gydymą reikia tęsti 4 savaites vartojant vaistinį preparatą ir 4 savaites jo nevartojant, iš viso 4 ciklus.

Recidyvuojanti / refrakterinė ūminė promielocitinė leukemija (ŪPL):

- Pradinio gydymo schema: pastovi 0,15 mg/kg TRISENOX dozė švirkščiami į veną kartą per parą kasdien, kol pasiekama visiška remisija (mažiau nei 5 proc. blastų kaulų čiulpų ląstelėse, nesimatant leukeminių ląstelių). Jei per 50 dienų visiška remisija neįvyksta, gydymas turi būti nutrauktas.
- Būklę stabilizuojančio gydymo schema: būklę stabilizuojantį gydymą reikia pradėti praėjus 3–4 savaitėms po pradinio gydymo ciklo pabaigos. 0,15mg/kg TRISENOX dozė per parą švirkščiami į veną 5 dienas iš eilės darant 2 dienų pertrauką. Iš viso per 5 savaites skiriamos 25 dozės.

### PASTABA

PHENASEN ir TRISENOX: abiejuose preparatuose yra tokia pati veikliosios medžiagos arseno trioksido koncentracija – 10 ml yra 10 mg arseno trioksido, tačiau:

- PHENASEN tiekiamas buteliukais;

- TRISENOX tiekiamas ampulėmis.

## INDIKACIJA

Pacientai, kuriems pirmą kartą diagnozuota ŪPL:

- PHENASEN: indikacija neapsiriboja mažos ir vidutinės rizikos ŪLP sergančiais pacientais;
- TRISENOX: indikacija apsiriboja tik mažos ir vidutinės rizikos ŪLP sergančiais pacientais.

Be to, pacientams, kuriems pirmą kartą diagnozuota ŪPL, PHENASEN gali būti skiriamas kartu su politransretino rūgštimi (PTRR) ir (arba) chemoterapija, atsižvelgiant į rizikos mastą. Tačiau TRISENOX preparato charakteristikų santraukoje nurodyta, kad vaistą kartu su PTRR galima skirti tik pacientams, kurie serga mažos ir vidutinės rizikos ŪPL.

## SCHEMA IR DOZAVIMAS

- PHENASEN: pacientams, kuriems pirmą kartą diagnozuota ŪPL, atsižvelgiant į rizikos mastą, yra skirtinga gydymo schema:
  - Didelės rizikos grupės pacientams (baltųjų kraujo ląstelių skaičius  $\geq 10 \times 10^9/l$ ) skiriamas PTRR, chemoterapijos ir ATO derinys. Šios indikacijos TRISENOX preparato charakteristikų santraukoje nėra.
  - Mažos ir vidutinės rizikos grupės pacientams (baltųjų kraujo ląstelių skaičius  $\leq 10 \times 10^9/l$ ) skiriamas PTRR ir ATO derinys. Schema ir dozė mažos ir vidutinės rizikos grupės ŪPL sergantiems pacientams PHENASEN ir TRISENOX preparato charakteristikų santraukoje yra tokios pat.
- PHENASEN: pacientams, sergantiems recidyvuojančia / refrakterine ŪPL, yra skirtinga gydymo schema:
  - PHENASEN preparato apraše nurodyta pradinio gydymo trukmė yra 60 dienų, o TRISENOX preparato charakteristikų santraukoje – 50 dienų.
  - Būklę stabilizuojantis gydymas: schema ir dozė PHENASEN ir TRISENOX preparato charakteristikų santraukoje yra tokios pat.
- Dozės keitimas pasireiškus gydymo sukeltam nepageidaujamam poveikiui (3 laipsnio ar sunkesniam pagal Nacionalinio vėžio instituto Bendruosius toksiškumo kriterijus): pacientams gydymą galima tęsti tik tada, kai toksinis poveikis praeina arba sutrikimas, dėl kurio gydymas buvo nutrauktas, palengvėja iki lygmens, koks buvo pradedant gydymą. Tokiais atvejais gydymą atnaujinti reikia skiriant 50 % pirmiau skirtos dozės. Tačiau šiek tiek skiriasi laikas, per kurį dozė didinama iki 100 % pirmiau skirtos dozės:

- PHENASEN: jei atnaujinus gydymą ir skiriant sumažintą dozę intoksikacijos požymiai per 3 paras nepasireiškia, galima vėl skirti 100 % ankstesnės paros dozės. Pacientams, kuriems intoksikacija pasikartoja, tolesnį gydymą TRISENOX būtina nutraukti.
- TRISENOX: jei atnaujinus gydymą ir skiriant sumažintą dozę intoksikacijos požymiai per 7 paras nepasireiškia, galima vėl skirti 100 % ankstesnės paros dozės. Pacientams, kuriems intoksikacija pasikartoja, tolesnį gydymą TRISENOX būtina nutraukti.
- Papildomai TRISENOX preparato charakteristikų santraukoje apie su QT intervalo pailgėjimu susijusius simptomus. Poveikiui praėjus gydymą galima tęsti skiriant 50 % anksčiau vartotos vaistinio preparato paros dozės. Jei per 7 dienas nuo gydymo, skiriant sumažintą dozę, pradžios QTc intervalas daugiau nepailgėjo, antrą savaitę gydymą TRISENOX galima tęsti vartojant 0,11 mg/kg kūno svorio per parą. Jei intervalas nebeilgėja, paros dozę galima vėl padidinti iki 100 % pradinės dozės. **PHENASEN preparato charakteristikų santraukoje specialus dozės didinimo metodas dviem etapais pacientams, kuriems sinkopė, nereguliarus širdies plakimas ir QT intervalo pailgėjimas nesikartoja, neminimas.**

Mario Cepparulo, MD PhD  
Direktoriaus medicinai pavaduotojas  
„Teva Pharmaceuticals,“ BV